Déterminants de la fréquence cardiaque

A. BENETOS
Service de Gériatrie, Hôpital de Brabois,
CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

Le niveau de la fréquence cardiaque (FC) dépend de plusieurs facteurs tels que le sexe et l'âge, la présence de certaines maladies et le niveau d'activités physiques, mais également de facteurs métaboliques et hémodynamiques.

En effet, la FC est constamment accélérée chez les patients hypertendus et les sujets qui présentent des troubles métaboliques. Il existe en effet des interactions multiples entre la FC, l'activité sympathique, l'insulinorésistance et le syndrome métabolique. Ainsi, l'accélération de la FC peut être considérée comme l'un des éléments clés du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire.

Connaître les déterminants de la FC peut ainsi avoir un intérêt majeur afin de comprendre les mécanismes des effets délétères de l'accélération de la FC sur le système cardiovasculaire et d'établir des actions de prévention de l'accélération de la FC.

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

Des études épidémiologiques montrent clairement que la fréquence cardiaque (FC) est un facteur de risque (a minima un marqueur de risque) de morbidité et de décès cardiovasculaires chez les hommes et, à un moindre degré, chez les femmes [1]. L'association entre la FC et la mortalité cardiovasculaire semble être linéaire, sans véritable seuil.

L'impact de la FC reste en effet significatif après ajustement sur l'âge et plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'indice de masse corporelle, la glycémie, le cholestérol, les triglycérides et la pression artérielle. Et l'effet délétère d'une FC élevée est retrouvé dans tous les sous-groupes étudiés, en particulier quel que soit l'âge, chez les normotendus comme chez les hypertendus, même si dans ce dernier cas l'impact semble majoré, et que les sujets présentent ou non des antécédents de maladie cardiovasculaire. Seul le sexe semble discriminant, puisque dans plusieurs études épidémiologiques l'effet de la FC s'avère faible à nul chez les femmes, même les plus âgées, comme le confirmera une étude complémentaire menée en 2005 chez les seniors [2].

La régulation de la FC dépend de plusieurs facteurs, dont certains modifiables. Connaître les déterminants de la FC peut ainsi avoir un intérêt majeur afin de comprendre les mécanismes des effets délétères de l'accélération de la FC sur le système cardiovasculaire et d'établir des actions de prévention de l'accélération de la FC.

INFLUENCE DU SEXE ET DE L'AGE SUR LA FREQUENCE CARDIAQUE

Il est généralement admis que la FC diminue avec l'âge. En effet, la manifestation cardiovasculaire la plus souvent retrouvée chez les personnes âgées est la diminution de la FC maximale à l'effort. Par contre, au repos, cette diminution de la FC avec l'âge est beaucoup moins nette. Au sein d'une large population française, nous n'avons pas trouvé de diminution de la FC avec l'âge [3] (***fig. 1***).

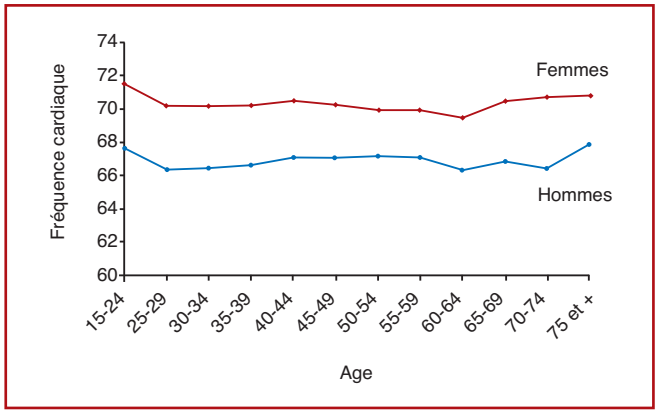

Fig. 1 : *Fréquence cardiaque (FC) en fonction du sexe et de l'âge (données à partir de [3]). On constate que, sur une très large population, la FC reste inchangée entre 15 et 75 ans. Par ailleurs, les femmes présentent une FC d'environ 4 batt/min supérieure à celle des hommes. D'après Morcet* et al. J Hypertens, *1999.*

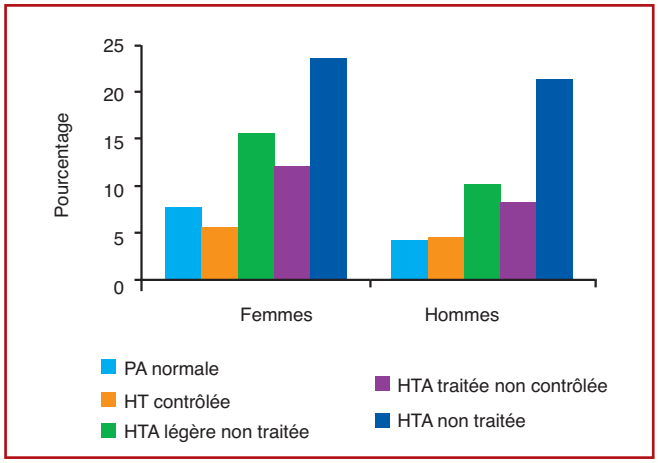

Fig. 2 : *Pourcentage de sujets normotendus et hypertendus ayant une FC élevée (≥ 85 batt/min). Le pourcentage de sujets tachycardes est environ quatre fois plus élevé parmi les hypertendus non traités par rapport aux normotendus [3].*

Néanmoins, après ajustement selon la PA et les autres facteurs de risque, il existait dans les deux sexes une corrélation négative entre la FC et l'âge. Ce résultat peut en partie s'expliquer par l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) et par d'autres paramètres positivement corrélés à une FC élevée chez les patients âgés, comme par exemple le manque d'activité physique et le cholestérol total. En conséquence, "l'effet bradycardisant direct" de l'âge est masqué par l'accumulation avec l'âge de facteurs qui ont tendance à accélérer la FC tels que l'élévation de la PA et l'augmentation de la prévalence des troubles métaboliques.

Une différence de la FC entre les deux sexes est constamment observée. En effet, les femmes ont une FC supérieure à celle des hommes, d'environ 5 à 7 bpm [3, 4] (***fig. 1***). Bien que les mécanismes expliquant cette différence ne soient pas bien compris, on pense en général que cela est lié au fait que les femmes sont plus petites ; en effet, il est bien établi dans différentes populations qu'une corrélation négative existe entre la taille et la FC dans les deux sexes. Cependant, la différence entre les deux sexes persiste même après ajustement à la taille, ce qui suggère l'existence de mécanismes régulant la FC différemment chez les hommes et chez les femmes [4].

FREQUENCE CARDIAQUE ET HYPERTENSION ARTERIELLE

Un grand nombre d'études cliniques ont montré que l'hypertension, qu'elle soit limite ou avérée, est souvent associée avec une élévation légère mais significative de la FC. Les liens entre FC et PA ont été pour la première fois évoqués en 1945. Mais c'est surtout l'étude de Chicago, il y a presque 30 ans, qui a extensivement étudié les associations entre FC et PA [5]. Depuis, plusieurs études ont confirmé l'association entre le niveau de la FC et celui de la PA [1, 3, 7]. Il est intéressant de noter que l'association entre FC et PA restait significative même en tenant compte de plusieurs facteurs confondants comme l'indice de masse corporelle, l'âge et les paramètres métaboliques, et qu'elle a été retrouvée dans des groupes d'âges différents et dans les deux sexes.

Des données que nous avons publiées il y a quelques années à partir d'une large population française (125 000 hommes et 96 300 femmes âgés de 16 à 95 ans) ont montré que les hypertendus non traités avaient une FC supérieure d'environ 6 bpm à celle des sujets normotendus [3] (***fig. 2***).

Chez les sujets hypertendus traités mais non contrôlés ou chez les sujets ayant des chiffres tensionnels à la limite supérieure de la normale, la FC montrait des valeurs intermédiaires proportionnelles aux valeurs de PA. La corrélation entre la PA et la FC était indépendante de l'âge. Cela indique que la relation entre ces deux paramètres n'existe pas seulement chez des sujets jeunes ayant une circulation dite "hyperdynamique", mais également chez des sujets plus âgés. D'ailleurs, même chez des sujets hypertendus plus âgés prenant un traitement antihypertenseur en chronique, les valeurs moyennes de FC augmentent proportionnellement aux valeurs de PA (plus particulièrement à celles de la PAS). Seuls les hypertendus bien contrôlés semblent présenter des valeurs de FC équivalentes à celles des normotendus. Cette différence entre les valeurs de FC chez les hypertendus contrôlés et non contrôlés ne peut s'expliquer uniquement par l'utilisation de médicaments bradycardisants

(exemple bêtabloqueurs), et ces résultats suggèrent que des mécanismes communs régulent à la fois la FC et la PA.

Par conséquent, il est intéressant de prendre en considération les études qui montrent que la tachycardie pourrait être un facteur de risque de développement de l'hypertension. L'étude épidémiologique de 1945 sur des soldats américains a conclu qu'une tachycardie, même transitoire, est prédictive d'une hypertension future [5]. Depuis, de nombreuses études ont montré qu'une FC élevée peut prédire le développement d'une HTA [8, 9]. De plus, chez des sujets jeunes ayant une PA normale, la FC est plus élevée s'ils ont des antécédents familiaux d'HTA que s'ils n'en ont pas [10].

LES ASSOCIATIONS ENTRE LA FREQUENCE CARDIAQUE, L'ACTIVITE SYMPATHIQUE ET LE SYNDROME METABOLIQUE

Les relations entre l'accélération de la FC, les troubles métaboliques et l'hyperactivité du tonus sympathique ont été étudiées ces dernières années. Nombreuses sont les études qui ont montré qu'une FC élevée était non seulement associée à une PA élevée mais également à plusieurs autres facteurs de risque et plus particulièrement à des perturbations métaboliques (***fig. 3***) [11].

La FC est classiquement considérée comme un marqueur de l'activité sympathique ou plutôt comme un marqueur de la balance du système nerveux autonome, i.e. de la balance entre l'activité sympathique et parasympathique. L'hyperactivité sympathique peut favoriser l'insulinorésistance par une stimulation des alpha- et des bêta-adrénorécepteurs. Cette stimulation neuro-adrénergique représente un mécanisme clé dans la régulation de plusieurs éléments du syndrome métabolique, tels que la pression artérielle, la glycémie, la composition corporelle et la résistance à l'insuline, ainsi que dans les dépenses énergétiques [12].

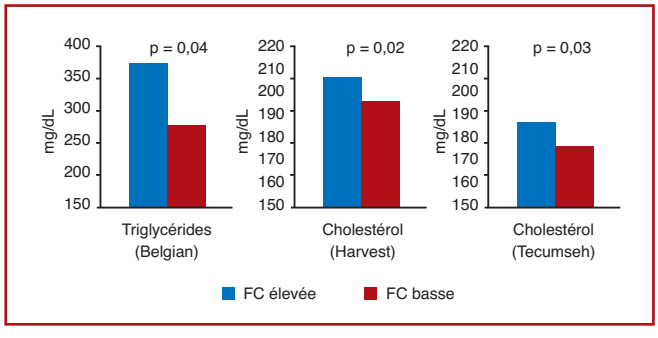

Fig. 3 : *Les taux de cholestérol et de triglycérides sont plus élevés chez les sujets avec FC élevée [11].*

D'autre part, plusieurs éléments du syndrome métabolique (SM) tels que l'obésité viscérale, l'hypertension et l'insulinorésistance peuvent à leur tour être responsables d'une activation sympathique et par conséquent d'une accélération de la fréquence cardiaque (***fig. 4***) [13, 14]. Il a ainsi été démontré que les sujets porteurs d'un SM présentent plusieurs manifestations d'une hyperactivité sympathique ; ainsi, les catécholamines urinaires étaient élevées et ces sujets présentaient à la fois une accélération de la FC [15] (***fig. 5***) et une diminution de la variabilité de la FC [16]. Il a également été démontré que l'activité adrénergique est réduite de plus de 40 % quand des patients avec syndrome métabolique suivent un régime hypocalorique ayant des effets significatifs sur le profil métabolique [17]. Aussi, l'enregistrement de l'activité du nerf sympathique a montré une augmentation significative de l'activité adrénergique chez les patients avec syndrome métabolique.

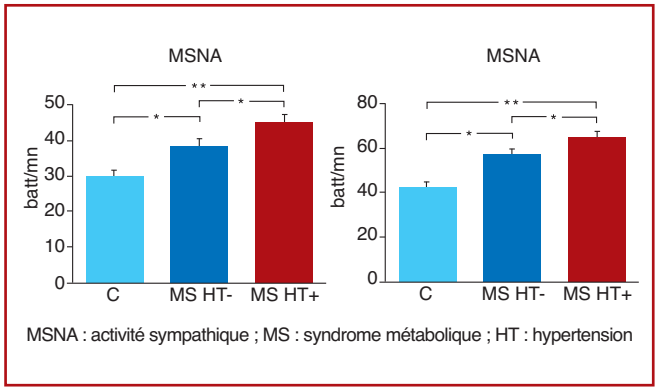

Fig. 4 : *Les sujets avec syndrome métabolique (MS) présentent une hyperactivité sympathique. La présence d'une HTA (HT+) augmente davantage l'hyperactivité sympathique [13].*

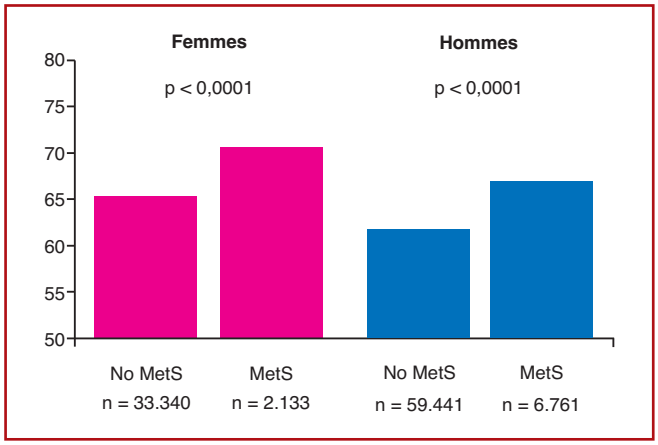

Fig. 5 : *Les hommes et les femmes qui présentent un syndrome métabolique (MetS) ont une fréquence cardiaque plus rapide d'environ 5-6 batt/min par rapport aux sujets sans MetS. Données de l'étude "SYMFONIE-IPC" [15].*

POINTS FORTS

► **Penser à mesurer la fréquence cardiaque, notamment chez les sujets hypertendus et ceux avec des problèmes métaboliques. Ces patients présentent souvent une FC accélérée, ce qui contribue au risque CV élevé.**

► **La FC est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Plusieurs études ont montré que les effets délétères de la FC étaient moins marqués chez les femmes.**

► **Une FC au repos supérieure à 80 batt/min chez l'homme ne doit pas laisser indifférent le médecin ; elle est souvent associée à des troubles cardiovasculaires et/ou métaboliques.**

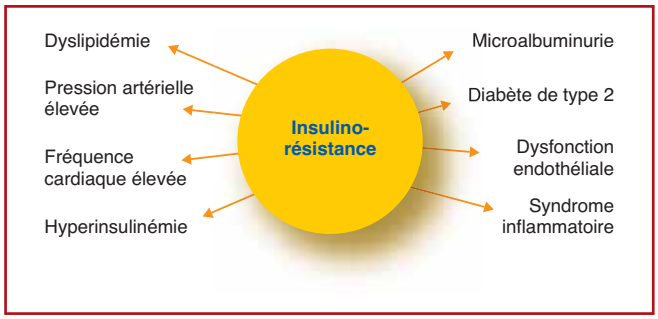

Fig. 6 : *La fréquence cardiaque est considérée comme l'un des éléments clés du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire.*

Tous ces éléments peuvent expliquer l'association "fréquence cardiaque/syndrome métabolique" observée dans plusieurs études épidémiologiques, mais aussi donner une éventuelle explication sur la relation entre la fréquence cardiaque et les événements cardiovasculaires. On rappelle néanmoins que la relation "FC/mortalité cardiovasculaire" persiste même après ajustement aux troubles métaboliques (diabète, dyslipidémie, obésité, etc.).

FREQUENCE CARDIAQUE ELEVEE COMME CONSEQUENCE D'UNE MALADIE CHRONIQUE

Une FC élevée peut être due à une insuffisance cardiaque ; cela est lié à l'activation sympathique et représente un mécanisme d'adaptation pour le maintien d'un débit cardiaque dans le contexte d'une baisse de la contractilité ventriculaire. Cette stimulation sympathique "secondaire" est à distinguer d'une hyperactivité sympathique "primitive", et l'hypothèse d'une insuffisance cardiaque doit être posée devant toute personne âgée avec une FC > 90 bpm.

Une FC élevée peut également être liée à la présence d'une maladie chronique qui entraîne une altération de l'état général. Cela peut du moins en partie expliquer les associations observées entre la FC et la mortalité générale et la mortalité par certains cancers.

Enfin, une FC accélérée peut être la conséquence d'une inactivité physique responsable de plusieurs manifestations de troubles métaboliques et d'insulinorésistance (augmentation de la masse grasse, troubles glucidiques et lipidiques, etc.).

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

La fréquence cardiaque peut être considérée comme l'un des éléments clés du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire (***fig. 6***). Le parallélisme avec la pression artérielle est inévitable. Ces deux paramètres du "stress mécanique" sont souvent associés entre eux et avec des facteurs métaboliques. Fait important, leur implication dans l'augmentation du risque CV persiste même après ajustement aux FdR métaboliques associés. La différence majeure néanmoins entre la PA et la FC est que le rôle de la première a été très largement étudié ces 30 dernières années, alors que celui de la deuxième a suscité très peu d'intérêt jusqu'à présent.

Pour la première fois, les dernières recommandations internationales mentionnent la fréquence cardiaque comme un des déterminants du risque cardiovasculaire. Ainsi pour les "Guidelines ESH-ESC 2007 pour l'HTA" la FC constitue une des nouveautés majeures depuis la publication des précédentes recommandations [18]. D'après les recommandations ESC-ESH 2007, "*Il existe plusieurs raisons pour inclure une fréquence cardiaque accélérée comme un facteur de risque (FdR) CV puisque de plus en plus de données démontrent que la FC élevée est associée à une augmentation de la morbi-mortalité CV, mais également à la mortalité globale. Il existe également des données solides démontrant qu'une FC accélérée augmente le risque de développer ultérieurement une HTA et qu'elle est souvent associée à des troubles métaboliques, notamment avec un syndrome métabolique*".

Le fait d'inclure pour la première fois la FC comme facteur de risque démontre qu'il y a suffisamment de preuves pour penser que la FC est un déterminant du risque à la fois indépendant des autres FdR et cliniquement important. En effet, les études ont montré que même si la FC était souvent associée à d'autres FdR, son influence sur la morbi-mortalité cardiovasculaire persistait même après ajustement au niveau de la PA et des autres FdR.

Ainsi, une FC > 80 bpm augmente significativement le risque de complications cardiovasculaires, de morbidité et de mortalité, en particulier chez les hommes. La FC devrait donc être

prise en compte dans l'évaluation de l'état de santé général des hommes jeunes, d'âge mûr ou âgés [7, 18]. Essayer de ralentir la FC par des moyens non pharmacologiques, notamment par l'activité physique régulière, a un intérêt indiscutable pour toute personne ayant une FC > 80 bpm. Des études cliniques à grande échelle sont nécessaires pour évaluer les bénéfices d'une réduction de la FC, tout spécialement chez des patients à haut risque comme les hypertendus, les diabétiques ou les patients dyslipidémiques. ■

Bibliographie

1. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension : implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs*, 2006 ; 66 : 133-44.

2. Benetos A, Thomas F, Bean K *et al*. Resting heart rate in older people : a predictor of survival to age 85. *J Am Geriatr Soc,* 2003 ; 51 : 284-5.

3. Morcet J, Safar M, Thomas F, Guize L, Benetos A. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens*, 1999 ; 17 : 1 671-6.

4. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*, 1997 ; 15: 3-17.

5. Levy RL, White PD, Strod WD, Hillmann CC. Transiant tachycardia : Prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA*, 1945 ; 129 : 585-8.

6. Dyer A, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekele RB, Berkson DM, Lepper M, Schoeberger JA, Lindberg HA. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality findings in three Chicago Epidemiological Studies. *Am J Epidemiol,* 1980 ; 112 : 736-49.

7. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen Se, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina Ac, Ruilope Lm, Zanchetti A. European Society of Hypertension. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate : statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens*, 2006 ; 24 : 603-10.

8. Selby JV, Friedman GD, Quensenberry CP. Precursors of essential hypertension : pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol,* 1990 ; 131 : 1 017-27.

9. Kim JR, Kiefe CL, Liu K *et al*. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults : the CARDIA Study. *Hypertension*, 1999 ; 33 : 640-6.

10. Mo R, Nordrehaug JE, Omvik P *et al*. The Bergen Blood Pressure Study : prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Press,* 1995 ; 4 : 16-22.

11. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities : a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension*, 1997 ; 30 : 1 267-73.

12. Fliers E, Kreier F, Voshol PJ, Have Kes LM, Saverwein HP, Kalsbeek A *et al*. White adipose tissue : getting nervous. *J Neuroendocrinol*, 2003 ; 15 : 1 005-10.

13. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba PL, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*, 2005 ; 48 : 1 359-65.

14. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation : role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure and why). *J Hypertens,* 2001 ; 19 : 523-8.

15. Pannier B, Thomas F, Eschwege E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, Danchin N, Guize L. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population : the "SYMFONIE" study. *Diabetes Metab*, 2006 ; 32 : 467-74.

16. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M *et al*. Adrenocortical, autonomic and inflammatory causes of the metabolic syndrome. Nested case-control study. *Circulation,* 2002 ; 106 : 2 659-65.

17. Straznicky NE, Lambert EA, Lambert GW, Masuo K, Esler MD, Nestel PJ. Effects of dietary weight loss on sympathetic activity and cardiac risk factors associated with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005 ; 90 : 5 998-6 005.

18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension : ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007 ; 25 : 1 751-62.