

Interactions cœur-cerveau

Médecine de genre cardiovasculaire: comment le cœur et le cerveau interagissent-ils?

Isabelle Glarner^a, Noemi Sablonier^a, Susan Bengs^{a,b}, Caroline E. Gebhard^c, Nicola Lott^{a,b}, Cathérine Gebhard^{a,b,d}

^a Klinik für Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich; ^b Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich; ^c Intensivstation, Departement Akutmedizin, Universitätsspital Basel; ^d Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern

Introduction

Actuellement, en Europe, 2 millions de femmes (46% de tous les décès féminins) et 1,76 million d'hommes (39% de tous les décès masculins) meurent chaque année de maladies cardiovasculaires [1]. En Suisse, la proportion de décès cardiovasculaires est légèrement inférieure (30,8% pour les femmes et 27,8% pour les hommes), mais la mortalité cardiovasculaire est également plus élevée chez les femmes que chez les hommes [2]. Par ailleurs, une forte diminution du taux de mortalité cardiovasculaire a été observée chez les hommes au cours des dernières décennies, en raison des innovations médicales, alors que cette tendance est nettement moins marquée chez les femmes [1]. Il est particulièrement frappant de constater que, tant en Europe qu'aux Etats-Unis, de plus en plus de femmes pré-ménopausées jeunes sont victimes d'un infarctus du myocarde [3, 4]. Des données récentes suggèrent une interaction étroite entre le cœur et le cerveau, qui est spécifique au sexe. Ces résultats sont étayés par un stress émotionnel plus important chez les femmes ayant subi un infarctus du myocarde, ainsi que par la survenue plus fréquente de la cardiomyopathie induite par le stress (Takotsubo) chez les femmes [5, 6]. En outre, il existe de nettes différences entre les sexes en ce qui concerne les maladies cérébrales primaires. Ainsi, les femmes sont deux fois plus touchées par les maladies démentielles que les hommes [7]. De même, bien que les femmes soient moins souvent victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) que les hommes du même âge, elles s'en remettent moins bien [8]. Il est alarmant de constater que la proportion de femmes dans les études cardiovasculaires n'est en moyenne que de 18-24% et que l'importance du sexe dans les maladies cardiovasculaires est donc encore largement ignorée [9].

Stress et maladies cardiaques

Le stress émotionnel est un facteur de risque connu de maladies cardiovasculaires, en particulier chez les femmes, mais il est souvent ignoré en tant que tel dans la pratique. Des enquêtes menées auprès de la population suisse ont montré que les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires dits «non traditionnels», parmi lesquels les contraintes psychosociales, le stress

Le stress émotionnel est un facteur de risque connu de maladies cardiovasculaires, en particulier chez les femmes.

et les troubles du sommeil, ont considérablement augmenté chez les femmes au cours des 15 dernières années [10]. La charge multiple de plus en plus importante des femmes, à savoir la famille, le ménage et le travail, est susceptible d'en être la cause. De plus, le système cardiovasculaire féminin semble être plus sensible au stress que le système masculin, comme le montre par exemple la prévalence du syndrome de Takotsubo mentionné plus haut [6]. De même, les femmes atteintes de maladies cardiaques réagissent plus fortement à un stimulus mental stressant par un trouble de l'irrigation sanguine du myocarde que les hommes atteints de maladies cardiaques, ce qui est à son tour défavorable sur le plan pronostique [11]. Les femmes souffrent plus souvent que les hommes de maladies psychiques telles que les troubles anxieux et la dépression suite à une maladie cardiovasculaire et font plus souvent état d'une forte charge psychique et d'une qualité de vie réduite, ce qui entretient le cycle de stress neuro-cardiaque [12]. L'amygdale, le «centre de la peur» du cerveau, contrôle les réactions psychiques et physiques au stress et aux émotions. Cela peut être

mesuré au moyen de l'activité métabolique de l'amygdale, une activité métabolique accrue dans l'amygdale ayant une valeur prédictive élevée pour la survenue ultérieure d'évènements cardiovasculaires [13]. Dans une étude, nous avons pu démontrer une telle activité métabolique accrue de l'amygdale chez les femmes souffrant de maladies cardiovasculaires, mais pas chez les hommes [14]. Nous avons également constaté que l'activité de l'amygdale diminue avec l'âge chez les hommes en bonne santé, alors qu'elle reste élevée chez les femmes [15]. Ce dernier point pourrait expliquer la prédisposition accrue des femmes aux dommages cardiovasculaires induits par le stress. Les mécanismes exacts qui véhiculent les interactions cœur-cerveau chez les hommes et les femmes n'ont pas encore été élucidés et font actuellement l'objet d'études supplémentaires.

Physiopathologie des interactions cœur-cerveau

Les principaux « médiateurs » entre le cœur et le cerveau sont le système nerveux autonome, le réseau limbique et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), qui régule l'équilibre hydro-sodé ainsi que la pression artérielle [16]. Le cœur et le cerveau ont tous deux leur propre SRAA, qui est par exemple chroniquement actif en cas d'insuffisance cardiaque [17]. Bien que ce sujet n'ait pas encore fait l'objet de recherches suffisantes, de premières données suggèrent que des différences entre les sexes dans le SRAA ont une influence sur l'efficacité et le dosage de certains médicaments contre l'insuffisance cardiaque [18, 19]. Le système nerveux autonome joue un rôle central dans la régulation de la fréquence cardiaque ainsi que de la contractilité et de l'irrigation du myocarde, tant au repos que dans les situations d'effort [20]. Par ses voies efférentes, l'amygdale contrôle notamment la partie sympathique du système nerveux, qui régule le fonctionnement des organes dans les situations de stress. Un nombre croissant d'études montrent qu'il existe également de nettes différences entre les sexes en ce qui concerne le système nerveux végétatif. Bien qu'une augmentation chronique du tonus sympathique ait un effet néfaste pour les deux sexes, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque, les femmes sont plus souvent touchées par les maladies cardiaques associées à un tonus sympathique élevé. En font partie la dysfonction microvasculaire coronaire, un trouble de la microcirculation du cœur, ainsi que le syndrome de Takotsubo [21]. Ce dernier affecte le plus souvent les femmes post-ménopausées et se manifeste par un dysfonctionnement transitoire sévère du ventricule gauche, qui survient

principalement à la suite d'un évènement très éprouvant sur le plan émotionnel [6]. En plus d'une augmentation post-ménopausique du tonus sympathique [22], une activité accrue de l'amygdale [23], des réseaux neuronaux dans le système limbique [24] ainsi qu'une diminution de la vasodilatation due à la baisse du taux d'œstrogènes après la ménopause semblent jouer un rôle dans la genèse du syndrome de Takotsubo [25]. Une activité sympathique accrue a également été observée chez les femmes jusqu'à neuf mois après un infarctus du myocarde, ce qui s'accompagnait d'un pronostic globalement moins bon [26]. Un autre rôle clé dans la médiation des interactions cœur-cerveau est assuré par le système immunitaire. Il est connu, et pas seulement depuis la pandémie de COVID-19, qu'il existe de nettes différences entre les sexes en matière de réponses immunitaires. Les femmes bénéficient d'un système immunitaire plus « fort » pour de nombreuses maladies infectieuses, mais souffrent plus souvent de maladies auto-immunes que les hommes [27]. Notre équipe de recherche a récemment démontré que les femmes atteintes de maladies coronariennes présentaient une activité inflammatoire accrue dans le sang ou la moelle osseuse, ce qui n'était pas le cas des hommes [28]. Par ailleurs, dans une étude récemment publiée, des valeurs inflammatoires augmentées ont été mesurées dans le sang chez les femmes après un stimulus de stress mental [29]. Comme il est déjà connu depuis longtemps que la formation de plaques d'athérosclérose est favorisée par un état pro-inflammatoire, il n'est pas surprenant que la réaction inflammatoire liée au stress chez les femmes dans l'étude ci-dessus soit associée à un risque accru d'évènements cardiovasculaires ultérieurs [29]. En ce qui concerne les interactions cœur-cerveau, nous avons constaté chez les femmes atteintes de maladies cardiaques, mais pas chez les hommes, qu'une activité accrue de l'amygdale est associée à des valeurs inflammatoires accrues dans le sang et la moelle osseuse [30]. Nous étudions actuellement, dans le cadre d'une étude prospective menée à l'hôpital universitaire de Zurich chez des volontaires sains, les mécanismes spécifiques par lesquels le système immunitaire transmet les interactions cœur-cerveau (étude cœur-cerveau – hôpital universitaire de Zurich).

Interactions cœur-cerveau dans les maladies neurologiques primaires

Accident vasculaire cérébral

Le risque d'AVC augmente avec l'âge, surtout après la ménopause chez les femmes. Ce dernier phénomène

Vous trouverez l'illustration du texte dans l'annexe joint en ligne de cet article. Celui-ci est disponible en tant que document séparé sous www.primary-hospital-care.ch.

peut s'expliquer en partie par la perte d'œstrogènes neuroprotecteurs et vasoprotecteurs [31]. Bien que les femmes soient moins souvent victimes d'un AVC ischémique que les hommes, leur pronostic est moins bon [1]. L'AVC ischémique et la maladie coronarienne sont tous deux associés à des facteurs de risque identiques. L'AVC ischémique est associé dans environ 20% des cas à une cardiomyopathie ischémique, un dysfonctionnement du cœur dû à une maladie coronarienne [32]. Les femmes sont également plus souvent victimes d'un AVC ischémique à la suite d'une fibrillation auriculaire. Il est supposé que des mesures préventives moins strictes chez les femmes, comme l'anticoagulation, jouent un rôle dans ce contexte. Inversement, l'AVC s'accompagne souvent de manifestations cardiaques, qui peuvent aller de modifications non spécifiques de l'ECG à des arythmies potentiellement fatales et à des lésions du myocarde, appelées «stroke-heart syndrome» [33]. En effet, les complications cardiaques sont la deuxième cause de décès après un AVC [34]. On suppose actuellement que les AVC endommagent des zones spécifiques du cerveau qui contrôlent le système nerveux central autonome et induisent des lésions cardiaques secondaires par l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou par des mécanismes inflammatoires [35].

Dépression

Les femmes adultes sont deux fois plus touchées par la dépression que les hommes, et les maladies cardiovasculaires sont trois fois plus fréquentes chez les adultes souffrant de dépression que dans la population générale [36, 37]. Les femmes développent aussi plus souvent une dépression après un infarctus du myocarde que les hommes [38]. Les patientes et patients cardio-

vasculaires souffrant de dépression ont un risque de mortalité plus élevé, un taux de réhospitalisation plus élevé et une qualité de vie plus faible que les patientes et patients sans dépression [38]. Pour cette raison, les lignes directrices européennes considèrent la dépression comme un facteur de risque modifiable chez les patientes et patients atteints de maladie coronarienne [39]. Par conséquent, les traitements antidépresseurs peuvent améliorer le pronostic des patientes et patients souffrant de maladies cardiovasculaires [40]. Le lien entre les maladies cardiaques et la dépression s'explique par une hyperactivité de l'amygdale [41], par un tonus sympathique augmenté [42] ainsi que par une activité inflammatoire accrue chez les patientes et patients dépressifs [43]. Précisément chez les femmes, l'effet anti-inflammatoire des œstrogènes semble avoir un effet protecteur et explique pourquoi les femmes ont un risque accru de souffrir d'une dépression, en particulier lors des phases de changement hormonal (grossesse, ménopause) [44].

Démence

Le génotype de l'apolipoprotéine E epsilon 4 (ApoE4) est à ce jour le principal facteur de risque génétique de la démence d'Alzheimer, avec une fréquence à peu près égale chez les deux sexes. Cependant, le risque de développer la maladie d'Alzheimer est plus élevé chez les femmes porteuses de l'ApoE4 âgées de 65 à 75 ans que chez les hommes porteurs, et les femmes sont globalement deux fois plus touchées par la démence que les hommes [45]. Les maladies cardiaques, telles que l'insuffisance cardiaque chronique ou l'infarctus du myocarde, entraînent des troubles cognitifs par le biais d'une diminution de l'irrigation sanguine régionale du cerveau et/ou d'une augmentation de l'activité inflammatoire dans le cerveau [46, 47]. L'athérosclérose est également un facteur de risque de démence, le degré d'altération de la microcirculation étant directement corrélé au déficit fonctionnel [48, 49]. L'hypertension artérielle est un autre facteur de risque de démence vasculaire ou de démence d'Alzheimer [50]. A cet égard, une étude a également montré que les fonctions cognitives des femmes ménopausées présentant des valeurs tensionnelles élevées étaient moins bonnes que celles des femmes présentant des valeurs tensionnelles normales, ce qui souligne l'intérêt d'un contrôle régulier de la pression artérielle et d'un traitement chez les femmes hypertendues [51].

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.primary-hospital-care.ch

Prof. Dr. med. Cathérine Gebhard
Klinik für Nuklearmedizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[catherine.gebhard\[at\]usz.ch](mailto:catherine.gebhard[at]usz.ch)

Take-home message

La relation complexe entre le cœur et le cerveau est influencée par des processus physiopathologiques spécifiques au sexe et n'est actuellement pas encore suffisamment étudiée.

Les effets différents du stress psychologique sur les femmes et les hommes semblent jouer un rôle déterminant.

Les principaux mécanismes connus sont les cascades inflammatoires systémiques, les interactions neurohumorales et les influences neuronales étendues.

La médecine de genre et en particulier les approches de recherche neurocardiologique seront importantes à l'avenir pour comprendre en détail les processus mentionnés et utiliser les connaissances ainsi acquises pour la stratification des risques comme approche pour des stratégies thérapeutiques pharmacologiques ou comportementales.