

Asthme et maladies cardiovasculaires

Les patients asthmatiques courent-ils un risque accru de maladies cardiovasculaires?

Karim **GACEM**, Abdelbassat **KETFI**
Service de Pneumologie, de Phtisiologie et d'Allergologie (SPPA). Hôpital de Rouïba,
Université d'Alger 1, Faculté de Médecine d'Alger, Alger, Algérie.



Résumé :

Étant donné que l'asthme est une maladie fréquente et parfois grave, et que les conséquences des maladies cardiovasculaires lorsque elles y sont associées sont critiques, la clarification et la démystification de leurs éventuelles associations aideraient les cliniciens à minimiser les risques pour les patients. Des études récentes montrent que les personnes souffrant d'asthme ou de BPCO ont un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire (MCV). En effet, le risque est environ deux fois plus élevé chez les personnes asthmatiques que chez les personnes non asthmatiques, et encore plus élevé chez les personnes atteintes de BPCO. De plus, d'autres études ont constaté un risque accru de coronaropathie ainsi que d'une surmortalité cardiovasculaire chez les patients suivis pour un asthme sévère

Mots clés : Asthme sévère, asthme allergique, contrôle de l'asthme, exacerbations, sexe féminin, éosinophilie sanguine, risque de maladie cardiovasculaire.

Summary :

Given that asthma is a common and sometimes serious disease, and the consequences of cardiovascular disease when associated with it are critical, clarifying and demystifying their possible associations would help clinicians minimize risks to patients. Recent studies show that people with asthma or COPD have an increased risk of developing cardiovascular disease (CVD). In fact, the risk is approximately twice as high in people with asthma as in people without asthma, and even higher in people with COPD. In addition, other studies have noted an increased risk of coronary heart disease as well as excess cardiovascular mortality in patients followed for severe asthma.

Keywords : Severe asthma, allergic asthma, asthma control, exacerbations, female gender, blood eosinophilia, cardiovascular disease risk.

1. Introduction :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la première cause de décès dans le monde. Elles désignent diverses affections qui affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. Selon l'OMS, les MCV regroupent (OMS, 2014) :

- Les cardiopathies coronariennes (dont l'infarctus du myocarde)
- Les maladies cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique)
- L'hypertension artérielle
- Les artériopathies périphériques
- L'insuffisance cardiaque
- Les cardiopathies rhumatismales ou congénitales
- Les thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.

Cette organisation estime que les sujets de plus de 55 ans représentent 24 % de la population mondiale actuelle, et on prévoit un doublement de ce pourcentage d'ici environ 25 ans. Par conséquent, les systèmes de santé du monde entier feraient face à des défis majeurs.

Le risque de MCV augmente avec l'âge. C'est le résultat direct de la généralisation des comportements à risque, notamment dans les pays développés, tels qu'une mauvaise alimentation, la sédentarité, le tabagisme, l'abus d'alcool et le stress. L'asthme est une maladie fréquente qui peut être grave. Les maladies cardiovasculaires associées à l'asthme peuvent avoir des conséquences graves. Il est donc important de mieux comprendre et de démystifier les liens entre ces deux maladies. Cela aiderait les cliniciens à minimiser les risques pour les patients..

En outre, le pronostic à long terme des patients asthmatiques doit rester au centre de nos préoccupations. De ce fait, il est indispensable de comprendre l'impact de l'asthme sur la mortalité à long terme et sur les risques cardiovasculaires, et in-

versement le retentissement de ces derniers sur l'asthme, afin d'élaborer des recommandations utiles en pratique clinique.

2. Épidémiologie des maladies cardiovasculaires

► Dans le monde : L'OMS a estimé en 2004 que :

- Les MCV sont responsables de 17,1 millions de décès par année dans le monde, soit 29 % de la mortalité mondiale totale.
- 7,2 millions de ces décès sont imputables à une cardiopathie coronarienne.
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont à l'origine de 5,7 millions de décès.
- Plus de 82 % des décès dus aux MCV sont enregistrés dans des pays à revenu moyen ou faible.

En France, les MCV représentent la deuxième cause de mortalité en France, après les cancers. Elles sont à l'origine de près de 150 000 décès par an.

► En Algérie :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la première cause de décès en Algérie. Chaque année, elles sont responsables de 20 000 à 25 000 décès, soit 26,1% du nombre total de décès. En 2010, plus de 1 million d'Algériens présentaient au moins une affection cardiovasculaire (Ministère de la Santé et de la Population).

3. Relation entre asthme et MCV :

3-1 Épidémiologie :

Des études récentes révèlent que le risque de développer une MCV est environ deux fois plus élevé chez les personnes souffrant d'asthme, et encore plus élevé chez les personnes atteintes de BPCO. Et réciproquement, d'autres études ont constaté un risque accru de corona-

rographie ainsi que d'une surmortalité cardiovasculaire chez les patients suivis pour un asthme sévère. [1 2]

De plus, l'asthme est associé à des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité, des taux élevés de fibrinogène et de facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). Il a également été prouvé que l'Hyperéosinophilie sanguine, quasi constante dans l'asthme allergique, ainsi qu'une mauvaise fonction pulmonaire, prédisent la mortalité cardiovasculaire. D'autres grands travaux récemment publiés ont démontré que les patients asthmatiques présentent un risque d'événements cardiovasculaires et de décès plus élevé que les non-asthmatiques. Cependant, des divergences dans les résultats ont été mentionnées quant au rôle de l'âge et du sexe dans la relation entre l'asthme et le risque de MCV. [3 4]

Quant au lien entre MCV et l'âge de l'asthmatique, les conclusions des études sont également discordantes. Certaines ont trouvé que les patients asthmatiques présentent un risque significativement accru de morbidité cardiovasculaire, quel que soit leur sexe. En revanche, certains auteurs ont trouvé que ce risque est plus important chez les femmes comparativement aux hommes (39% contre 19%). [5]

Il a été prouvé que la détérioration rapide de la fonction ventilatoire est un facteur de risque indépendant à la fois pour la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde mortel. Dans l'étude sur la santé cardiovasculaire, la capacité vitale forcée (FVC) et le volume expiratoire maximal par seconde (FEV1) ont été diminués chez les personnes âgées souffrant d'hypertension, de cardiopathie ischémique et d'insuffisance cardiaque congestive. [5 6]

Une étude suédoise a montré que les patients asthmatiques sévères, en particulier les femmes, traités quotidiennement par des corticostéroïdes oraux pendant plus d'un an présentent une surmortalité par cardiopathie ischémique. [7]

Une autre étude, menée en Australie-Occidentale, a montré une augmentation significative des décès attribuables aux cardiopathies ischémiques chez les patients hospitalisés sortis avec un diagnostic d'asthme..^[8]

Enfin, une cohorte de travailleurs canadiens a montré que l'asthme professionnel était associé à un risque accru d'hospitalisation pour coronaropathie.

3-2 Physiopathologies :

La relation entre l'asthme et les MCV est complexe et n'a pas encore été entièrement comprise. Les résultats des études sur ce sujet sont parfois contradictoires.

Certaines études ont suggéré que l'asthme allergique, qui est caractérisé par une réponse immunitaire excessive à des allergènes, est associé à un risque accru de MCV, particulièrement les maladies coronariennes. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce lien, notamment :

D'abord, certains travaux ont mis en avant l'effet délétère des médiateurs mastocytaires libérés pendant la phase précoce de la réaction inflammatoire allergique sur les artères coronaires.

Ensuite, d'autres auteurs ont étudié ces liens à partir d'un autre angle. Ils ont constaté que le risque cardiovasculaire est accru uniquement chez les asthmatiques dont la maladie est active. Ils ont donc suggéré que la réaction inflammatoire observée au cours de l'asthme est systémique et constitue un dénominateur commun entre l'asthme, l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale.

Cette hypothèse est confortée par d'autres arguments, tels que le rôle prépondérant de certains médiateurs libérés pendant la phase tardive de la réaction inflammatoire dans le développement des coronaropathies chez les patients asthmatiques, comme : le facteur

de croissance, la protéine C-réactive à haute sensibilité (Hs-CRP), l'interleukine-6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), l'interleukine-8 (IL-8), et le fibrinogène.^[9 10]

Enfin, le rôle de l'allergie dans l'accélération de l'athérosclérose est clairement démontré chez les souris déficientes en apolipoprotéine. En effet, la réaction allergique perturbe l'équilibre entre les cellules T effectrices et les cellules T régulatrices, ce qui entraîne une augmentation des cellules Th2 et Th17 au détriment des cellules Th1.

Un nombre non négligeable de travaux ont montré que tous les patients asthmatiques, quel que soit leur statut allergique, présentent un risque significativement accru de morbidité cardiovasculaire. Par contre, certaines études ont montré que ce risque est plus important dans l'asthme non allergique que dans l'asthme allergique.

Cette différence pourrait être expliquée par les facteurs étiologiques de l'asthme non allergique, qui sont complexes et comprennent le tabagisme, les allergènes professionnels et d'autres mécanismes intrinsèques non allergiques. Ces facteurs représentent également des facteurs de risque de MCV.^[11]

Les médicaments utilisés pour traiter l'asthme, tels que les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques et les glucocorticoïdes, peuvent avoir des effets indésirables cardiovasculaires.

Les agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent provoquer des troubles du rythme cardiaque, en particulier le syndrome du QT long, et des incidents d'infarctus du myocarde et d'angor instable. Les glucocorticoïdes particulièrement par voie générale, peuvent avoir des effets indésirables cardiovasculaires à long terme, notamment une prise de poids, une obésité viscérale, une résistance à l'insuline et des anoma-

lies lipidiques.^[12 13]

Les anomalies des voies de coagulation, d'anti coagulation, le système fibrinolytique et des plaquettes sont des facteurs de risque potentiels des MCV chez les asthmatiques.

En effet, les études ont montré que les patients asthmatiques présentent des signes d'activation accrue de la coagulation et des plaquettes. Ils présentent également un dysfonctionnement du système anticoagulant de la protéine C, et une fibrinolyse atténuée.^[14 15]

D'autres auteurs ont mis en évidence une corrélation entre la fonction pulmonaire, le taux d'éosinophilie sanguine et la mortalité cardiovasculaire. Par ailleurs, l'interaction significative entre le sexe et l'asthme en tant que prédicteurs de coronaropathie est intrigante et mérite d'être étudiée. En effet, les femmes peuvent avoir un système cardiovasculaire plus sensible aux désordres inflammatoires observés au cours de l'asthme, et/ou aux effets cardiotoxiques de certains médicaments, notamment les agonistes des récepteurs β2. Les hormones sexuelles pourraient jouer un rôle dans cette interaction puisque certaines études ont montré que les œstrogènes peuvent générer une inflammation systémique en agissant sur la libération des cytokines pro-inflammatoires et la production des leucotriènes. Les androgènes, quant à eux, ont des effets anti-inflammatoires prouvés, qui pourraient protéger le système cardiovasculaire de l'inflammation des voies respiratoires et systémiques.

4. L'impact des maladies cardiovasculaires sur le contrôle de l'asthme

Deux études présentées lors du congrès de l'American Heart Association 2014 ont montré que l'asthme mal contrôlé est associé à un risque accru de MCV par rapport à l'asthme contrôlé^[16] :

► L'étude MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), a trouvé une augmentation de 60 % du risque cardiovasculaire chez les patients avec un asthme persistant et mal contrôlé suivi pendant 10 ans. En effet, cette étude a porté sur 6 792 individus, d'origine caucasienne, asiatique, afro-américaine et hispanique. 47% étaient des hommes, 53 % étaient des femmes, l'âge moyen des participants était de 62 ans. 156 participants souffraient d'asthme mal contrôlé, nécessitant outre le traitement de fond, le recours régulier au traitement de secours et aux corticoïdes oraux. 511 présentaient un asthme intermittent. Cette grande étude a conclu que le pourcentage des participants ayant présenté une MCV à 10 ans est corrélé à la sévérité de l'asthme et son niveau de contrôle, ce risque est estimé à :

- 15,9% des patients avec un asthme persistant et mal contrôlé
- 8,9% des patients avec un asthme intermittent et bien contrôlé
- 9,8% des patients sans asthme.

Après ajustement pour l'âge, le genre, l'origine ethnique, ainsi que sur d'autres facteurs confondants comme les taux de cholestérol, la pression artérielle, le tabagisme, le diabète, la prise de médicaments, l'indice de masse corporelle, les antécédents familiaux et le niveau de revenu, il est ressorti que les individus avec un asthme persistant et mal contrôlé avaient un risque d'événements cardiovasculaires augmenté de 59% par rapport aux individus sans asthme..

► L'étude de la Mayo Clinic, publiée également à l'AHA 2014, s'est intéressée au risque d'infarctus de myocarde chez les personnes souffrant d'un asthme persistant mal contrôlé. Dans cette étude, les auteurs ont apparié 543 patients ayant présenté un accident cardiaque aigu avec 543 patients sans événement cardiaque aigu. Ils les

ont suivis dans le service de soins de Rochester (Minnesota) entre 2002 et 2006. La moyenne d'âge des participants était de 67 ans, dont 56 % étaient des hommes.

Après prise en compte des facteurs de risque de crise cardiaque tels que l'âge, l'obésité, l'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète et un cholestérol élevé, ainsi que des antécédents de maladie coronarienne ou de maladie pulmonaire obstructive chronique, les résultats ont révélé que contrairement aux patients souffrant d'asthme contrôlé, les patients souffrant d'asthme non contrôlé présentent un risque accru de 70% d'infarctus du myocarde^[17].

D'après les résultats de ces deux grandes études, les auteurs recommandent de :

- Demander un examen cardiovasculaire chez les patients souffrant d'asthme mal contrôlé devant des symptômes thoraciques aigus comme une gêne dans la poitrine.
- Optimiser le traitement de l'asthme.

Conclusion :

L'asthme et les maladies cardiovasculaires sont deux maladies chroniques qui peuvent avoir un impact significatif sur la santé et la qualité de vie des patients. La compréhension du lien entre ces deux pathologies est importante pour améliorer la prise en charge des patients asthmatiques. Les cliniciens doivent être conscients de ce risque accru et prendre des mesures pour le réduire.

Bibliographie :

1. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Prévalence mondiale de l'asthme chez les adultes : résultats de l'enquête transversale sur la santé dans le monde. *Santé publique BMC*. (2012) 12:204. doi : 10.1186/1471-2458-12-204
2. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. *Asthme*. *Lancette*. (2018) 391 : 783–800. doi : 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

3. Liss GM, Tarlo SM, Macfarlane Y, Yeung KS. Hospitalisation des travailleurs indemnisés pour asthme professionnel. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 112–18.

4. Beckett WS, Jacobs DR, Yu X, Iribarren C, Dale Williams O. L'asthme est associé à une prise de poids chez les femmes mais pas chez les hommes, indépendamment de l'activité physique. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 2045–50.

5. Wang L, Gao S, Xu W, et al. L'asthme allergique accélère l'athérosclérose dépendante des Th2 et Th17 chez les souris déficientes en apolipoprotéine E. *Journal de cardiologie moléculaire et cellulaire*. 2014 ; 72 : 20-7. [PubMed] [Google Scholar]

6. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL et al. Baisse rapide du VEMS 1. Un nouveau facteur de risque de mortalité par maladie coronarienne. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 390–98.

7. Beckett WS, Jacobs DR, Yu X, Iribarren C, Dale Williams O. L'asthme est associé à une prise de poids chez les femmes mais pas chez les hommes, indépendamment de l'activité physique. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 2045–50.

8. Chung WS, Lin CL, Chen YF, et al. Risque accru d'AVC chez les patients asthmatiques adultes. *Eur J Clin Invest*. 2014 ; 44 : 1025–33. [PubMed] [Google Scholar]

9. Wu TL, Chang PY, Tsao KC, et al. Un panel de multiples marqueurs associés à l'inflammation systémique chronique et au risque d'athérogenèse est détectable dans l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Journal d'analyse de laboratoire clinique*. 2007 ; 21 : 367–71. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

10. Bjerrner L. L'asthme est une inflammation systémique - pas une maladie locale. Un traitement anti-inflammatoire large est nécessaire. *Lkartidningen*. 2009 ; 106 : 1905. [PubMed] [Google Scholar]

11. Wang L, Gao S, Xu W, et al. L'asthme allergique accélère l'athérosclérose dépendante des Th2 et Th17 chez les souris déficientes en apolipoprotéine E. *Journal de cardiologie moléculaire et cellulaire*. 2014 ; 72 : 20-7. [PubMed] [Google Scholar]

12. Au DH, Curtis JR, Chaue NR, et al. Association entre les bêta-agonistes inhalés et le risque d'angor instable et d'infarctus du myocarde. *Poitrine*. 2002 ; 121 : 846–51. [PubMed] [Google Scholar]

13. Wolf G. Les glucocorticoïdes dans les adipocytes stimulent l'obésité viscérale. *Nutr Rev*. 2002 ; 60 : 148–51. [PubMed] [Google Scholar]

14. de Boer JD, Major CJ, van't Veer C, et al. Asthme et coagulation. *Sang*. 2012 ; 119 : 3236-44. [PubMed] [Google scholar]

15. Tattersall MC, Guo M, Kora CE, et al. L'asthme Prédit Les Événements De Maladies Cardiovasculaires The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Artériosclérose, thrombose et biologie vasculaire*. 2015 ; 35 : 1520-5. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar]

16. Active asthma may significantly raise risk of heart attack. *American Heart Association's Scientific Sessions* 2014.

17. Patients with active asthma at higher risk for heart attack, Mayo Clinic research shows. Communiqué de la Mayo Clinic, 16/11/14