

COVID-19 et le système cardiovasculaire

Ying-Ying Zheng^{1,2}, Yi-Tong Ma³ ✉, Jin-Ying Zhang^{1,2} ✉ and Xiang Xie³ ✉

¹Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, China. ²Key Laboratory of Cardiac Injury and Repair of Henan Province, Zhengzhou, China. ³Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, China.

✉e-mail: myt_xj@sina.com; jy Zhang@zzu.edu.cn; xiangxie999@sina.com

Article original :

Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020 Mar 5.

<https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5.pdf>

Traduction française :

Sébastien Moreau (Université de Tours)

Résumé

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) infecte les cellules hôtes par l'intermédiaire des récepteurs ACE2, entraînant une pneumonie liée à la maladie coronavirale (COVID-19), tout en provoquant des lésions myocardiques aiguës et des dommages chroniques au système cardiovasculaire. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de la COVID-19.

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie causée par un nouveau coronavirus s'est produite à Wuhan, dans la province de Hubei, et s'est rapidement propagée dans toute la Chine, avec un risque permanent de pandémie [1]. Après identification et isolement du virus, l'agent pathogène de cette pneumonie a été initialement appelé 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [2] mais a ensuite été officiellement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) par l'OMS. Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré que l'épidémie de SARS-CoV-2 était une urgence de santé publique de portée internationale. Par rapport au CoV-SAR qui a provoqué une épidémie de SRAS en 2003, le SARS-CoV-2a une capacité de transmission plus forte. L'augmentation rapide du nombre de cas confirmés rend la prévention et le contrôle de la COVID-19 extrêmement sérieux. Bien que les manifestations cliniques de COVID-19 soient dominées par des symptômes respiratoires, certains patients présentent des lésions cardiovasculaires graves [3]. En outre, certains patients souffrant de maladies cardiovasculaires (MCV) pourraient présenter un risque accru de décès [3]. Par conséquent, il est de la plus haute importance de comprendre les dommages causés par le SARS-CoV-2 au système

cardiovasculaire et les mécanismes sous-jacents, afin que le traitement de ces patients puisse être rapide et efficace et que la mortalité puisse être réduite.

SARS-CoV-2 et ACE2

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est une aminopeptidase liée à la membrane qui joue un rôle essentiel dans les systèmes cardio-vasculaire et immunitaire [4]. L'ACE2 est impliquée dans la fonction cardiaque et le développement de l'hypertension et du diabète sucré. En outre, l'ACE2 a été identifiée comme un récepteur fonctionnel pour les coronavirus [4], notamment le SARS-CoV et le SARS-CoV-2. L'infection par le SARS-CoV-2 est déclenchée par la liaison de la protéine des pointes du virus à l'ACE2, qui est fortement exprimée dans le cœur et les poumons [4]. Le SARS-CoV-2 envahit principalement les cellules épithéliales alvéolaires, ce qui entraîne des symptômes respiratoires. Ces symptômes sont plus graves chez les patients atteints de MCV, ce qui pourrait être associé à une sécrétion accrue d'ACE2 chez ces patients par rapport aux personnes en bonne santé.

Les niveaux d'ACE2 peuvent être augmentés par l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone. Étant donné que l'ACE2 est un récepteur fonctionnel pour le SARS-CoV-2, la sécurité et les effets potentiels d'un traitement antihypertenseur avec des inhibiteurs de l'ACE ou des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine chez les patients atteints de COVID-19 doivent être soigneusement examinés. La question de savoir si les patients atteints de COVID-19 et d'hypertension qui prennent un inhibiteur de l'ACE ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine doivent passer à un autre antihypertenseur reste controversée et des preuves supplémentaires sont nécessaires.

Lésions cardiaques aiguës

Des rapports suggèrent que le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) peut provoquer une myocardite aiguë et une insuffisance cardiaque [5]. Le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV ont une pathogénicité similaire, et les lésions myocardiques causées par l'infection par ces virus augmentent sans aucun doute la difficulté et la complexité du traitement des patients. Des lésions myocardiques associées au SARS-CoV-2 sont survenues chez 5 des 41 premiers patients diagnostiqués avec la COVID-19 à Wuhan, qui se sont principalement manifestées par une augmentation des niveaux de troponine I cardiaque à haute sensibilité (hs-cTnI) (>28 pg/ml) [3]. Dans cette étude, quatre des cinq patients atteints d'une lésion myocardique ont été admis à l'unité de soins intensifs (USI), ce qui indique la gravité de la lésion myocardique chez les patients atteints de COVID-19. Les niveaux de pression artérielle étaient significativement plus élevés chez les patients traités dans l'USI que chez ceux qui n'y étaient pas traités (pression artérielle systolique moyenne de 145 mm Hg contre 122 mm Hg ; $P < 0,001$) [3]. Dans un autre rapport concernant 138 patients atteints de COVID-19 à Wuhan, 36 patients présentant des symptômes graves ont été traités dans l'USI [1]. Les niveaux de biomarqueurs des lésions myocardiques étaient significativement plus élevés chez les patients traités dans l'USI que chez ceux qui n'y étaient pas traités (niveau médian de créatine kinase (CK)-MB de 18 U/l contre 14 U/l, $P < 0,001$; niveau de hs-cTnI de 11,0 pg/ml contre 5,1 pg/ml, $P = 0,004$), ce qui suggère que les patients présentant des symptômes graves ont souvent des complications impliquant des lésions myocardiques aiguës [1].

En outre, parmi les cas confirmés d'infection par le SARS-CoV-2 signalés par la Commission nationale de la santé de Chine (NHC), certains des patients ont d'abord consulté un médecin en raison de symptômes cardiovasculaires. Les patients présentaient d'abord des palpitations cardiaques et une oppression thoracique plutôt que des symptômes respiratoires, tels que fièvre et toux, mais ont ensuite été diagnostiqués avec le COVID-19. Parmi les personnes décédées des suites de la COVID-19

signalées par le NHC, 11,8 % des patients sans antécédents de maladie cardiovasculaire présentaient des lésions cardiaques importantes, avec des niveaux élevés de cTnl ou des arrêts cardiaques pendant l'hospitalisation. Par conséquent, chez les patients atteints de COVID-19, l'incidence des symptômes cardiovasculaires est élevée, en raison de la réponse inflammatoire systémique et des troubles du système immunitaire pendant la progression de la maladie. Le mécanisme de la lésion myocardique aiguë causée par l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait être lié à l'ACE2. L'ACE2 est largement exprimée non seulement dans les poumons mais aussi dans le système cardiovasculaire et, par conséquent, les voies de signalisation liées à l'ACE2 pourraient également jouer un rôle dans les lésions cardiaques. Parmi les autres mécanismes proposés pour les lésions du myocarde, on peut citer une décharge de cytokines déclenchée par une réponse déséquilibrée des cellules T auxiliaires de type 1 et de type 2 [3,6], ainsi qu'un dysfonctionnement respiratoire et une hypoxémie causés par COVID-19, entraînant des lésions des cellules du myocarde.

Dommages cardiovasculaires chroniques

Une enquête de suivi sur 12 ans menée auprès de 25 patients qui se sont rétablis d'une infection par le SRAS-CoV a révélé que 68 % d'entre eux souffraient d'hyperlipidémie, 44 % d'anomalies du système cardiovasculaire et 60 % de troubles du métabolisme du glucose [7]. L'analyse métabolomique a révélé que le métabolisme des lipides était dérégulé chez les patients ayant des antécédents d'infection par le SRAS-CoV. Chez ces patients, les concentrations sériques d'acides gras libres, de lysophosphatidylcholine, de lysophosphatidyléthanolamine et de phosphatidylglycérol étaient significativement plus élevées que chez les personnes sans antécédents d'infection par le SRAS-CoV [7]. Toutefois, les mécanismes par lesquels l'infection par le SRAS-CoV entraîne des troubles du métabolisme des lipides et du glucose ne sont toujours pas élucidés. Étant donné que le SARS-CoV-2 a une structure similaire à celle du SARS-CoV, ce nouveau virus pourrait également causer des dommages chroniques au système cardiovasculaire, et il convient d'accorder une attention particulière à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de la COVID-19. Une méta-analyse a montré que l'infection par le MERS-CoV était plus susceptible de se produire chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires [8]. Chez les patients atteints d'une infection MERS-CoV et présentant des symptômes graves, 50% souffraient d'hypertension et de diabète et environ 30% avaient une maladie cardiaque. De même, selon le programme de diagnostic et de traitement de la pneumonie pour les nouvelles infections à coronavirus (version d'essai 4), les personnes âgées présentant des comorbidités sont plus susceptibles d'être infectées par le SARS-CoV-2, en particulier celles souffrant d'hypertension, de coronaropathie ou de diabète. En outre, les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles de développer des symptômes graves s'ils sont infectés par le SARS-CoV-2. Par conséquent, les patients atteints de maladies cardiovasculaires représentent une grande partie des décès dus à la COVID-19. Dans une étude, parmi les patients présentant des symptômes graves de COVID-19, 58 % souffraient d'hypertension, 25 % de maladies cardiaques et 44 % d'arythmie [1].

Selon les données de mortalité publiées par le NHC, 35% des patients atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 avaient des antécédents d'hypertension et 17% des antécédents de maladie coronarienne. En outre, les données montrent que les patients âgés de plus de 60 ans infectés par le SARS-CoV-2 présentaient plus de symptômes systémiques et une pneumonie plus grave que les patients de 60 ans ou moins [9]. Par conséquent, chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, une MCV sous-jacente peut aggraver la pneumonie et augmenter la gravité des symptômes. Les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu (SCA) qui sont infectés par le SARS-CoV-2 ont souvent un pronostic défavorable. Chez les patients atteints de SCA, la réserve fonctionnelle cardiaque peut être réduite en raison d'une ischémie ou d'une nécrose myocardique. Lorsqu'ils sont infectés par le SARS-CoV-2, une insuffisance

cardiaque est plus susceptible de se produire, entraînant une détérioration soudaine de l'état de ces patients. Certains des patients atteints de COVID-19 à Wuhan avaient déjà souffert d'un SCA, ce qui a été associé à une maladie grave et à une mortalité élevée. Pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque provoquée par une maladie cardiaque, l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait agir comme un facteur déclenchant qui aggraverait l'état et entraînerait la mort. Les dommages cardiaques liés aux médicaments pendant le traitement par COVID-19 sont préoccupants. Dans une étude portant sur 138 patients atteints de COVID-19, 89,9% ont reçu des médicaments antiviraux [1]. Cependant, de nombreux médicaments antiviraux peuvent provoquer une insuffisance cardiaque, une arythmie ou d'autres troubles cardiovasculaires. Par conséquent, pendant le traitement de COVID-19, en particulier avec l'utilisation d'antiviraux, le risque de toxicité cardiaque doit être surveillé de près [10].

Conclusions

On pense que le SARS-CoV-2 infecte les cellules hôtes par l'intermédiaire de l'ACE2 pour provoquer la COVID-19, tout en causant des dommages au myocarde, bien que les mécanismes spécifiques ne soient pas encore connus. Le pronostic est défavorable pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente et d'une infection par le SARS-CoV-2. C'est pourquoi il convient d'accorder une attention particulière à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de la COVID-19.

1. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (2020).
2. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> (2020).
3. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
4. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 291–294 (2004).
5. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 36, 78–80 (2016).
6. Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 136, 95–103 (2004).
7. Wu, Q. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* 7, 9110 (2017).
8. Badawi, A. & Ryoo, S. G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 49, 129–133 (2016).
9. Chan, J. F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 395, 514–523 (2020).
10. Sakabe, M., Yoshioka, R. & Fujiki, A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Cardiol. Cases* 8, 173–175 (2013).