

Les Considérations cardiovasculaires pour les patients et les professionnels de santé pendant la pandémie due au COVID-19

(Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic ; Journal of the American College of Cardiology ;17 March 2020)

Sameh Ben Farhat

Introduction :

Au fur et à mesure que les données s'accumulent sur l'atteinte cardiovasculaire associée au Covid-19, les cardiologues se sont impliqués de plus en plus dans la gestion de cette pathologie émergente. D'une part, les patients ayant des maladies cardiovasculaires préexistantes sont plus prédisposés à contracter le virus et sont plus à risque de formes graves et de décès. D'autre part, l'infection peut causer des dommages dévastateurs sur le cœur ou les vaisseaux, de façon directe ou indirecte, provoquant ainsi d'authentiques infarctus du myocarde, des myocardites fulminantes, des troubles du rythme graves et des atteintes thromboemboliques veineuses. Sur le plan thérapeutique, plusieurs molécules sont en cours d'évaluation. Cependant, la plupart d'entre elles peuvent avoir des effets indésirables cardiaques. Aussi, le grand nombre de patients nécessitant des soins peut retarder le délai de prise en charge des patients graves, non-Covid, qui se présentent pour des urgences cardiologiques. Enfin, la prestation de soins cardiovasculaires peut placer le personnel médical et paramédical dans une position de vulnérabilité à mesure qu'ils peuvent devenir l'hôte ou les vecteurs de transmission de ce virus.

1) La prévalence des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints du COVID-19 :

L'estimation de la prévalence exacte des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints du Covid-19 est difficile pour plusieurs raisons comme la non-généralisation des tests de dépistage, d'outils de surveillance et de collecte de données ainsi qu'un éventuel biais d'échantillonnage des patients hospitalisés qui ont potentiellement plus de comorbidités.

Les plus larges cohortes étaient menées en Chine et en Italie et leurs résultats ont suggéré non seulement une prévalence élevée de pathologies cardiovasculaires chez les patients atteints du Covid-19, mais également un tableau clinique souvent plus sévère et un taux de recours aux soins intensifs plus important chez cette catégorie de patients [1]. De plus, les taux de mortalité étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (10.5%), de diabète (7.3%) et d'HTA (6%) par rapport au taux de mortalité globale qui ne dépassait pas les 2.3% [2].

2) COVID-19 et MCV: Facteurs prédisposants et mécanismes probables

Plusieurs conditions comme le vieillissement, le diabète et la dyslipidémie peuvent altérer le système immunitaire et prédisposer donc les patients à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires [3,4]. Ainsi l'atteinte cardiovasculaire peut refléter indirectement un état de dysrégulation du système immunitaire et peut-être considérée par conséquent comme un marqueur pronostic de cette infection.

En plus l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), impliquée dans la régulation de la fonction cardiaque et fortement exprimée dans le myocarde et les poumons a été identifiée comme un récepteur fonctionnel pour le Covid-19, ce qui peut expliquer la symptomatologie

respiratoire et cardiaque prédominante[5]. Elle semble être largement incriminée dans cette infection, cependant son rôle exact reste controversé.

3) Transplantation cardiaque :

Deux cas de patients transplantés cardiaques atteints de Covid-19 ont été publiés en Chine. Ils ont subi une thérapie agressive à base d'immunosuppresseurs, corticoïdes à fortes doses, immunoglobulines intraveineuses et des antibiotiques à large spectre. Les deux patients ont survécu sans stigmates de rejet de greffe[6,7]. Jusqu'à présent, il n'existe pas de consensus concernant la stratégie optimale de traitement de ces patients, par conséquent elle doit être discutée au cas par cas. Toutefois, le dépistage systématique de cette infection paraît largement justifié aussi bien chez les donneurs (qu'ils soient symptomatiques ou pas) que chez les receveurs afin d'éviter un rejet potentiel de greffe.

4) Retentissement cardiaque du Covid-19 :

- ***Infarctus du myocarde, myocardite et syndromes coronariens aigus :***

Dans une étude chinoise, 7-17% des patients infectés par ce virus ont présenté une élévation significative des troponines [8–10]. Dans une autre série de 150 décès secondaires au Covid-19, 7% d'entre eux étaient attribués à une atteinte myocarditique [11]. Néanmoins, au jour d'aujourd'hui, aucun cas de SCA avec une obstruction angiographique des artères coronaires chez un patient atteint par ce virus n'a été publié.

Ces atteintes ont été associées à un tableau clinique plus grave et à un pronostic plus sévère de cette affection. Elles peuvent être expliquées par plusieurs mécanismes physiopathologiques comme la souffrance cellulaire secondaire à l'état d'hypoxémie profonde, l'effet cytopathique direct du virus ou bien des cytokines larguées massivement dans la circulation sanguine et les variations hémodynamiques importantes chez ces patients. Une ischémie myocardique secondaire à l'obstruction d'une artère coronaire peut se voir également.

- ***Troubles du rythme et arrêt cardiaque :***

Les arythmies cardiaques représentent une autre manifestation cardiovasculaire commune chez les patients infectés par le Covid-19. Dans une cohorte chinoise de 138 individus infectés, 16.7% des patients ont développé des troubles du rythme cardiaque [10]. De plus, une prévalence plus élevée de ces arythmies était notée chez les patients hospitalisés en soins intensifs. Toutefois, leur nature n'a pas été précisée dans la plupart des études publiées[10].

Elles peuvent résulter des troubles métaboliques et neurohormonaux, de l'hypoxémie sévère, et de l'hypovolémie relative ou vraie. Une atteinte myocarditique a été suggérée comme une cause probable également[12].

- ***Cardiomyopathies et insuffisance cardiaque :***

L'insuffisance cardiaque était présente chez 23% des patients dans la série de Zhou et al [9]. Elle peut résulter de l'aggravation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante ou d'une nouvelle atteinte du muscle cardiaque [13]. Elle était associée à une surmortalité chez les patients atteints par le Covid-19. Une insuffisance cardiaque droite (CPA) peut se voir également dans ce contexte particulier de détresse respiratoire aiguë sévère.

- ***Etat de choc cardiogénique et SDRA :***

L'atteinte respiratoire du Covid-19 peut être expliquée par la survenue d'SDRA, d'un OAP cardiogénique ou bien par l'association de ces deux phénomènes. Dans la majorité des cas, le dosage des peptides natriurétiques ainsi que la pratique d'échocardiographie doppler peuvent aider à clarifier le diagnostic [14,15]. En cas de doute persistant, le cathétérisme cardiaque peut s'avérer nécessaire afin d'évaluer les pressions de remplissage ventriculaires gauches, le débit cardiaque et les pressions pulmonaires et guider par conséquent la prise en charge thérapeutique.

Enfin, il est important de déterminer la présence ou non d'une composante cardiogénique avant le choix des techniques d'assistance circulatoire (une ECMO veino-artérielle à but d'assistance hémodynamique ou une ECMO veino-veineuse prescrite en cas d'SDRA) en cas de choc réfractaire [16]. La présence d'une part cardiogénique peut influencer également le réglage des paramètres de la ventilation mécanique.

- ***Evénements thromboemboliques :***

Les patients atteints de Covid-19 semblent être à plus haut risque d'événements thromboemboliques. Ceci peut être expliqué par l'immobilisation prolongée des patients dans les milieux de réanimation, la fréquence élevée des troubles de la crase sanguine et la dysfonction endothéliale ainsi que l'hypercoagulabilité sanguine secondaires à cet état inflammatoire [17]. La stratégie optimale de prévention des événements thromboemboliques chez ces patients n'a pas été encore établie. Toutefois, en considérant l'interaction potentielle entre les anticoagulants oraux directs et certaines thérapies antivirales, l'utilisation d'héparines non fractionnées ou de bas poids moléculaire paraît plus raisonnable.

5) Traitement médical et Covid-19 : interactions et effets cardiovasculaires :

- ***Thérapies antivirales :***

Plusieurs essais cliniques ont étudié l'efficacité des molécules utilisées pour le VIH (Lopinavir/Ritonavir)[18], l'hépatite C (Ribavirin)[19] et l'Ebola (Rémdesivir) [20] dans le traitement du coronavirus. La Ribavirine et le Remdesivir sont des inhibiteurs compétitifs de l'ARN polymérase du virus alors que le Lopinavir/Ritonavir inhibe directement la réplication du virus. Une attention toute particulière doit accompagner la prescription de ces médicaments. En effet, ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires cardiaques tel que l'allongement de l'intervalle QTc qui prédispose à des arythmies fatales [18]. Ces médicaments ont des interactions avec la CYP3A4 et modifient par conséquent les concentrations plasmatiques de plusieurs médicaments comme les anticoagulants oraux et les inhibiteurs de la P2Y12[21–23]. Le Lopinavir/Ritonavir diminue la concentration plasmatique des métabolites actifs du clopidogrel et du prasugrel alors qu'il augmente les concentrations plasmatiques du ticagrelor, rivaroxaban et de l'apixaban. La Ribavirine a des effets variables sur la concentration plasmatique de la warfarine[24].

Enfin, l'association des inhibiteurs de la HMG-COA réductase (statines) avec le Lopinavir/Ritonavir est déconseillée, voir même contre-indiquée dans certains cas vu le risque accru de rhabdomyolyse[18].

- ***Autres traitements :***

La Chloroquine connue comme agent antimalarique semble être efficace dans le ralentissement de l'infection virale et dans le blocage de la fusion entre les cellules de l'hôte et le virus en modifiant le pH des endosomes. Elle est cependant à l'origine de potentiels effets indésirables, notamment cardiaques. Cette molécule allonge l'intervalle QTc favorisant ainsi les troubles du rythme ventriculaires. Elle a également été à l'origine des troubles de la conduction et des dysfonctions ventriculaires gauches. Plusieurs facteurs peuvent favoriser la toxicité myocardique de la chloroquine comme la présence d'une cardiopathie sous-jacente, la prise concomitante de Bbloquants et la consommation prolongée de cette substance [25].

Le méthylprednisolone est un autre médicament en cours d'évaluation dans le traitement des formes sévères de cette infection. Il peut avoir comme effets indésirables, la rétention hydrosodée, les troubles hydro électrolytiques, l'hypertension artérielle et des interactions avec la warfarine.

Les inhibiteurs du système rénine angiotensine (IEC ou ARAII) augmentent le niveau d'expression tissulaire de l'ECA2 en particulier au niveau cardiaque. Comme cette enzyme joue le rôle de récepteur pour le virus, plusieurs auteurs ont suggéré que ces traitements peuvent ainsi augmenter la susceptibilité des individus qui les prennent à l'infection par le Covid-19 et plus particulièrement aux formes sévères de cette affection. A contrario, d'autres études ont démontré que l'utilisation de ces molécules peut potentialiser paradoxalement les effets protecteurs de l'ECA 2 au niveau pulmonaire [26,27].

6) Considérations particulières pour le personnel de santé :

Les recommandations formulées par L'OMS concernant l'équipement de protection individuelle (EPI) insistent sur l'importance des mesures de protection standard avec le masque de protection faciale type FFP2, les lunettes de protection, les blouses chirurgicales et les gants. En plus de ces mesures standards, les dispositifs de compression mécanique externe peuvent être utilisés en cas d'arrêt cardiorespiratoire.

Pareil, il faut insister sur l'importance de la stérilisation rigoureuse de la salle de cathétérisme en fin de procédures avec une désinfection soigneuse de tout l'équipement médical potentiellement contaminé. Le nombre de personnes impliquées dans la prise en charge doit être limité au minimum et les procédures non urgentes doivent être reportées également.

Pour faire face à l'évolution de la situation sanitaire liée au covid19, plusieurs systèmes de santé ont encouragé l'utilisation de la télémédecine dans le triage et le suivi des patients essayant ainsi de limiter au maximum la propagation de ce virus [28].

Références :

1. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries.* 2020;14(2):125–128.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1995;123(7):518–527.
4. Liu WM, van der Zeijst BAM, Boog CJP, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin.* 2011;7 Suppl:94–98.
5. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12). doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.16526.
6. Li F, Cai J, Dong N. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China. *J Heart Lung Transplant.* 2020;0(0). doi:10.1016/j.healun.2020.03.006.
7. Aslam S, Mehra MR. COVID-19: Yet another coronavirus challenge in transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.007.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):497–506.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10229):1054–1062.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585.
11. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
12. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

13. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza B. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30240371>. Accessed 11 April 2020.
14. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533.
15. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 2007;131(4):964–971.
16. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2342.
17. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32073213>. Accessed 11 April 2020.
18. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252–256.
19. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25798.
20. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31774950>. Accessed 11 April 2020.
21. Frost CE, Byon W, Song Y, Wang J, Schuster AE, Boyd RA, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):838–846.
22. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(3):455–466.
23. Marsousi N, Daali Y, Fontana P, Reny J-L, Ancrenaz-Sirot V, Calmy A, et al. Impact of Boosted Antiretroviral Therapy on the Pharmacokinetics and Efficacy of Clopidogrel and Prasugrel Active Metabolites. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(10):1347–1354.
24. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen Y-C, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):909–917.
25. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074550>. Accessed 11 April 2020.

26. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610.
27. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020. doi:10.1002/ddr.21656.
28. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMp2003539.