



In press March 2020

Mini bibliographie Cardiovasculaire COVID-19

Par Jean-Jacques Monsuez

Le virus SARS-CoV2

Poon LLM, Peiris M. Emergence of a novel coronavirus threatening human health. *Nat Med* 2020; 26: 317-9.

SARS-CoV2 est le 7^{ème} coronavirus connu infectant l'homme. SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV2 donnent des affections potentiellement graves, tandis que HKU1, NL63, OC43 et 229E ne résultent qu'en affections peu sévères. SARS-CoV2 provient d'une mutation dans le domaine de fixation (protéine spike) du virus à son récepteur tissulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE. Cette mutation est associée à l'insertion d'un site de clivage à la jonction des sous-unités S1-S2 de la protéine spike. Si elle a eu lieu chez l'animal, chauve-souris, pangolin ou autre, on peut envisager que d'autres mutations identiques n'aient lieu dans le futur, à l'origine de pandémies ultérieures. Si elle a eu lieu à la suite de plusieurs transmissions inter-humaines, ce risque est considérablement moindre.

Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020;

L'épidémie chinoise de coronavirus, 2019-nCoV puis SARS-CoV2, apparue fin 2019 à Wuhan a d'abord infecté des personnes ayant fréquenté des marchés alimentaires en plein air. Les premières données semblaient montrer la faible transmission interhumaine et laissaient espérer un contrôle rapide de l'affection. Ces espoirs ne se sont cependant pas confirmés, et le nombre de malades et celui des décès n'a cessé d'augmenter. La sévérité de la maladie s'apparente à celle des deux autres épidémies d'infections pulmonaires à coronavirus précédentes, celle liée au SARS-CoV, severe acute respiratory coronavirus, et celle à MERS-CoV, Middle East respiratory syndrome coronavirus. La première résultait d'une transmission à l'homme sur des marchés à partir d'animaux exotiques, la première à partir de civettes, la seconde à partir des chameaux infectés. Dans les deux cas, comme celui du SARS-CoV2, lié lui au pangolin, l'hôte-réservoir initial ou intermédiaire semble être la chauve-souris, ce que confirment les similitudes à 75% des génomes viraux.

Les virus SARS-CoV, MERS-CoV et celui de l'infection Covid-19, SARS-CoV2, infectent principalement les cellules alvéolaires pulmonaires, plutôt que les cellules des voies aériennes supérieures. Leur récepteur cellulaire est commun, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. La transmission se fait donc surtout lorsque des signes d'atteinte pulmonaire sont apparus. Malheureusement, l'épidémie de SARS-CoV de 2002-2004 a montré la capacité de mutation rapide du virus, lui permettant une optimisation de sa réplication dans les cellules humaines, et une virulence accrue. Cette adaptation résulte de l'action d'ARN polymérase virales testant les erreurs de réplication, et rendant les mutations et recombinaisons plus fréquentes et plus virulentes. Ces capacités adaptatives dans la fixation aux cellules humaines laissent supposer la progression rapide et la diffusion de l'épidémie.

Les possibilités thérapeutiques spécifiques sont encore limitées, mais donnent une place déterminante à la prévention par les mesures d'isolement et de confinement. L'isolement du virus devrait permettre le développement d'antiviraux et de vaccins, mais avec des délais probablement plus longs que la progression de l'épidémie.

Manifestations cliniques

[Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;](#)

Les manifestations cliniques de l'infection à coronavirus SARS-CoV2 ont été rapportées dans une première série chinoise. Sur les 41 premiers malades avec un diagnostic confirmé par la PCR en temps réel, 30 sont des hommes (73%), avec une médiane d'âge de 49 ans. Moins de la moitié ont des antécédents médicaux (32%), dont diabète (20%), hypertension (15%), affections cardiovasculaires (15%). Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre (98%), la toux (76%), myalgies et fatigue (44%), expectorations (28%), céphalées (8%), hémoptysies (5%), diarrhée (3%). Une dyspnée apparaît au cours de l'évolution chez 55% des malades (médiane d'apparition 8 jours), une lymphopénie chez 63%. Les infiltrats radiologiques sont constants. Les complications comprennent syndrome de détresse respiratoire aigüe (29%), anémie (15%), surinfection (10%), atteinte cardiaque (12%). Près du tiers des malades sont admis en soins intensifs. La mortalité est de 15%.

[Wang D, Hu C, Zhu F, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;](#)

Dans la série du JAMA, la médiane d'âge des malades est de 56 ans, et la proportion d'hommes moindre (55%). Les symptômes sont identiques, avec là aussi 26% de transferts en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aigüe (61%), troubles rythmiques cardiaques (44%), choc (30%). Les malades transférés en réanimation sont plus âgés (66 ans), avec des antécédents médicaux - 72%). La mortalité est de 4,8%.

Myocardites

[Lippi G, Lavie CJ, Sanchis Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019; evidence from a meta-analysis. Progr Cardiovasc Dis 2020; in press.](#)

Une méta-analyse de 81 rapports chinois portant sur 341 malades (123 en soins intensifs) montre que la troponine I est plus élevée chez les patients en réanimation (25,6 ng/l) que chez ceux avec

une forme légère de la maladie. Les auteurs suggèrent que ce dosage permettrait de stratifier le risque dès le premier bilan, en considérant que la possibilité d'une atteinte myocardique, ne serait-ce que biologique, serait un marqueur pronostique à court terme.

Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis savec with glucocorticoid and human immunoglobulin. Eur Heart J 2020; in press.

Un homme de 37 ans atteint de pneumonie Covid 19 a présenté une myocardite avec effondrement de la FEVG à 37%, troponine T à 10 000 ng/l, compliquée d'un choc cardiogénique. Le traitement par methylprednisone (200 mg/j pendant 4 jours), immunoglobulines, amines pressives et diurétiques a été efficace.

HTA

Esler M, Esler D. can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic ? J Hypertens 2020; 38: 1-2.

Le coronavirus SARS-CoV2 pénètre les cellules les cellules alvéolaires pulmonaires en se fixant sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2), homologue de l'ACE-1. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ACEI) et ceux du récepteurs de l'angiotensine-II (ARB) augmentent l'expression et l'activité de l'ACE-2, comme il a été observé dans certains modèles animaux et chez l'homme (majoration de l'excrétion urinaire d'ACE2 sous ARB). Le mécanisme n'en est cependant pas totalement élucidé, mais cet effet pourrait être à l'origine du risque accru de fixation pulmonaire du virus SARS-CoV2. L'article de Journal of Hypertension ajoute également que le blocage du récepteur de l'angiotensine-II entraîne l'augmentation de son substrat, l'angiotensine-II, par activation de l'ACE. De ce fait, il est suggéré que dans le contexte de la pandémie Covid-19, les ARB soient remplacés par des traitements alternatifs, soit les IEC, qui réduisent les concentrations d'angiotensine-II par action sur l'ACE1, soit par les bêta-bloquants, qui réduisent la production de rénine. Les inhibiteurs calciques peuvent aussi être utilisés, car ils n'interfèrent pas avec ce mécanisme. En revanche, diurétiques et antagonistes minéralocorticoïdes augmentent la production d'angiotensine-II et sont donc aussi potentiellement néfastes. Néanmoins, en dehors du fait que l'hypertension artérielle représente un facteur de risque de survenue de forme grave d'infection à Covid-19, aucune donnée n'est disponible actuellement pour étayer ces conceptions. Inversement même, mais toujours dans le domaine des spéculations physiopathologiques, un autre article, publié par l'European Heart Journal propose un raisonnement différent.

Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2 : should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with Covid-19? Eur Heart J 2020; in press.

Malgré la possible *up-regulation* de l'ACE2 par l'inhibition du système rénine angiotensine et son risque d'aggravation de la fixation cellulaire du SARS-CoV2, nous ne disposons actuellement d'aucune donnée établissant une causalité entre IEC, ARB et mortalité. Quelques travaux ont montré que le virus se fixe aussi sur des cellules dépourvues d'ACE2. Un modèle murin semble montrer que la Covid-19 ou sa protéine de fixation induisent une *down-regulation* de l'ACE2 et des lésions pulmonaires plus sévères qui peuvent inversement être réduites par l'administration d'un ARB, suggérant donc que c'est plus l'activation du système rénine angiotensine des malades cardiovasculaires que son inhibition qui les rend plus vulnérables.

Dans cet ordre d'idée, un essai clinique d'administration d'ACE2 humaine recombinant chez des malades infectés par le SARS-CoV2 vient d'être débuté, pour tester selon laquelle la fixation cellulaire pourrait être réduite par compétition avec le recombinant plasmatique.

Quoi qu'il en soit, chacune de ces hypothèses n'a pour l'instant pas été étayée, et la poursuite des traitements des malades atteints d'affections cardiovasculaires par IEC ou ARB a été recommandée par la Société européenne de Cardiologie.

Maladie coronaire

Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (Covid-19) pandemic from ACC's interventional council and SCA. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi.org/10.1016/jacc.2020.03.021

La prise en charge des patients en cardiologie interventionnelle est très impactée par la pandémie de Covid-19. Les procédures électives de traitement de malades programmés sont le plus souvent reportées de sorte à éviter le risque de transmission virale au malade, mais aussi pour préserver la disponibilité du plateau interventionnel et de son équipe. Seules les procédures électives indispensables (risque élevé en leur absence) et ne nécessitant qu'un séjour hospitalier bref (1 à deux jours) peuvent être entreprises. La Chine a préconisé le recours préférentiel à la fibrinolyse en cas de syndrome coronaire aigu avec sus-décalage de ST (STEMI) chez un malade testé covid+, mais cette attitude est difficile à transposer ailleurs. Si une angioplastie primaire est entreprise, le test de dépistage est trop long à obtenir, et les mesures de protection virale de l'équipe en salle de coronarographie doivent être maximales, quel que soit le patient. Ces équipes sont en effet peu nombreuses, très précieuses et particulièrement exposées. En cas de syndrome coronaire aigu sans sus-décalage de ST (NSTEMI), la stratégie thérapeutique doit inclure l'impératif de sortie rapide (facilitée par la revascularisation ?) et l'évaluation du bénéfice potentiel de la revascularisation chez les malades infectés par le Covid-19. Les données actuelles montrent en effet que 7% des malades infectés ont une atteinte cardiaque à type de myocardite ou d'infarctus du myocarde de type 2, et que la distinction avec les STEMI conventionnels, souvent difficile, impacte le choix de revasculariser ou pas.

Toutes les manœuvres de réanimation majorent de façon considérable le risque de l'équipe interventionnel, massage cardiaque, intubation trachéale, aérosols, aspiration trachéo-bronchique, oxygénothérapie à débit élevé. Les possibles pénuries de masques, de lunettes, de gants et de survestes sont inquiétantes voire alarmantes partout, y compris aux Etats-Unis, et nécessitent plus que jamais une réflexion attentive sur les indications et les modalités des procédures interventionnelles.

Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; doi.org/10.1016/jacc.2020.03.031

Ce long texte de 45 pages reprend l'essentiel des données acquises par l'épidémie chinoise en début d'année 2020 (voir revue de presse Archives Pratique de mai 2010). Les facteurs de risque de sévérité de l'infection (HTA, diabète, surpoids, antécédent cardiovasculaire ou respiratoire), les

atteintes cardiaques (myocardites, troubles rythmiques, syndromes coronaires aigus), le marqueur de sévérité que représente la troponine dans les formes sévères). Il insiste aussi sur le risque accru de thrombose veineuse lié à l'hospitalisation prolongée et à l'inflammation et au rôle diagnostique et pronostique des d-dimères chez ces patients.

Traitement antiviral

Chloroquine

L'épidémie s'est répandue dans le monde entier. En date du 27 mars, où l'intérêt possible de l'hydroxychloroquine est mis en avant par le traitement de 24 patients dans l'équipe du Pr Raoult (Marseille), on dispose d'un certain nombre de publications laissant espérer un traitement antiviral possible.

Vincent MJ, Bergeron E ; Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology J* 2005; 2: 69.

Un modèle expérimental a montré, lors de l'épidémie de SARS liée au coronavirus de 2002 (Province de Guangdong, Chine), que la chloroquine a un effet antiviral puissant sur des cellules de primates infectées, qu'elle soit administrée avant ou après l'infection des cellules. La chloroquine interfère avec la glycosylation du récepteur cellulaire du virus, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II.

Zhonghua Jie He He HU Xi Za Zhi ; 2020. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.

Un article chinois non traduit remarque que la chloroquine 500 mg deux fois par jour pendant dix jours semble améliorer l'évolution des malades atteints de pneumonie Covid 19 aussi bien dans les formes moyennes que sévères observées pendant l'épidémie actuelle de la province de Guangdong.

Che, J, Liu D, Xu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020 ; 49, DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Trente patients ayant une infection Covid-19 confirmée par PCR nasale sont randomisés à 400 mg d'hydroxychloroquine (HCQ) ou placebo. Un seul patient, sous HCQ, développe une forme sévère pulmonaire. Au 7^{ème} jour, la négativation des prélèvements nasaux est identique dans les deux groupes (86,7% HCQ, 93,3% placebo). Le scanner montre l'apparition ou aggravation d'images pulmonaires dans 33,3% sous HCQ et 46,7% sous placebo. Les scanners de tous les patients s'améliorent.

Difficile de conclure quoi que ce soit...

Remdesivir

Ko WC, Rolain JM, Lee NY, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020; , in press.

Le remdesivir est un analogue nucléotidique inhibant les ARN polymerases ARN-dépendantes. Il est actif sur les virus Ebola, Marburg, Influenza, rougeole, oreillons, et le virus syncytial respiratoire. Il a été administré à 175 malades infectés par le virus Ebola, sans certitude absolue de réduction de mortalité (50%), mais sans effets secondaires observés. Un malade atteint de Covid 19 de façon compassionnelle à Washington s'est amélioré, amenant à débiter deux essais de phase 3.

Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (Covid 19) in vitro. *Cell Res* 2020; 30:269-71.

La combinaison de remdesivir et de chloroquine s'avère très efficace in vitro sur des cellules infectées par le Covid 19. Les auteurs suggèrent une translation très rapide aux formes graves d'atteinte à Covid 19, les deux médicaments ayant par ailleurs déjà été administrés dans d'autres indications sans effet secondaires majeurs (ceux de la chloroquine sont déjà connus).

Plasma de convalescents

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with Covid-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; doi.10.1001/jama.2020.4783

Cinq patients chinois en réanimation (janvier-mars 2020) pour syndrome de détresse respiratoire (ARDS), en ventilation assistée pour pneumopathie sévère et charge virale élevée rapidement croissante et rapport PaO₂/FiO₂ <300 ont été transfusés (entre J10 et J22 après admission) avec du plasma de convalescents d'infection Covid-19 contenant un titre d'IgG anti SARS-CoV2 >1 :1000. La température des 5 malades s'est normalisée entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour, le rapport PaO₂/FiO₂ a augmenté en 12 jours. La charge virale a diminué puis s'est négativée en 12 jours. Trois des 5 malades ont pu sortir de l'hôpital, 2 sont en vie, ventilés et stabilisés.

Anticorps monoclonaux

Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe Covid-19 patients with tocilizumab. *Med Rxiv* 2020, in press

Le meplazumab, inhibiteur du CD 147 (impliqué dans la fixation cellulaire virale) a été testé chez 17 malades (7 sévères, 7 critiques) dont il a accéléré la clearance virale (3j vs 13j). Le tocilizumab, anti cytokines agissant en particulier sur l'interleukine-6, limiterait l'aggravation des malades. Il a été administré chez 21 malades ayant des atteintes pulmonaires sévères (20 sous O₂ dont 9 à haut débit ; 17 sévères, et 4 critiques). Les symptômes cliniques se sont améliorés rapidement, l'O₂ a pu être réduit, 19 malades sortis, aucun décès.