

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Insuffisance cardiaque et infection au SARS-CoV-2

RÉSUMÉ : Les patients ayant une insuffisance cardiaque (IC) chronique seraient plus à risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 et de développer des formes sévères de pneumopathies. Au cours de l'infection au SARS-CoV-2, l'atteinte myocardique peut être directe, par le virus qui pénètre dans les cellules cardiaques en se liant à l'ACE2, ou indirecte, secondaire à l'hypoxémie induite par la pneumopathie ou à un orage cytokinique.

Trois phénotypes cliniques d'IC sont possibles : une IC à fraction d'éjection préservée en phase précoce, une IC à fraction d'éjection réduite en phase tardive, une IC aiguë *de novo* due à une myocardite fulminante ou à un syndrome de Tako-Tsubo. Une élévation des peptides natriurétiques et/ou de la troponine doit être interprétée avec prudence en tenant compte de la clinique, l'échocardiographie demeurant l'examen clé.

Le traitement de fond de l'IC ou d'une HTA sévère doit être poursuivi en période d'épidémie, en dehors des patients hospitalisés pour une forme sévère de l'infection qui nécessitent une anticoagulation préventive du fait du risque thromboembolique accru. La téléconsultation revêt une place importante.



**M. GALINIER^{1,2,3}, C. DELMAS¹,
O. LAIREZ^{1,3,4}, Y. LAVIE-BADIE¹, R. ITIER^{1,3},
P. FOURNIER¹, J. AMAR^{3,5},
C. BIENDEL-PICQUET¹, J. RONCALLI^{1,3}**

¹ Fédération des Services de Cardiologie, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

² UMR UT3 CNRS 5288 Evolutionary Medicine, Obesity and heart failure: molecular and clinical investigations. INI-CRCT F-CRIN, GREAT Networks.

³ Université Paul Sabatier-Toulouse III ; Faculté de Médecine, 31062 TOULOUSE.

⁴ Service de Médecine Nucléaire, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

⁵ Service Médecine Interne et Hypertension Artérielle, CHU Toulouse-Rangueil, TOULOUSE.

Les maladies virales sont un facteur de déstabilisation classique de l'insuffisance cardiaque (IC) chronique. En effet, l'infection est à l'origine d'une augmentation du travail myocardique et la réponse inflammatoire qu'elle entraîne participe à la genèse d'une dysfonction diastolique et/ou systolique. Plus exceptionnellement, une atteinte virale myocardique directe peut être en cause, à l'origine d'une myocardite pouvant se compliquer d'IC aiguë.

Ainsi, la mortalité des maladies virales est principalement d'origine cardiovasculaire. Pour cette raison, la vaccination antigrippale est devenue un élément essentiel dans la prise en charge de l'IC chronique. Il en est de même dans l'infection à SARS-CoV-2, les insuffisants cardiaques payant un lourd tribut à cette maladie en développant des formes pulmonaires sévères, pouvant être mortelles, alors que les poussées congestives survenant au décours de l'atteinte virale

apparaissent plus rares [1]. De plus, d'exceptionnels cas de myocardites fulminantes ont été décrits.

Insuffisance cardiaque, comorbidités et risque cardiovasculaire en période d'épidémie de SARS-CoV-2

Les patients ayant une IC chronique, souvent âgés et ayant de nombreuses comorbidités – comme une hypertension artérielle (HTA), une obésité, un diabète de type 2, une maladie coronaire, une insuffisance rénale, une bronchopneumopathie obstructive – seraient plus à risque, d'une part, d'être infectés par le SARS-CoV-2 et, d'autre part, de développer des formes sévères de pneumopathie liée à l'infection au SARS-CoV-2, la maladie cardiaque sous-jacente pouvant aggraver les conséquences de l'infection pulmonaire [2, 3]. Ainsi, les patients atteints de maladies

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

cardiovasculaires préexistantes représentent une proportion importante des sujets décédés au cours de cette épidémie, comme l'ont souligné d'emblée les premières données provenant de Chine (données toutefois non ajustées à l'âge et sans série contrôle) où environ 50 % des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 avaient une maladie chronique, d'origine cardiovasculaire dans 80 % des cas. Alors que, dans ce pays, la mortalité de cette maladie virale était de 2,3 %, elle augmentait de 7,3 % chez les diabétiques et de 10,5 % chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire préexistante.

Une méta-analyse portant sur 6 études ayant inclus 1 527 sujets ayant une COVID-19, en Chine, a suggéré que les antécédents cardiovasculaires et leurs comorbidités métaboliques rendent les patients plus à risque d'être atteints par le SARS-CoV-2, la prévalence de l'HTA (17,1 %), des maladies cardiovasculaires (16,4 %) et du diabète (9,7 %) étant notablement élevée, et que ces pathologies exacerbent la sévérité de l'infection, leur prévalence étant encore plus importante chez les patients les plus gravement atteints, hospitalisés en soins intensifs, triplée en cas d'antécédents cardiovasculaires et doublée en cas d'HTA ou de diabète, par rapport aux sujets n'ayant pas nécessité une admission en soins intensifs [4]. Les données des équipes italiennes portant sur 1 591 patients admis en unités de soins intensifs pour une infection à SARS-CoV-2 ont été concordantes pour souligner la place des comorbidités, constatées dans 68 % des cas, l'HTA étant de loin la plus fréquente, et la prédominance du sexe masculin (82 %) dans ses formes graves [5]. Toutefois, là aussi, ces données étaient fournies sans série contrôle et sans ajustement à l'âge (**fig. 1**).

Les mécanismes à l'origine de la susceptibilité des insuffisants cardiaques à développer des formes sévères d'infection à SARS-CoV-2, en sus de l'aggravation de la dysfonction myocardique

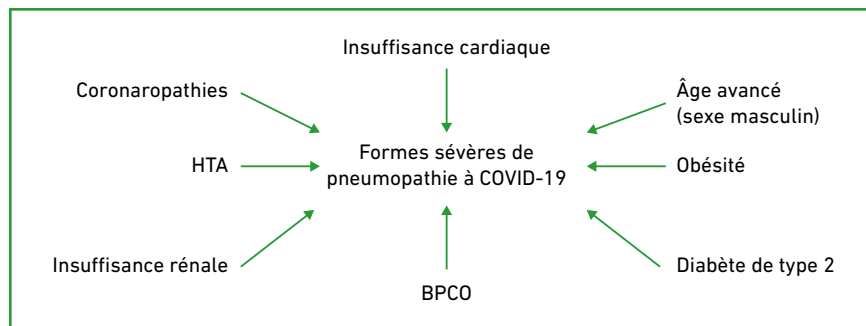


Fig. 1 : Facteurs pronostiques de formes sévères d'infection à la COVID-19.

sous-jacente par la majoration du travail cardiaque générée par l'infection, restent discutés [6]. Une atteinte myocardique directe par le virus, qui pourrait pénétrer dans les cellules cardiaques, comme il le fait au niveau des cellules pulmonaires, après une liaison à une protéine membranaire lui servant de récepteur fonctionnel de la cellule haute, l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) – qui est une enzyme de contre-régulation qui dégrade l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 ayant des propriétés antioxydantes, antifibrosantes et anti-inflammatoires – ne semble pas être l'élément déterminant (**fig. 2**).

En effet, si une atteinte myocardique biologique, marquée par une élévation significative de la troponine et/ou des peptides natriurétiques, ou clinique, avec des tableaux de myocardites ou un arrêt cardiaque, a pu être mise en évidence chez 12 % des patients décédés d'une infection à SARS-CoV-2 n'ayant pas de maladie cardiovasculaire préexistante, une atteinte cardiaque aiguë est rarement au premier plan, bien que des symptômes cardiaques peuvent parfois être prédominants comme une oppression thoracique ou des palpitations. Les mécanismes indirects prédominent largement, liés à l'hypoxémie induite par l'atteinte pulmonaire, une inondation catécholinergique et surtout une réponse immunitaire excessive à l'origine d'une inflammation intense avec une libération importante de cytokines (IL6 et IL17) qui a un effet myocardique toxique. L'augmentation des concen-

trations des marqueurs de souffrance myocardique apparaît d'autant plus importante que la maladie progresse et que l'état clinique se dégrade.

Formes cliniques d'insuffisance cardiaque en période d'épidémie de SARS-CoV-2

La présentation clinique de l'insuffisance cardiaque au cours d'une infection au SARS-CoV-2 est protéiforme, parfois trompeuse, les deux atteintes – pulmonaire et cardiaque – pouvant être à l'origine d'une dyspnée. Schématiquement, on peut cependant séparer 3 phénotypes en fonction des anomalies structurelles cardiaques préexistantes, de la phase évolutive de l'infection et de la sévérité du tableau clinique. Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée chez ces patients volontiers âgés, hypertendus, obèses, diabétiques de type 2, peut être à l'origine de la survenue d'une stase pulmonaire de sévérité variable à une phase précoce de l'évolution de la maladie dans un contexte d'infection pulmonaire, pouvant être favorisée par un remplissage vasculaire. Une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite peut survenir plus tardivement, dans les formes sévères de la maladie, essentiellement due à l'effet toxique myocardique des cytokines [7]. Enfin, plus exceptionnellement ont été décrites des insuffisances cardiaques aiguës *de novo* dues à des myocardites

fulminantes à l'origine d'emblée d'un choc cardiogénique [8] ou à des syndromes de Tako-Tsubo secondaires [9].

Les élévations des biomarqueurs cardiaques mises en évidence au cours d'un contexte d'infection à SARS-CoV-2, bien qu'elles possèdent une valeur pronostique, doivent être interprétées avec prudence [10]. En effet, les élévations des peptides natriurétiques sont plus souvent le témoin du stress myocardique généré par le syndrome de détresse respiratoire aiguë lié à l'atteinte virale ou à ses conséquences ou de l'existence d'un cœur pulmonaire aigu d'origine postembolique que la traduction d'une insuffisance cardiaque. Quant à l'élévation de la troponine, elle est plus souvent liée à un infarctus de type 2, secondaire au déséquilibre entre l'augmentation des besoins myocardiques en oxygène induite par l'infection et la diminution des apports générée par l'hypoxie secondaire à l'atteinte pulmonaire, les myocardites ou les infarctus de type 1 induits par une rupture de plaque favorisée par l'inflammation restant rares au cours de l'infection à SARS-CoV-2.

Ainsi, il ne faut doser les biomarqueurs cardiaques qu'en cas de suspicion clinique d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde et ne pas considérer une élévation isolée des peptides natriurétiques ou de troponine comme une preuve diagnostique d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus de type 1. L'interprétation du scanner pulmonaire, examen clé du diagnostic d'infection au SARS-CoV-2, peut être rendue plus difficile par la coexistence, à côté des infiltrats pulmonaires bilatéraux liés à la pneumopathie, des signes radiologiques liés à la stase pulmonaire. L'échocardiographie reste l'examen clé du diagnostic d'insuffisance cardiaque et peut mettre en évidence une altération de la fonction ventriculaire droite identifiant les patients à haut risque [11]. Sa réalisation doit suivre des règles particulières afin d'éviter la contamination des examinateurs et du matériel.

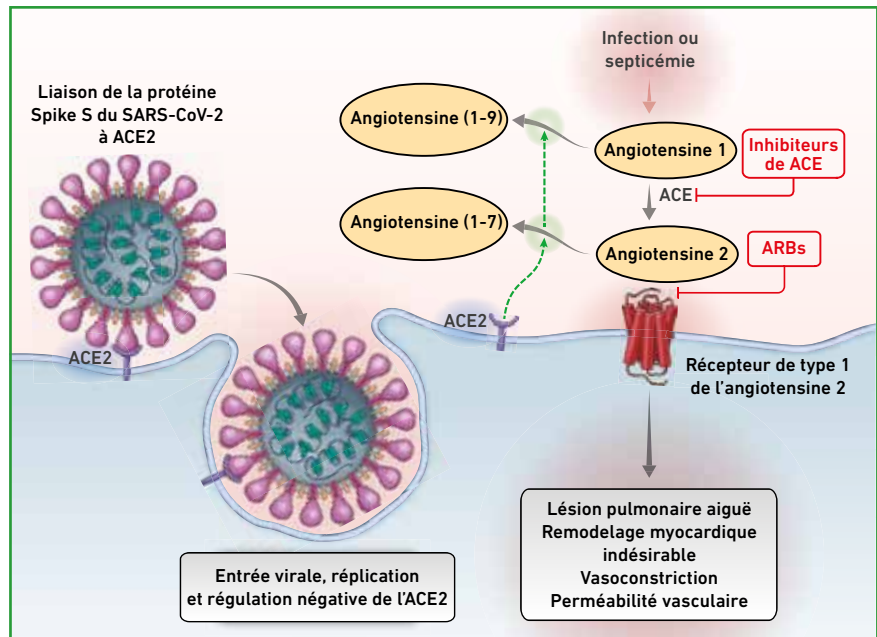


Fig. 2 : Mécanisme d'action cellulaire direct du SARS-CoV-2 et interactions potentielles avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine [13].

L'hypertension artérielle étant la principale cause de l'insuffisance cardiaque, notamment de sa forme à fraction d'éjection préservée, et une surreprésentation des patients hypertendus dans les formes les plus sévères de l'infection à SARS-CoV-2 [5] ont conduit à s'interroger sur les liens entre l'HTA et cette maladie virale. Au cours de cette épidémie, l'HTA est apparue pour certains comme un facteur indépendant de gravité de l'infection, cependant, ces formes étant le plus souvent observées chez les sujets les plus âgés, l'âge pourrait être un facteur confondant. Habituellement, l'HTA n'a pas de conséquence sur la gravité des infections, à la différence du diabète qui est un facteur prédisposant classique aux infections.

Ainsi, le rôle que pourraient jouer certains antihypertenseurs, plus que l'HTA elle-même, est envisagé, notamment celui des bloqueurs du système rénine-angiotensine, l'ACE2 étant un homologue de l'ACE1, enzyme de conversion qui convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 2, cible thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conver-

sion (IEC) au cours du traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque (**fig. 2**) [12, 13]. Après fixation du virus sur l'ACE2 membranaire, il se produirait une régulation à la baisse (*down-regulation*) de l'expression tissulaire de cette enzyme qui diminuerait la dégradation de l'angiotensine 2, favorisant son action délétère sur le poumon et sur le cœur en induisant une vasoconstriction, un remodelage myocardique et une augmentation de la perméabilité vasculaire *via* ses récepteurs de type 1.

L'hypothèse selon laquelle les traitements qui moduleraient l'expression de l'ACE2 pourraient majorer la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 a ainsi été émise. L'angiotensine 2 étant le substrat de l'ACE2, ses variations pourraient en effet modifier l'expression enzymatique de l'ACE2. Les IEC (ainsi que les bêtabloquants en réduisant la sécrétion de rénine) qui diminuent la concentration en angiotensine 2 pourraient, du moins expérimentalement, majorer les concentrations tissulaires d'ACE2, ce qui ne serait pas le cas des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2).

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Néanmoins, les liens entre l'expression de l'ACE2 et les différents traitements antihypertenseurs demeurent purement théoriques et aucun lien direct entre l'utilisation de ces traitements et la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 n'a été établi.

Ainsi, les sociétés savantes, insistant sur les effets délétères que pourrait induire l'arrêt de ces traitements notamment en cas d'IC chronique, conseillent de ne pas modifier les traitements cardiovasculaires des patients dans ce contexte d'épidémie chez les sujets asymptomatiques ou présentant une forme non sévère de la COVID-19 [14]. Néanmoins, en cas d'HTA non sévère, certains préconisent la substitution de ces traitements par un inhibiteur calcique, qui a un effet neutre sur le niveau plasmatique d'angiotensine 2. À l'opposé, un protocole est en cours pour évaluer l'intérêt d'un ARA2, le losartan, chez les patients ayant une infection à SARS-CoV-2 non antérieurement traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine.

■ En cas d'hospitalisation

Chez les patients hospitalisés en raison de la sévérité de l'atteinte pulmonaire du SARS-CoV-2, les bloqueurs du système rénine-angiotensine devront cependant être transitoirement interrompus, le plus souvent en raison du risque de vasoplégie et d'insuffisance rénale.

Le risque initial d'IC à fraction d'éjection préservée sur un terrain prédisposé (sujet âgé, obèse, hypertendu, diabétique) doit conduire à être prudent sur un éventuel remplissage vasculaire au cours d'une infection pulmonaire à SARS-CoV-2.

Le risque thromboembolique veineux mais également artériel qui caractérise cette maladie, avec une incidence d'embolie pulmonaire supérieure à 10 % chez les patients en réanimation, favorisé par une endothélite systémique et un état d'hypercoagulation,

traduit par une importante élévation des D-dimères, majoré chez les patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2, notamment en cas d'obésité, doit conduire à débiter une anticoagulation préventive à une posologie adaptée. Les traitements anticoagulants oraux, fréquemment prescrits en cas d'insuffisance cardiaque en raison des arythmies atriales associées, AVK et anticoagulants oraux directs, doivent être relayés par une héparinothérapie curative, le plus souvent par héparine de bas poids moléculaire dont la posologie spécifique doit être adaptée au risque thrombotique [15].

La toxicité cardiaque des traitements essayés pour combattre l'infection à SARS-CoV-2 pourrait enfin être majorée en cas d'IC chronique. En effet, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, mais également, à un moindre degré, l'azithromycine et le lopinavir bloquent les canaux potassiques hERG, exposant les patients à une possible prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) à l'électrocardiogramme et à la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes à type de torsades de pointe. Au cours de l'IC chronique, en sus des altérations myocardiques préexistantes qui favorisent la genèse des arythmies, les traitements peuvent majorer le risque d'allongement du QTc. L'amiodarone, en allongeant le QTc, et les bêtabloquants, en ralentissant la fréquence cardiaque, peuvent favoriser la survenue des arythmies ventriculaires induites par cet allongement.

Mais ce sont les diurétiques de l'anse qui, en provoquant une hypokaliémie, sont le plus souvent en cause, d'autant que les patients infectés par le SARS-CoV-2 ont une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone pouvant générer des hypokaliémies profondes. Ainsi, avant d'administrer de l'hydroxychloroquine et/ou de l'azithromycine, il faut corriger une éventuelle hypokaliémie, puis vérifier la kaliémie durant toute la durée du traitement et prescrire, si nécessaire, des épargnants potassiques.

Enfin, une surveillance de l'électrocardiogramme doit être établie, avec un ECG avant puis 3 à 4 heures après la première administration, puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement en diminuant ou arrêtant le traitement en cas de QTc $\geq$ 500 ms, une surveillance continue de l'ECG devant alors être mise en place jusqu'à normalisation du QTc.

■ Surveillance des patients ayant une IC chronique

Le suivi des patients ayant une IC chronique en période d'épidémie de SARS-CoV-2 a été précisé en France par la Haute Autorité de Santé qui a établi une fiche spécifique [16]. En sus d'informer les patients sans dramatiser qu'ils sont à risque de développer une forme plus sévère en cas d'infection et de les encourager à prendre des mesures de précaution supplémentaires dans les limites du raisonnable, en respectant les mesures de distanciation sociale, en limitant leurs sorties à l'extérieur et en portant un masque "grand public", cette fiche insiste sur les modalités du suivi de ces patients avec une place prépondérante pour la téléconsultation. Ainsi, la période de confinement ne doit pas aboutir à une moindre surveillance, le risque de rupture de prise en charge étant réel, pouvant aboutir à la survenue de décompensations et fragiliser ces patients vis-à-vis du virus.

La télésurveillance du poids et des symptômes mise en œuvre dans le cadre du programme ETAPES permet de dépister les signes avant-coureurs de décompensation et par une téléconsultation d'adapter les posologies des diurétiques de l'anse, sans qu'il soit le plus souvent nécessaire de déplacer les patients. En y associant la surveillance à distance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque et en ayant connaissance des paramètres biologiques essentiels (créatinémie et kaliémie), on peut également, par téléconsultation, adapter les traitements de fond anti-neurohormonaux.

En effet, il reste important d'adapter au mieux le traitement de ces patients fragiles pour augmenter leur résistance à une éventuelle infection virale. En cas de signe de gravité ou de non-réponse aux mesures prises à distance, il ne faut bien sûr pas hésiter à réaliser une consultation en présentiel ou à hospitaliser ces patients. Un traitement médical optimal et une télésurveillance régulière permettront ainsi à la majorité des patients atteints d'IC chronique de traverser cette crise sanitaire alors que le suivi des précautions prises pendant l'épidémie pourrait participer, en sensibilisant les patients à leur maladie et en augmentant leur niveau d'observance tant au régime qu'au traitement, à une diminution des poussées congestives telle qu'elle a pu être observée dans les régions françaises peu touchées par la pandémie.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
2. ZHENG YY, MA YT, ZHANG JY *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17:259-260.
3. ZHOU F, YU T, DU R *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020;395:1054-1062.
4. LI B, YANG J, ZHAO F *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 2020;109:531-538.
5. GRASSELLI G, ZANGRILLO A, ZANELLA A *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1 591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*, 2020;323:1574-1581.
6. CLERKIN KJ, FRIED JA, RAIKHEKAR J *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
7. MEHRA MR, RUSCHITZKA FR. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Failure* 2020 Apr 9. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
8. CHEN C, ZHOU Y, WANG DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 2020;45:230-232.
9. MEYER P, DEGRAUWE S, VAN DELDEN C *et al.* Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*, 2020 Apr 14. pii: ehaa306. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa306>
10. SHI S, QIN M, SHEN B *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020 Mar 25. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
11. LI Y, LI H, ZHU S *et al.* Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovascular Imaging*, April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>
12. ESLEIR M, ESLEIR D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*, 2020;38:781-782.
13. VADUGANATHAN M, VARDENY O, MICHEL T *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*, 2020;382:1653-1659.
14. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. ESC, 13 mars 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
15. SUSEN S, TACQUARD CA, GODON A *et al.* Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec COVID-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT. Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR), 3 avril 2020. <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase>
16. HAS. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19: suivi des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique, méthode de réponse rapide, 9 avril 2020. <http://www.has-sante.fr>

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.