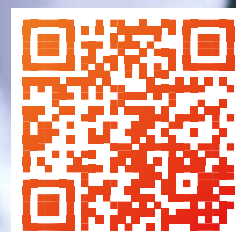
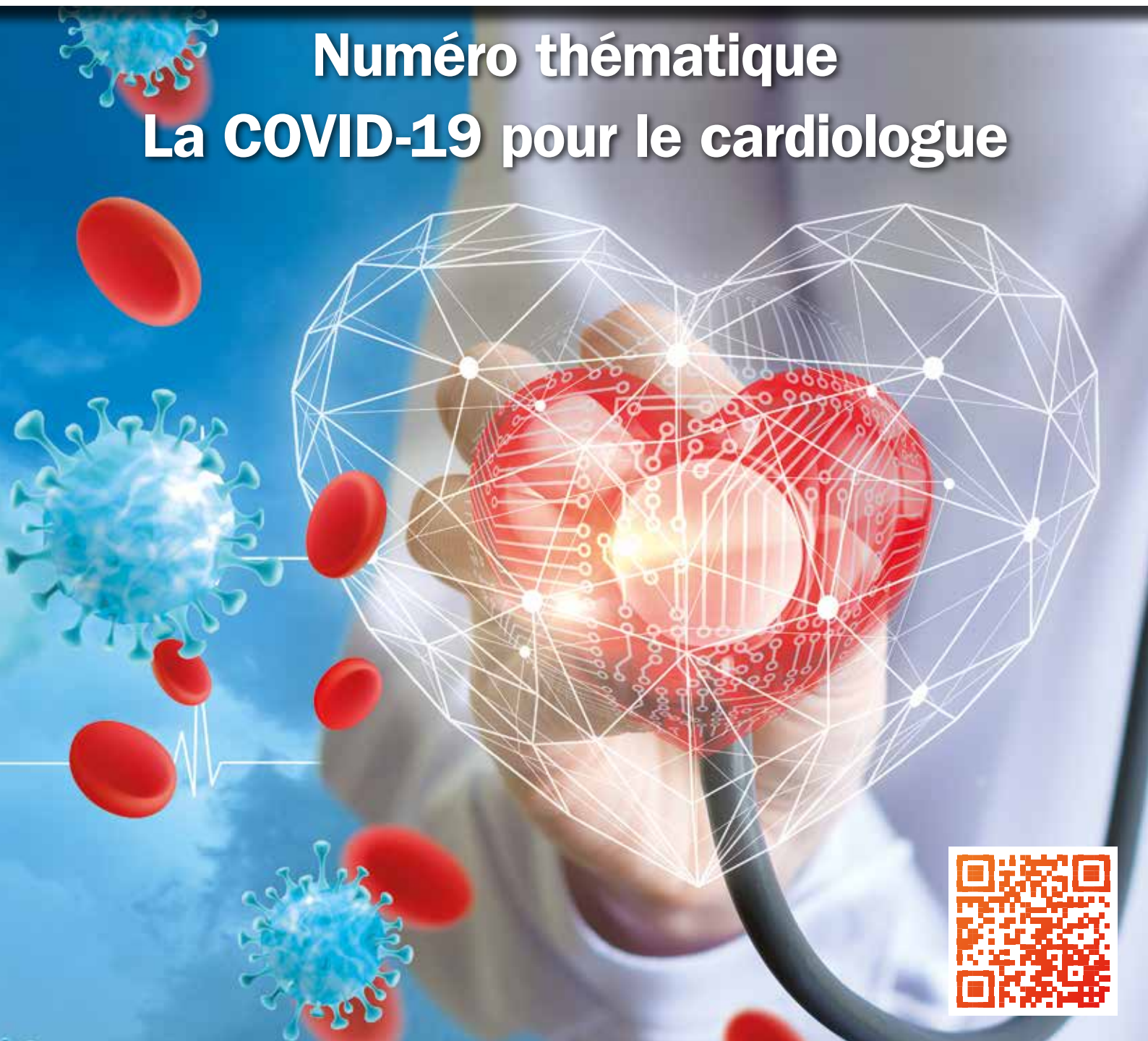


réalités

n° 354

CARDIOLOGIQUES

Numéro thématique La COVID-19 pour le cardiologue



www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure,
Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier,
Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana,
Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz,
Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau,
Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner,
Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi,
Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna,
Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg,
Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel,
Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr F.W. Serruys,
Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw,
Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarengo, Pr M.C. Aumont,
Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin,
Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher,
Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser,
Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin,
Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli,
Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris,
Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé,
Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi,
Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot,
Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd,
Pr P. Guéret, Pr R.J. Guillausseau,
Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche,
Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Lung,
Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche,
Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey,
Pr D. Loisan, Pr J. Machecourt,
Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier,
Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot,
Pr A. Pavié, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi,
Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger,
Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy,
Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman,
Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher,
Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert,
Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana,
Dr L. Fermont, Dr J.M. Foulit, Dr D. Himbert,
Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain,
Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen,
Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart,
Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoué,
Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak,
Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Pazioud,
Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant,
Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé,
Dr L. Tafarielli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

DIRECTEUR DE LA RÉDACTION

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

IMPRIMERIE

Impression : bialec
23, allée des Grands Pâquis
54180 Heillecourt
Commission paritaire : 0122 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2020

Sommaire

Mai-Juin 2020

n° 354



Numéro thématique La COVID-19 pour le cardiologue

- 3** Tout est prêt pour un déconfinement le 11 mai.
Il ne reste plus qu'à fixer la date.
F. Diévert
- 13** Éditorial :
À circonstances exceptionnelles,
numéro exceptionnel !
F. Diévert
- 14** Du SARS-CoV-2 à la COVID-19
en passant par le coronavirus :
le cardiologue, l'infectiologue
et la sémantique
F. Diévert
- 21** Bloqueurs du système
rénine-angiotensine et SARS-CoV-2
B. Lévy
- 27** Facteurs de risque et maladies
cardiovasculaires exposant à
une augmentation du risque
de complication lors de la
contamination par le SARS-CoV-2
M. Azizi, A. Radu, A. Ait-Boudaoud,
S. Czernichow, C. Spaulding, J.-S. Hulot
- 33** Syndrome coronaire aigu et
contamination par le SARS-CoV-2
P. Commeau
- 43** Insuffisance cardiaque
et infection au SARS-CoV-2
M. Galinier, C. Delmas, O. Lairez,
Y. Lavie-Badie, R. Itier, P. Fournier,
J. Amar, C. Biendel-Picquet, J. Roncalli
- 48** Arrêt cardio-respiratoire
en période d'épidémie de COVID-19 :
l'expérience francilienne
D. Perrot, N. Karam, D. Jost,
W. Bougouin, X. Jouven, E. Marjion
- 53** De la contagiosité à la valeur
prédictive positive. Quelques rappels
et leurs implications pratiques
F. Diévert
- 63** Épidémiologie de la COVID-19
J.-F. Toussaint
- 68** Ce n'est pas parce qu'ils sont
nombreux à avoir tort
qu'ils ont raison
F. Diévert
- 74** En pratique, on retiendra

Un bulletin d'abonnement est en page 12.

Image de couverture :
photomontage réalisé à partir de
©Natali_Mis@shutterstock.com et
© Fotomay@shutterstock.com

Billet du mois

Tout est prêt pour un déconfinement le 11 mai. Il ne reste plus qu'à fixer la date.

"On ne peut prédire les choses qu'une fois qu'elles se sont produites"

~ Une des lois de Murphy.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Propagée de façon "virale" sur des "réseaux pas très sociaux mais très en colère", la phrase ironique servant de titre à ce billet traduit une notion simple : **l'incertitude**. Et pour cause, les événements relatifs à la pandémie de COVID-19 en cours se sont précipités à une vitesse inédite. Qui aurait pu prédire, voire même ne serait-ce que prévoir, en fin d'année dernière ce qui s'est passé dans les quelques mois suivants ? Qui peut prédire ce qui va se passer dans les mois à venir ? Qui peut prédire les conséquences de cette pandémie ? Voire même, qui peut prédire les conséquences d'une nouvelle découverte concernant le virus SARS-CoV-2 et la maladie dont il est responsable, tant les hypothèses générées par les premières découvertes sont rapidement bousculées par les nouvelles ?

Autant dire que, tant à l'échelle publique qu'individuelle, toutes les décisions prises et les arbitrages relatifs à l'épidémie de COVID-19 l'ont été dans un climat d'incertitude majeure. Tous les choix et toutes les décisions reposent sur une part d'arbitraire, d'émotions et de biais cognitifs, même s'ils s'appuient sur des projections et modèles dont l'objectif n'est que de réduire la part d'incertitude. Et l'histoire récente a encore rappelé que si les modèles sont utiles, ils sont aussi faillibles. On a ainsi appris à chaque étape ce que pourrait éventuellement être l'étape suivante et ce qu'aurait peut-être pu ou dû être la précédente, mais toujours à la lumière de nouvelles données. Ici, il ne convient pas de jeter la pierre sur les modèles et projections, et de les condamner pour s'en remettre à un potentiel bon sens commun encore plus aléatoire, mais de rappeler que ces modèles et projections n'ont pas vocation à dire ce que sera l'avenir. Ils ne prédisent pas, leurs concepteurs essaient juste d'évaluer ce que pourrait être cet avenir afin de réduire la part d'incertitude et, à ce titre, de fournir une prévision et non une prédiction. Ils ne sont qu'un des éléments de la décision.

En début d'année 2020, les premières projections épidémiologiques en matière de risque de décès et d'hospitalisations en réanimation ont créé une sidération qui a majoritairement fait accepter le confinement de presque toute la population dans de nombreux pays. La **figure 1** reprend une des premières projections relatives à l'épidémie, fournie par une école d'épidémiologistes de Londres. Après l'exemple provenant de la Chine où un confinement drastique de toute une ville a été corrélé à une diminution rapide de l'épidémie, cette projection a influencé nombre de décisions en matière de santé publique dès les semaines suivantes. Dans ce modèle, outre la hauteur du pic initial correspondant au nombre de personnes pour 100 000 habitants susceptibles d'être hospitalisées en unité de réanimation si aucune mesure préventive n'est prise (**figuré en bleu foncé**), ce qui pouvait alerter, c'est la différence (très apparente dans le graphique) entre la demande (**ligne bleu foncé**) et l'offre de lits de réanimation

Billet du mois

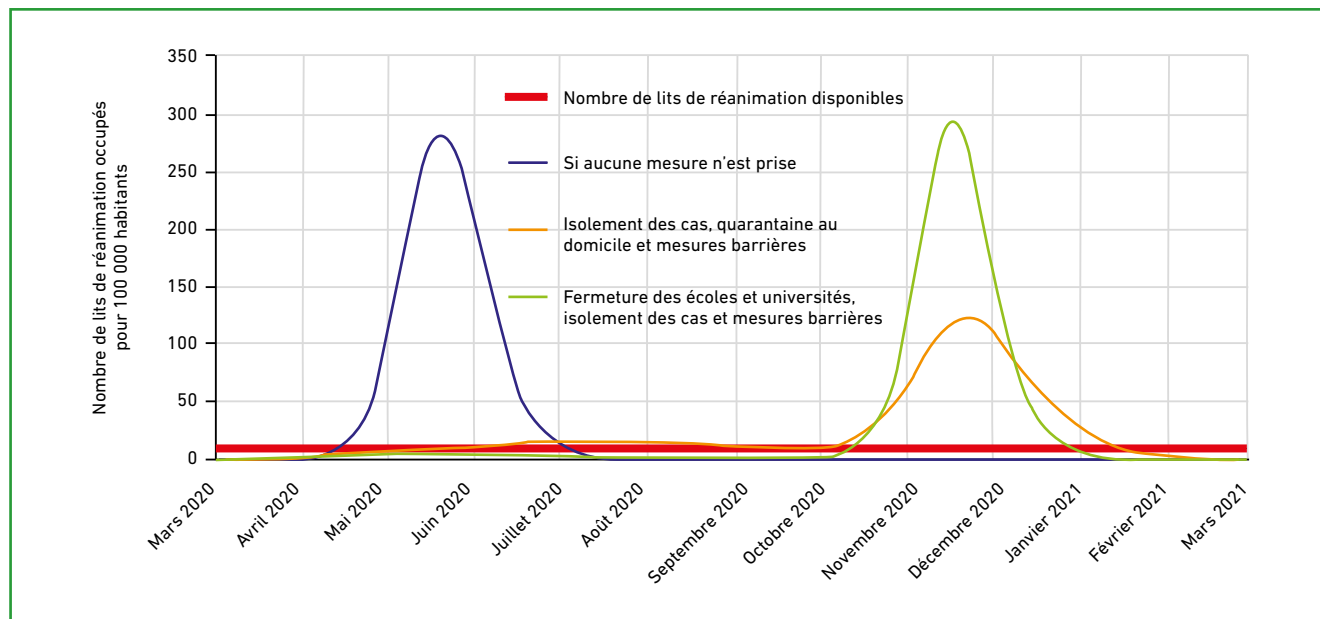


Fig. 1 : Trois scénarios d'évolution de l'épidémie selon les mesures prises. D'après Neil Ferguson et al. DOI:<https://doi.org/10.25561/77482>

disponibles (**ligne rouge, horizontale sur la figure**). Quel décideur, face aux travaux d'une équipe de renom annonçant une catastrophe sanitaire, face à des conseillers scientifiques potentiellement influencés par ces données, face à l'exemple chinois, aurait pu envisager d'autres solutions que drastiques, quitte à sacrifier des pans entiers de l'activité économique d'un pays ?

En France, à l'aune de modèles de ce type et alors que les premiers grands foyers infectieux se déclaraient, notamment dans l'Est et dans l'Oise, il fut décidé dans la première quinzaine de mars une mobilisation complète des équipes de soins. Cela a conduit à l'arrêt de l'activité médicale programmée et au redéploiement des lits médicaux et chirurgicaux pour créer des filières sanitaires spécifiques. Et ce, avec certains effets collatéraux sanitaires apparaissant progressivement, mais jugés de moindre conséquence que la catastrophe sanitaire annoncée. Au stade actuel de fin annoncée de l'épidémie, il est possible qu'il faille progressivement prendre en compte ces effets collatéraux sanitaires induits par les retard de soins

des maladies chroniques voire aiguës, mais l'ampleur de ces effets n'est pas encore déterminée.

Après les premières mesures sanitaires, et quelques mesures transitoires restreignant les rassemblements, il fut décidé du confinement de toute la population dont l'activité n'était pas jugée indispensable au fonctionnement minimal de la nation.

À l'heure du déconfinement, la sidération s'estompant, certaines connaissances sur le virus, sur la maladie et sur l'épidémie progressant, les conséquences économiques et psychologiques du confinement faisant leur œuvre, l'heure paraît être celle de l'analyse critique. Beaucoup sont tentés d'écrire l'histoire à l'envers. Beaucoup semblent ne pas comprendre les controverses et débats que suscite la recherche en médecine, surtout lorsque, poussée par des événements inédits dans leur rapidité, leur évolution et leur ampleur, elle ne peut prendre le temps nécessaire pour être sereine et fiable. Et beaucoup sont tentés d'expliquer ce qui aurait dû être fait à la lumière de ce qui a été connu uni-

quement après que les décisions ont été prises. Ils oublient qu'ils appliquent de façon flagrante une des lois ironiques de Murphy : *"On ne peut prédire les choses qu'une fois qu'elles se sont produites"*.

L'objectif de ce billet introductif à ce numéro de *Réalités Cardiológicas*, entièrement consacré à la COVID-19 et à certaines de ses implications pour les cardiologues, est de faire une synthèse des principales connaissances sur la COVID-19. Et ce, en retenant que toutes ces données reposent encore sur de nombreuses incertitudes.

Bref historique

Vous aviez aimé l'année 2017 en matière politique en France ? Vous aimerez l'année 2020 en matière de santé publique. Mais vous oublierez plus ou moins rapidement plusieurs faits saillants et leur chronologie pour ne retenir que quelques traces de ces événements et, comme l'exige le fonctionnement cérébral, vous réécrirez l'histoire en fonction de ces traces. Un rappel historique est donc toujours nécessaire.

1. La Chine

Entre le 17 novembre 2019 et le 20 décembre 2019, 60 cas de pneumopathies, dont certaines avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ont été pris en charge dans un hôpital de Wuhan en Chine. Au moins deux éléments ont surpris lorsque le caractère épidémique de ces pneumopathies a été constaté. Le premier est que, parmi les patients hospitalisés, plusieurs travaillaient au marché de gros de fruits de mer de Wuhan, suggérant une origine contagieuse de la maladie et suscitant une première interrogation : la contamination supposée était-elle interhumaine ou d'origine animale, voire les deux ? Le second est que la cause de cette épidémie n'était pas déterminable. En effet, fin décembre, un kit diagnostique ciblant 22 germes pathogènes respiratoires (18 virus et 4 bactéries) appliqué à ces patients donna un résultat négatif suggérant que leurs maladies étaient dues à un nouvel agent pathogène respiratoire. L'OMS a été informée de cette épidémie liée à un possible nouvel agent pathogène le 31 décembre 2019. Tout juste le temps de présenter ses vœux le lendemain, et dès ses 3 premiers mois, l'année 2020 allait prendre une allure aussi inattendue qu'exceptionnelle dans presque tous les pays.

L'agent pathogène est identifié le 7 janvier 2020. Il s'agit d'un nouveau coronavirus, dénommé initialement nCoV, le n signifiant nouveau. Le 12 janvier 2020, la Chine publie la séquence génétique de ce nouveau virus. Le 11 février 2020, l'OMS nomme officiellement la maladie "maladie à coronavirus 2019" dont l'acronyme anglais, qui prend le féminin en français, est COVID-19, et nomme le virus "coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère" dont l'acronyme anglais est SARS-CoV-2.

2. Le monde

Le CDC (Center for Disease Control and Prevention) d'Atlanta et l'OMS informent, respectivement les 6 et 9 janvier

2020, qu'il est possible que la Chine soit confrontée à une épidémie nouvelle. En France, le 9 janvier, un membre du cabinet de la ministre de la Santé est désigné pour suivre l'épidémie chinoise.

Le premier cas européen est diagnostiqué en Italie le 19 janvier. Le 21 janvier, en France, la ministre de la Santé déclare : *"Le risque d'introduction en France est faible mais ne peut pas être exclu, d'autant qu'il y a des lignes aériennes directes avec Wuhan."* Le 24 janvier 2020, 3 premiers cas de COVID-19 sont observés en France. Il s'agit d'un Français d'origine chinoise et de 2 touristes chinois ayant séjourné à Wuhan. L'un d'eux décède le 14 février.

Du 17 au 21 février 2020, à Mulhouse, se tient un rassemblement évangélique de l'église de la Porte ouverte chrétienne réunissant 2 000 à 2 500 personnes. Il est estimé qu'un millier de personnes au moins y ont été contaminées. Cette manifestation a été un facteur important de la propagation du virus en France après le retour des participants à leur domicile et a été à l'origine d'un important foyer épidémique dans le département du Haut-Rhin, puis dans la région Grand Est.

Le 27 février, l'OMS publie un guide sur les mesures préventives pour freiner cette nouvelle épidémie. Le 11 mars, le directeur général de l'OMS annonce qu'il s'agit désormais d'une pandémie, la première causée par un coronavirus. Progressivement, de très nombreux pays adoptent des mesures dans l'objectif de freiner la propagation du virus, dont la plus emblématique est l'institution d'un confinement général de leurs populations. La conséquence directe et rapide en est une variation encore jamais vue des indicateurs de l'économie mondiale, notamment en matière de décroissance du PIB et de croissance du chômage. Le confinement général est débuté en France le 17 mars 2020.

Puis, en utilisant les outils disponibles de santé publique, il est constaté que les taux de complications liées à la conta-

tion diminuent, indicateurs essentiels signifiant que l'épidémie recule. En France, le sommet de la vague épidémique est enregistré entre le 2 avril, si l'on prend en compte les indicateurs de contaminations, et le 10 avril, si l'on prend en compte la valeur maximale du nombre de décès. Les mesures de déconfinement sont allégées, pour la France à partir du 11 mai 2020, voire interrompues rapidement dans certains pays.

"Fin de l'épidémie" ne signifie toutefois pas "éradication du virus", mais plutôt diminution des contaminations liées à une potentielle première épidémie. Et, si l'activité économique peut partiellement reprendre, personne ne peut estimer quel doit être son niveau, quelles sont les mesures à adopter et pendant combien de temps dans le contexte de décisions devant mettre en balance un risque économique et un risque sanitaire restant inconnu.

Plus encore, les connaissances sur les modes de contamination se modifiant, une décision prise un jour peut être contestée le surlendemain car, entre ces deux jours, de nouvelles données sont apparues. Ainsi, certains avancent désormais que la contamination interhumaine proviendrait uniquement des particules éjectées par l'expiration lorsque deux personnes sont en face l'une de l'autre, mais que, même si du génome viral a été trouvé sur de nombreux supports, comme les poignées de portes, il ne serait pas infectant sur ces supports. Faut-il alors modifier les gestes barrières ?

Retenons qu'à ce stade, malgré les modèles utilisés, l'évolution de l'épidémie demeure toujours imprévisible. Si l'on se fie à l'aphorisme de Friedrich Nietzsche, *"Ce n'est pas le doute mais la certitude qui rend fou"*, seuls les fous peuvent affirmer ce qui va se passer. Hélas, ces fous peuvent paraître experts et être courtisés par les médias... s'ils savent bien expliquer demain pourquoi ce qu'ils ont prévu hier ne s'est pas produit aujourd'hui.

Billet du mois

■ Peut-on prévoir ?

Plusieurs études ont paru récemment qui, à l'aune des données progressivement mais ultérieurement disponibles, ont montré les erreurs d'appréciation des modèles et projections utilisés pour prévoir ce qui allait se passer. Elles montrent que la prévision est une science encore très imparfaite.

C'est la conclusion, par exemple, d'un article qui a évalué la valeur des projections faites par une institution nord-américaine, l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). À partir de l'ensemble des données épidémiologiques récentes, l'objectif de l'IHME était de fournir des prévisions, pour chacun des jours suivant la mise en ligne quotidienne de leurs projections, sur le nombre de personnes qui seront hospitalisées dans un service de réanimation ou qui décéderont dans chaque État des États-Unis. Ces données ont été jugées essentielles par les dirigeants américains. Elles devaient leur permettre une meilleure allocation des moyens et d'évaluer, État par État, comment l'épidémie allait évoluer. Les auteurs de l'étude analysant la pertinence du travail de l'IHME ont pris les projections estimées par cet institut sur 4 jours, avec leur intervalle de confiance à 95 %, et les ont comparées à ce qui était advenu lors de ces 4 jours consécutifs. Ils ont alors montré la grande part d'erreur d'appréciation de ce modèle particulier. Par exemple, en ne prenant que la projection d'un jour pour le lendemain, en l'occurrence le 29 pour le 30 mars, ils ont montré que seuls 27 % des États des États-Unis avaient un nombre de décès réel inclus dans l'intervalle de confiance à 95 % de celui prévu. Ainsi, même un modèle s'appuyant sur les données les plus récentes et les plus complètes ne permet pas, sans une marge d'erreur que l'on peut qualifier de majeure, de prévoir ce qui va survenir ne serait-ce que le lendemain.

Cette constatation pose plusieurs questions et notamment celles des supports

de la décision et celles des raisons de la faillibilité des modèles. Le fait qu'un modèle puisse prendre en compte plusieurs variables et que la puissance informatique permette certains calculs impossibles pour le cerveau humain tend à conférer au modèle une aura particulière. Mais la machine informatique ne fait que des calculs, elle ne prévoit ni ne prédit : elle donne le résultat calculé à partir des variables et équations qui lui ont été fournies. Le modèle et le calcul sont donc nourris par des variables sélectionnées comme paraissant pertinentes. Mais sont-elles réellement pertinentes ? Quelle serait l'influence de certaines variables négligées car jugées non pertinentes, mais plus encore de variables encore inconnues et peut-être essentielles ? Quelle est l'influence de variables mal modélisables ou mal quantifiables comme les données psychologiques par exemple ?

Plus encore, quelle sera l'influence sur ce qui va advenir de mesures prises en connaissant les résultats des projections permises par le modèle ? Combien de fois en économie n'a-t-on pas observé la réalité des prophéties autoréalisatrices ? Vous savez, celles qui disent par exemple que le prix d'une action va augmenter, ce qui a pour conséquence d'en faire

acheter et donc mécaniquement d'en faire monter le cours, et donc de réaliser la prophétie... Ainsi, un modélisateur dont les résultats auront été pris en défaut pourra toujours *a posteriori* arguer que son modèle était fiable et que ce qui a été constaté par rapport à ce qui avait été prédit est la conséquence des mesures prises en connaissant ce qui avait été prédit. Il entre dans une logique difficile à contourner : si l'ampleur des événements réels est plus grande que celle des événements prévu, le modélisateur pourra invoquer le fait que de mauvaises mesures ont été prises, et s'il advient moins d'événements que prévus, le modélisateur pourra affirmer que son modèle a permis d'entreprendre des mesures ayant évité ces événements. Et tout cela sans avoir à remettre en cause le modèle.

■ Premières conséquences

En quelques mois, une nouvelle maladie a été à l'origine d'une pandémie avec plus de 5 millions de cas confirmés fin mai 2020, mais probablement beaucoup plus de cas réels. En France, le nombre de cas confirmés fin mai 2020 est proche de 145 000 mais certaines estimations faites à partir de bases de données en médecine générale indiquent qu'il aurait pu y avoir

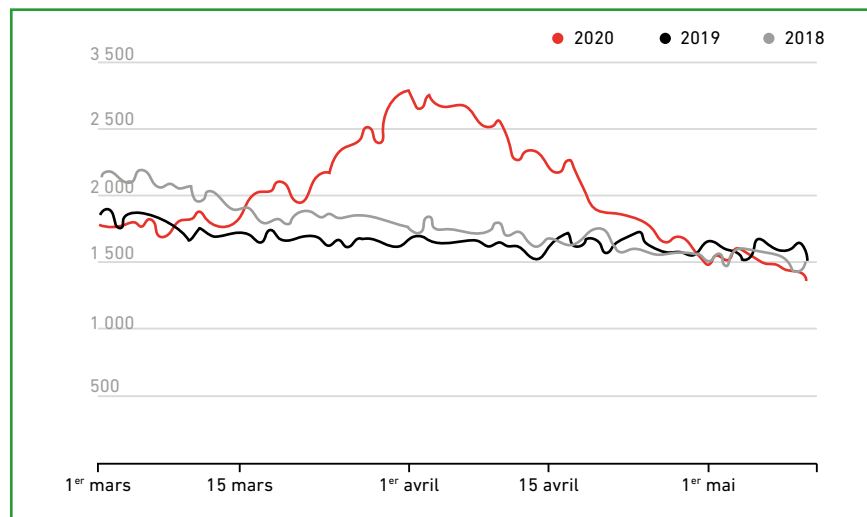


Fig. 2 : Évolution de la mortalité totale quotidienne en France. Données en nombre absolu entre les 1^{er} mars et 11 mai des années 2018, 2019 et 2020.

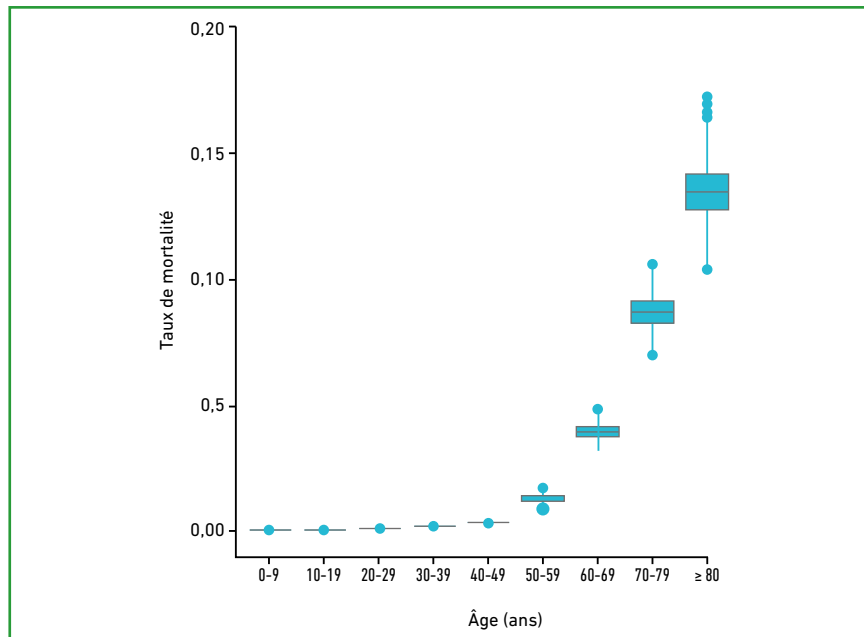


Fig. 3 : Taux de mortalité attribuable à la COVID-19 selon l'âge, en Chine (d'après : *Lancet Infect Dis*, 2020; Published Online March 30, 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)).

plus d'1,5 million de cas. Si l'ordre de grandeur des chiffres n'est pas déterminable, il y a très probablement eu plus de cas réels que de cas comptabilisés.

Ce qui est moins contestable c'est que cette pandémie a été responsable d'une augmentation transitoire de la mortalité dans de nombreux pays (*fig. 2*), augmentation faible en part relative, de l'ordre de 0,004 % de la population mondiale, mais importante en nombre absolu avec plus de 300 000 décès directement attribués fin mai 2020.

L'incidence de la mortalité a été directement proportionnelle à l'âge, d'autant plus importante que les sujets contaminés étaient âgés, restant proche de 0 % en dessous de 40 ans et pouvant atteindre 15 % chez les personnes de plus de 80 ans (*fig. 3*).

Cette pandémie et l'option de confinement choisie par de nombreux pays ont eu pour conséquence de paralyser l'activité de nombreux secteurs économiques et, fin avril 2020, le Fonds monétaire international prévoyait pour 2020

une diminution du PIB mondial de 3 % en moyenne, taux atteignant 7 à 8 % en Europe et 5 à 6 % aux États-Unis.

Un paradoxe : l'information médicale comme source d'incertitude

Si, fin mai 2020, de nombreuses incertitudes persistent, les connaissances sur l'agent pathogène et la maladie ont été d'une rapidité rarement observée. Les connaissances ne cessent de progresser mais les assimiler et les comprendre justifie un important travail de réflexion afin de faire le tri parmi les publications et annonces parfois contradictoires et souvent imparfaites.

Pendant la pandémie, si les médias grand public et les réseaux sociaux ont été à l'origine d'une véritable saturation informationnelle sur le sujet, il en fut de même en matière de publications médicales. Le nombre de publications a été tel qu'il a donné l'impression qu'il suffisait de proposer un article comprenant le mot COVID-19 ou SARS-CoV-2 dans

son titre pour qu'il soit accepté par une revue. Plus encore, devant le nombre d'articles parus, des études ont aussi été publiées analysant les particularités de cette information médicale en période de crise. À ce sujet, certaines ont montré que les taux de rejet des articles soumis aux revues médicales sont restés importants, mais que les taux de soumission ont atteint des niveaux exceptionnels et que les temps de relecture par les pairs concernant les articles relatifs à la pandémie ont en moyenne été divisés par deux par rapport à ce qui se fait usuellement.

À titre indicatif, à la mi-mai 2020, en indiquant le seul mot COVID-19 dans PubMed et en ne prenant en compte que l'année 2020, il y avait 13 500 articles référencés, soit 100 articles parus par jour, en indiquant le mot SARS-CoV-2 le nombre était de 6 500, et il atteignait 9 000 en n'indiquant que le mot coronavirus.

En matière de publications, il y a aussi eu deux initiatives inédites : presque tous les articles sur le sujet, y compris dans le *Lancet*, ont été en accès libre et un site a créé une base de données fournissant une méta-analyse en direct et en accès libre, alimentée de tous les articles évaluant des traitements potentiels pour la maladie. Il y a aussi eu une accentuation d'un phénomène particulier, celui de la mise à disposition en ligne, auprès d'au moins 4 sites spécialisés dans cette procédure, d'articles soumis à des revues et acceptés mais en versions non définitives car non encore corrigées après les remarques des relecteurs.

Mais comme il semble que la quantité soit inversement proportionnelle à la qualité, les articles parus ont donc été très inégaux en qualité. Pour certains de ces articles, le manque de qualité est dû à des données utiles très succinctes. À titre d'exemple, si vous aviez à prendre en charge une femme enceinte ayant la COVID-19, quoi de mieux que de choisir une référence dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM), surtout si elle vient juste de paraître ? Et, quelle

■ Billet du mois

n'est pas la surprise en lisant un tel article que de constater que le seul élément utile fourni est le taux de positivité du diagnostic de COVID-19 chez des femmes enceintes se présentant à un hôpital de New York faisant un dépistage systématique... Dans le contexte cependant, cela est logique : qui peut prétendre aux premiers temps de l'épidémie fournir une conduite à tenir chez les femmes enceintes atteintes par la COVID-19 ? De plus, fournir le taux de femmes enceintes atteintes de la COVID-19 est une information utile bien que relative. Mais cela justifie-t-il une publication dans le NEJM ?

Surtout, le déficit de qualité des articles proposés a été le fait qu'une majorité d'entre eux ont des biais à la fois nombreux, cumulés et importants, rendant l'information fournie peu fiable et donc mal exploitable. Parmi ces biais, il y a le faible effectif des séries, un stade de la maladie souvent mal précisé, une définition des critères évalués et de leurs modalités d'évaluation souvent manquantes. Il semble ainsi que de nombreux critères cliniques rapportés l'ont été à partir d'interrogatoires rétrospectifs. Tout cela est probablement à l'origine d'une hétérogénéité des réalités cliniques recouvertes par les critères rapportés dans les études. Par exemple, les patients ont pu être classés selon les études et avec une plus ou moins grande précision lorsque cela est à peu près rapporté, selon le délai présumé depuis la contamination, ou depuis les premiers symptômes, ou depuis l'hospitalisation, ou depuis qu'un premier test diagnostique a été positif... Mais, **le défaut majeur et majoritaire de ces études a été l'absence d'ajustement sur de nombreuses variables** comme, par exemple, les comorbidités, le stade clinique, les délais depuis le début supposé de la maladie et surtout, surtout, l'âge. Ainsi, les séries publiées sont peu comparables et il est difficile de dire si un élément paraissant marquant dans une série, comme par exemple une forte prévalence de patients hypertendus, est la conséquence d'une spécificité de la maladie, d'une vulnérabilité particulière

des hypertendus au virus, d'un biais de recrutement ou s'il ne correspond qu'à un taux normal attendu dans le type de population prise en compte, du fait de l'âge et du poids par exemple. Il est tout aussi difficile de juger de l'origine réelle d'éventuelles différences dans les taux de complications et de décès entre séries, régions et pays.

Enfin, l'allocation vers un seul domaine des ressources de recherche et informationnelles dont font partie les publications médicales a eu plusieurs effets collatéraux en diminuant la part dévolue aux autres domaines.

■ La maladie

1. Formes cliniques hors complications importantes

Les premières séries importantes de COVID-19 ont permis d'en établir le tableau clinique. Avec le recul, il est apparu que ce tableau pourrait être assez différent selon les continents.

Les données suivantes, qui ont initialement servi à guider les décisions quand l'épidémie a débuté en Europe, sont issues des premières séries en provenance de Chine. Dans ces séries, le tableau clinique comprend dans la grande majorité des cas une fièvre (83 à 98 % des cas), rarement isolée, et les symptômes suivants peuvent être présents avec une moindre prévalence : toux (3/4 des cas), gêne respiratoire (19 à 55 % des cas), myalgies (11 à 44 % des cas), douleurs pharyngées, rhinorrhée, céphalées, diarrhée, confusion et désorientation (notamment chez les sujets âgés), hémoptysies. Un tiers des patients en moyenne a une fatigue importante lors de la période fébrile et pendant plusieurs jours après l'arrêt de la fièvre. Dans ces premières séries, les cas d'agueusie ou hypoguesie et d'anosmie ou hyposmie n'étaient pas toujours rapportés et, lorsqu'ils l'étaient, leur prévalence était en moyenne de moins de 5 %.

Mais comment juger de l'utilité et de la pertinence de ces données quand des publications ultérieures tendent à en modifier rapidement la portée comme il sera indiqué aux paragraphes suivants ?

L'analyse de foyers familiaux et certaines études en milieu particulier (cas du bateau de croisière Princess Diamond) ont rapidement démontré qu'il y avait des cas asymptomatiques ou très peu symptomatiques, mais potentiellement contagieux. D'après certaines données, ces formes peu ou asymptomatiques pourraient représenter jusqu'à 60 % des formes cliniques, ce chiffre variant selon l'âge. Ces formes posent le problème de la définition de la COVID-19 qui pourrait donc être aussi "une maladie sans symptômes" dans certains cas.

Dans une série collaborative européenne ayant regroupé 1 420 formes cliniques modérées à moyennes, les signes cliniques ont été, par ordre décroissant de fréquence, avec entre parenthèses le pourcentage des cas : les céphalées (70,3 %), l'anosmie (70,2 %), l'obstruction nasale (67,8 %), l'asthénie (63,3 %), la toux (63,2 %), les myalgies (62,5 %), les rhinorrhées (60,1 %), les troubles du goût (54,2 %), les douleurs de gorge (52,9 %), la dyspnée (49,1 %), les écoulements nasaux postérieurs (47,9 %), la perte d'appétit (45,7 %), une fièvre supérieure à 38 °C (45,4 %).

Le tableau clinique paraît donc différent en Europe et en Asie mais aussi possiblement aux États-Unis (**tableau I**).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces différences.

>>> La première est la prise en compte de populations différentes, notamment en matière de sévérité de l'atteinte, d'âge et de comorbidités, éléments ayant pu orienter les patients inclus vers des filières hospitalières potentiellement différentes. Ainsi, par exemple, la série européenne a été observée par des ORL hospitaliers.

Publication	<i>Eur Respir J</i> , 2020;55:2000547	<i>J Intern Med</i> , 2020 Apr 30. doi:10.1111/JOIM.13089	<i>Lancet</i> , 2020 May 19. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2
Pays/continent	Chine	Europe	États-Unis
Source	Registre national	18 pays d'Europe	1 hôpital du nord de Manhattan
Types de patients	Cas hospitalisés et confirmés	Cas hospitalisés et confirmés	Cas hospitalisés et confirmés
Nombre	1 590	1 420	1 150
Période	11 décembre 2019 au 31 janvier 2020	22 mars au 10 avril 2020	02 mars au 1 ^{er} avril 2020
Fièvre	88 %	45,4 % (> 38 °C)	71 %
Toux sèche	70,2 %	-	-
Fatigue	42,8 %	63,3 %	-
Toux grasse	36 %	-	-
Dyspnée	23,7 %	49,1 %	74 %
Myalgies/arthralgies	17,5 %	-	-
Myalgies	-	62,5 %	26 %
Arthralgies	-	36,5 %	-
Céphalées	15,4 %	70 %	4 %
Douleurs pharyngées	14,7 %	52,9 %	6 %
Frissons	12,2 %	-	-
Nausées/vomissements	5,8 %	19,2 %	-
Congestion nasale ou rhinorrhée	5,6 %	60,1 %	7 %
Diarrhée	4,2 %	38,1 %	12 %
Hémoptysie	1,2 %	-	-
Congestion conjonctivale	0,7 %	-	-
Toux (sans précision)	-	63,2 %	66 %
Anosmie	-	70,2 %	-
Obstruction nasale	-	67,8 %	-
Troubles du goût	-	54,2 %	-
Rhinorrhée postérieure	-	47,9 %	-
Perte d'appétit	-	45,7 %	-
Douleurs thoraciques	-	27,2 %	-

Tableau 1 : Prévalence des signes cliniques de cas de COVID-19 confirmés et hospitalisés en Chine, en Europe et aux États-Unis. La retranscription des signes est faite dans l'ordre décroissant à partir de la première série chronologique, donc la chinoise. Les 3 séries ont été choisies car elles ont inclus plus de 1 000 patients chacune.

>>> La deuxième hypothèse suggère qu'il pourrait y avoir un retentissement différent du virus du fait de caractéristiques différentes des populations prises en compte. Ces différences pouvant par exemple être démographiques (âge), liées à des comorbidités (et c'est bien là que l'on regrette l'absence d'ajustements) ou génétiques, notamment en matière de régulation du récepteur ACE2 qui permet la pénétration intracellulaire du virus.

>>> La troisième hypothèse est celle d'une mutation du virus pouvant être

à l'origine de formes cliniques différentes. À ce sujet, un laboratoire d'analyse phylogénétique allemand a analysé 160 génomes viraux complets de SARS-CoV-2 provenant d'échantillons originaires de divers pays. Son travail montre qu'il y a déjà eu plusieurs mutations du virus dont au moins trois pouvant être à l'origine de trois grandes formes cliniques différentes, l'une en Asie, une autre en Europe et une troisième aux États-Unis et en Australie. Les auteurs concluent que cette découverte devrait avoir des conséquences en matière d'analyse épidémiologique, de modalités de

prise en charge et qu'elle pourrait avoir une influence sur les résultats des tests diagnostiques et la thérapeutique. Mais, incertitude toujours, 1 mois plus tard, une étude chinoise parue dans la revue *Nature*, et ayant corrélé les données cliniques et biologiques et les génomes viraux disponibles, avait comme conclusion : "Les déterminants de la sévérité de la maladie semblent principalement en rapport avec des facteurs comme l'âge, la lymphopénie et sont associés à la survenue d'un orage cytokinique, alors que les variations génétiques du virus ne modifient pas significativement le pronostic."

■ Billet du mois

2. Incertitudes, hypothèses et implications

Au terme de ce chapitre sur les formes cliniques, on comprend que nombre d'incertitudes entourent la COVID-19 et on en comprend certaines implications.

Si les formes cliniques sont apparues différentes selon les continents où s'exprime la maladie, il est possible que cela soit dû aux modes de recueil des données : la première implication est donc d'homogénéiser les pratiques et les définitions et modalités de recueil des critères évalués et de fournir des résultats ajustés. Mais, si ces différences sont réelles, les implications en sont potentiellement plus importantes.

Ainsi, en ne prenant qu'un seul facteur, la fièvre (encore faut-il s'accorder sur son ampleur), si sa prévalence est proche de 100 % en Asie mais inférieure à 50 % en Europe, la sensibilité de ce symptôme pour établir le diagnostic est donc très différente selon le pays et notamment particulièrement faible en Europe. Or, les premières mesures prises en France pour la prise en charge de l'épidémie ont été centrées sur les données chinoises et ont mis la fièvre parmi les symptômes d'alerte : *"surveillez votre température"*, *"si vous avez de la fièvre..."* avec de plus la mesure de la température corporelle chez les personnes se présentant dans les établissements de soins. Quelle est la pertinence de ces mesures *a posteriori* ? Faut-il les maintenir ou attendre d'autres données pour les interrompre ?

S'il y a de vraies différences entre les formes cliniques de la maladie selon les continents, quelles en sont les causes ? Leur découverte pourrait permettre de mieux comprendre les déterminants de la maladie. Mais plus encore, si ces différences sont dues à des mutations du génome viral, quelles en seront les conséquences en matière de thérapeutique et de tests diagnostiques ?

3. Biologie, atteintes et imagerie pulmonaires

Au bilan biologique, une lymphopénie est fréquente et précoce, parfois une thrombopénie et une éosinopénie, plus rarement une neutropénie. Dans de nombreuses études, l'ampleur de la lymphopénie et son mode évolutif sont corrélés à la survenue des complications, d'autant plus fréquentes que la lymphopénie est profonde ou durable.

La CRP est le plus souvent peu élevée. Les augmentations des neutrophiles, des taux d'IL6, de la procalcitonine, des D-dimères et de la CRP sont associées à un mauvais pronostic.

L'atteinte pulmonaire est variable, tant dans sa fréquence, ses formes cliniques, radiologiques que dans son mode évolutif. Cliniquement, le patient peut être asymptomatique mais avoir des signes radiologiques d'atteinte pulmonaire, il peut avoir une gêne respiratoire, une dyspnée avec ou sans hypoxie, pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire.

Les anomalies radiologiques, à la radiographie pulmonaire standard ou au scanner, sont fréquentes, notamment chez les patients hospitalisés, précoces, mais variables et non spécifiques. Elles peuvent prendre l'aspect d'une pneumopathie, plus souvent bilatérale qu'unilatérale, d'opacités en verre dépoli, d'infiltrats bilatéraux ou unilatéraux, d'anomalies interstitielles, d'épaississement septal et vasculaire interlobulaire. Les images cavitaires ou les épanchements pleuraux sont possibles mais rares.

4. Incertitudes

Il est possible que la prévalence de la dyspnée soit très différente selon le continent dans lequel la maladie s'exprime comme le montre le **tableau I**. La dyspnée est notée chez 1/4 des patients chinois, la moitié des patients européens et les 3/4 des patients nord-américains.

Des patients asymptomatiques ayant eu un test diagnostic positif peuvent avoir des anomalies pulmonaires aux examens radiologiques. Inversement, du fait d'une sensibilité relativement faible et variable des tests diagnostiques initiaux (rt-PCR), un patient ayant un test négatif peut avoir des anomalies pulmonaires en radiologie. La sensibilité de la rt-PCR étant de l'ordre de 60 à 70 % (car dépendante de nombreuses variables), le diagnostic de la COVID-19 repose donc sur un ensemble d'éléments de plausibilité parmi lesquels les données radiologiques pulmonaires ont un rôle important de par leur fréquence et ce, malgré leur absence de spécificité.

Si les chiffres de prévalence des symptômes et des anomalies radiologiques sont variables d'une série à l'autre et si diverses hypothèses sont avancées pour expliquer ces différences, aucun signe n'est spécifique et aucun n'a une sensibilité constamment élevée, cette sensibilité semblant varier selon les continents où s'exprime la maladie.

■ Le virus

Le virus responsable de la pandémie débutée en 2019 est un coronavirus, virus à ARN monocaténaire enveloppé. Son génome contient 29 891 nucléotides encodant pour 9 860 acides aminés.

Tout indique que, comme le SARS-CoV et le MERS-CoV, il a pour origine la chauve-souris et que, par mutation, il a franchi une barrière d'espèce afin de trouver un autre animal hôte, puis finalement l'homme comme nouvel animal hôte. Selon les études, le SARS-CoV-2 a 96,2 % de similitude avec un coronavirus de la chauve-souris, son nucléotide a 89 % d'homologie avec le coronavirus (SARS)-like-CoVZXC21 de la chauve-souris et 82 % avec celui du SARS-CoV. Le SARS-CoV aurait comme animal intermédiaire la civette palmiste masquée, le MERS-CoV le chameau ou le dromadaire et le SARS-CoV-2 le pangolin.

Pour se répliquer, le virus doit pénétrer dans les cellules de l'hôte, ce qui est à l'origine de sa toxicité directe. Pour cela, il se fixe à une enzyme, l'ACE2, qui fait aussi office de récepteur cellulaire. D'autres récepteurs ou molécules membranaires participent à la pénétration du virus dans la cellule et peuvent potentiellement constituer une cible thérapeutique.

■ Incertitudes

Le SARS-CoV-2 a des similitudes importantes avec les coronavirus du rhume commun, avec le SARS-CoV et de nombreuses mutations de son génome ont déjà été enregistrées depuis qu'il est devenu contagieux pour l'homme. Plus de 50 % des adultes ont des anticorps contre un des coronavirus du rhume commun.

En quoi ces données peuvent-elles influencer l'évolution de la pandémie en cours ? Est-ce que par mutations successives du génome, l'épidémie va perdurer ou s'éteindre ? Est-ce que les similitudes entre les différents virus modifient les réactions de défense d'une personne contaminée par le SARS-CoV-2 ? Ces similitudes influencent-elles la spécificité des tests de sérodiagnostic ? Il n'y a pas de réponses à ces questions, uniquement des hypothèses.

■ L'évolution de la maladie

1. Transmission

La transmission du virus se fait principalement par voie aérienne, par micro-particules, et le virus serait contaminant pendant en moyenne 1,1 à 1,2 heures après son expulsion par un malade mais parfois jusqu'à 2 heures après selon le support sur lequel il se dépose. Des génomes viraux ont été trouvés dans les selles, dans le sperme et dans le lait maternel, mais leur pouvoir contaminant n'est pas affirmé. Plus encore, si

des génomes viraux ont été trouvés sur divers supports, les données produites fin mai 2020 indiquent que ces traces virales ne seraient pas contaminantes. Incertitude encore.

Après contamination, la période sans symptômes ou incubation est en moyenne de 5 jours, avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours. Cette phase de latence explique qu'avec ce virus la contamination initiale est surtout celle des proches, alors que pour les SARS-CoV et MERS-CoV, les signes cliniques étant plus précoces, ce sont surtout les personnels soignants qui sont contaminés.

Les symptômes apparaissent progressivement, contrairement à la grippe qui débute brutalement. Les premiers symptômes sont peu spécifiques et variables selon les personnes : céphalées, douleurs musculaires, fatigue. La fièvre et les signes respiratoires arrivent 2 ou 3 jours après les premiers symptômes.

2. Complications

Les principales complications surviennent une huitaine de jours après le début des premiers symptômes. À ce stade, le patient est le plus souvent hospitalisé et il y a quasiment toujours des anomalies au scanner pulmonaire. Cet examen a donc une grande sensibilité, même si sa spécificité reste faible.

La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20 % des patients et l'admission de 5 % de ceux-ci en réanimation. Les formes les plus graves sont observées principalement chez des personnes vulnérables comme les personnes âgées de plus de 70 ans ou ayant certaines comorbidités comme l'obésité morbide. Les formes respiratoires graves de la COVID-19 ont une particularité par rapport aux autres syndromes de détresse respiratoire : un taux plus élevé de complications thrombo-emboliques, de l'ordre d'un facteur 3, avec notamment 6 fois plus d'embolies pulmonaires.

Une série autopsique de 7 poumons de patients décédés de la COVID-19 et parue le 21 mai dans le NEJM a montré une atteinte alvéolaire diffuse avec une nécrose des petites cellules bordant les alvéoles et des dépôts de fibrine dans la cavité alvéolaire. Des infiltrats de cellules inflammatoires (lymphocytes T CD4+) ont été observés à proximité des vaisseaux. Ces éléments étaient identiques à ceux constatés dans des poumons de patients décédés de la grippe. Mais un élément nouveau a été observé : dans les poumons des patients décédés de la COVID-19, il y avait des capillaires allongés, avec de brusques changements de calibre et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins traduisant une angiogenèse intussusceptive, c'est-à-dire que le nouveau vaisseau sanguin est créé par la division d'un vaisseau sanguin existant en deux. De plus, les vaisseaux pulmonaires étaient le siège d'altérations endothéliales importantes, qualifiées d'endothélite, avec rupture membranaire et présence intracellulaire du virus. Enfin, ces poumons étaient le siège d'une microangiopathie avec une présence étendue de thrombus, notamment des microthrombi capillaires alvéolaires diffus, sans qu'il y ait eu embolie(s) pulmonaire(s).

Les complications peuvent avoir diverses causes : la toxicité propre du virus, la réaction inflammatoire et immunologique disproportionnée de l'hôte avec parfois survenue d'un orage cytokinique et, enfin, une conséquence indirecte de l'atteinte virale et/ou de la réaction de l'hôte, par le biais de l'hypoxie, de la stimulation hormonale et/ou de la tachycardie, entre autres.

L'orage cytokinique traduit une réaction inflammatoire excessive, échappant à la régulation de l'organisme, et devenant délétère. Il entraîne des nécroses focales, mais parfois globales, une brusque vasodilatation, un œdème extravasculaire par augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème pulmonaire lésionnel et a une toxicité cardiaque

Billet du mois

directe. Ses conséquences en sont un brusque effondrement tensionnel, une insuffisance rénale aiguë, une hypoxie majeure et des troubles de la conscience. Les lésions endothéliales entraînent une coagulation capillaire disséminée, majorée par le fait que les cellules endothéliales activées par le TNF synthétisent des facteurs de coagulation.

Ce mécanisme particulier de complications peut expliquer des aggravations brusques et inattendues, parfois constatées chez des sujets jeunes. Cette inadéquation de la réponse immunitaire peut être acquise (dénutrition, âge avancé, grossesse, maladie associée comme le sida) ou innée, donc d'origine génétique, expliquant une relative inégalité de pronostic selon les patients, toutes choses étant égales par ailleurs.

3. Incertitudes

L'incidence des complications de la maladie est corrélée à divers facteurs dont le plus important paraît être l'âge.

Mais un âge jeune n'exclut pas leur survenue, même si elles sont exceptionnelles. Si les enfants ont paru épargnés par les complications, plusieurs publications ont rapporté des cas rares de survenue de tableau clinique proche du syndrome de Kawasaki. Y a-t-il chez les sujets jeunes des éléments prédictifs de survenue d'une complication permettant de moduler leur prise en charge ?

Lorsque des séries autopsiques révèlent l'importance des altérations organiques, qu'en est-il chez les patients non décédés ayant eu une complication grave, notamment pulmonaire de la maladie ? Quelles seront les séquelles ? Quelle est l'utilité d'un traitement antithrombotique, et lequel et pendant combien de temps ?

■ En pratique

Au terme de ce billet, on est tenté de citer Martin Luther King qui disait *“Tous les progrès sont précaires, et la solution*

d'un problème nous confronte à un autre problème”.

Quelques-unes des solutions proposées face aux premiers problèmes liés à cette pandémie et quelques-uns des problèmes qu'elles ont engendrés seront exposés dans l'article concluant ce numéro spécial consacré à la COVID-19, numéro comportant en quelque sorte deux billets.

Retenons que, si les problèmes à résoudre sont encore nombreux, les avancées sont aussi importantes même si l'on est encore en phase d'incertitude.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

réalités

CARDIOLOGIQUES

☐ oui, je m'abonne à *Réalités Cardiológicas*

Médecin: ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne: ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger: ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : Performances Médicales
91, avenue de la République – 75011 Paris
Inclus des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

E-mail :

■ Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n°
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration: Cryptogramme:

Signature:



Éditorial

À circonstances exceptionnelles, numéro exceptionnel !



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette,
DUNKERQUE.

La pandémie de COVID-19 débutée fin 2019 en Chine a modifié les pratiques médicales, notamment cardiológicas, afin de prendre en compte les possibilités de contamination par cette maladie, d'en effectuer une prise en charge spécifique et, en parallèle, d'adapter la pratique aux soins urgents ou plus usuels.

Parce qu'il doit agir en urgence dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus, parce qu'il prend en charge des maladies chroniques et des patients dont la moyenne d'âge est supérieure à 65 ans, parce que la COVID-19 peut avoir un retentissement cardiaque, entre autres, le cardiologue a fait partie des médecins dont la pratique a dû tirer les conséquences de l'épidémie, dans l'instant et probablement pour plusieurs mois encore. Cependant, il n'est ni virologue, ni infectiologue et plusieurs aspects du langage imparfait qui a dominé l'actualité n'ont pu être pour lui que le rappel de lointains souvenirs étudiants. Il a donc paru utile de réaliser un numéro spécial de *Réalités cardiológicas* consacré à la pratique cardiológica face à la COVID-19. Il a été rédigé par des experts en la matière. Qu'ils soient tous remerciés d'avoir rapidement répondu favorablement et d'avoir fourni des textes et une iconographie de qualité.

>>> Un premier texte est consacré à quelques rappels de virologie de base et à l'adaptation nécessaire de notre langage à la nouvelle réalité d'une pandémie virale.

>>> Le deuxième explique pourquoi certains médecins ont pu proposer de traiter les patients contaminés par des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) alors que d'autres proposaient d'arrêter ces traitements. **Bernard Lévy**, au nom de la Société Française d'Hypertension Artérielle, explique donc la physiologie d'un récepteur particulier, l'ACE2, et pourquoi, le plus prudent, en l'état actuel des connaissances, est de ne pas modifier les traitements en cours par IEC et ARA2 et de ne pas surseoir à leur prescription lorsqu'elle est indiquée.

>>> Est-ce que le fait d'avoir une maladie cardiovasculaire ou des marqueurs de risque de maladie cardiovasculaire augmente le risque d'être infecté par le virus et, le cas échéant,

d'avoir une forme sévère de COVID-19 ? Est-ce que l'hypertension artérielle notamment est un facteur de risque de la COVID-19 ? Ce sont les questions auxquelles répond **Michel Azizi** entouré d'une brillante équipe de l'Hôpital européen Georges-Pompidou de Paris.

>>> En quoi la COVID-19 a-t-elle, doit-elle ou devrait-elle modifier la prise en charge des syndromes coronaires aigus ? La COVID-19 est-elle à l'origine de syndromes coronaires aigus spécifiques ? **Philippe Commeau**, précédent président du GACI, vous l'explique.

>>> L'insuffisant cardiaque est un sujet âgé, le SARS-CoV-2 peut directement ou indirectement provoquer une atteinte cardiaque : quelle attitude adopter ? **Michel Galinier** et son équipe vous rendent compte des différentes formes cliniques s'exprimant quand le muscle cardiaque est confronté au virus.

>>> Effet collatéral ou effet direct ? Qui aurait pu envisager que, pendant la pandémie, le nombre d'arrêts cardiaques aurait augmenté et que la survie après arrêt cardiaque aurait diminué ? L'équipe d'**Éloi Marijon**, avec **David Perrot**, qui suit au jour le jour le nombre d'arrêts cardio-respiratoires en Ile-de-France, vous fait partager les données recueillies pendant la pandémie et rend compte des hypothèses soulevées par celles-ci.

>>> Trois articles plus épidémiologiques et d'analyse critique concluent ce dossier. Le premier est relatif aux indicateurs épidémiologiques de l'infection et aux tests diagnostiques. Dans le deuxième, **Jean-François Toussaint** nous offre une véritable analyse critique sur la conséquence principale des projections épidémiologiques initiales : le confinement. Était-il la seule et la meilleure option ?

>>> Enfin, un billet centré sur la prospective conclut ce dossier.

En espérant que ce dossier apporte le plus grand nombre de réponses possibles aux questions que vous vous posez éventuellement et tout en sachant que tout ce qui y est dit n'est qu'une tentative de réduire la part d'incertitude face à une situation constamment évolutive, je vous en souhaite bonne lecture.

Je vous souhaite de pouvoir prendre des vacances et de vous extraire de la saturation informationnelle récente. Je vous souhaite donc un très bel été.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Du SARS-CoV-2 à la COVID-19 en passant par le coronavirus : le cardiologue, l'infectiologie et la sémantique

“Il y a interaction entre langage et pensée. Un langage organisé agit sur l'organisation de la pensée, et une pensée organisée agit sur l'organisation du langage.”

~Ahmad Amin (1886-1954) in Fayd al-khāter.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

La pandémie d'infection à SARS-CoV-2 est récente avec les premiers cas de personnes atteintes signalés en fin d'année 2019 et l'isolement du virus le 7 janvier 2020. Nous sommes tout à la fois face à un nouveau virus et face à une nouvelle maladie. Si le système de santé et le système économique ont dû s'adapter rapidement à cette pandémie, le langage et les concepts doivent aussi s'adapter à la nouveauté, notamment à l'apparition de termes nouveaux.

La couverture médiatique, et parfois médicale, a entretenu une certaine confusion sur les termes à utiliser du fait d'une sémantique mal utilisée ou encore approximative, un terme particulier n'ayant pas encore de définition stricte ou en ayant plusieurs. Ce mésusage de la signification des termes peut être pour partie dû au fait que la science virologique est récente et très spécialisée, et que peu de commentateurs semblent faire l'effort de réfléchir au sens des mots qu'ils emploient, se contentant d'en reproduire un usage imparfait. Or, ne pas prendre en compte la sémantique a des implications dans la compréhension adaptée des déterminants de l'infection en cours.

À la décharge de la communication grand public, il est admis qu'en langage commun, il faut souvent être simple pour être compris. Le recours à des termes généraux, parfois peu précis, peut donc potentiellement se justifier. Cela, d'une part, parce que le public cible possède une science naïve ou profane et, d'autre part, parce que ces termes généraux ont parfois un sens implicite, notamment pour l'expert qui peut en admettre la relative imprécision. Cependant, rien n'empêche d'utiliser un langage adapté pour être compris.

En médecine, le langage adapté est un impératif : la priorité est à la précision, c'est-à-dire qu'il est essentiel de bien nommer les choses et si possible par un nom et un seul, sans avoir recours à l'artifice littéraire qu'est le synonyme ou à l'artifice communicationnel qu'est le terme général. Aussi, et alors que le domaine est très évolutif, il a paru nécessaire de faire une mise au point sur la signification de certains termes nouveaux, ou de termes ou concepts plus anciens mais jusqu'à présents peu utilisés par les cardiologues, et donc pour lesquels la signification peut parfois être ambiguë. Il ne s'agit pas pour le cardiologue

de devenir infectiologue ou virologue, mais plus simplement d'adopter un langage adapté et de rafraîchir des connaissances parfois anciennes et oubliées, surtout lorsque, depuis la formation médicale initiale, ces connaissances ont pu notablement évoluer.

Sachant qu'il est toujours difficile d'être précis même si on souhaite l'être, si des contradictions ou des paradoxes apparaissent dans cet article, c'est que nul n'est parfait, seulement perfectible et que cet article a été rédigé par un cardiologue.

■ Sur les virus

Une partie des lignes qui suivent est adaptée du cours de virologie de l'Université de Louvain (www.virologie-uclouvain.be).

La création des outils permettant la découverte progressive du monde des virus a moins de 140 ans et l'évolution des connaissances dans le domaine semble exponentielle. Ainsi, à titre indicatif, en tapant le seul mot "virus" dans PubMed, en 1998, 20 800 articles étaient référencés, 28 000 en 2008 et 38 000 en

2018, soit plus de 100 articles par jour. Ce domaine de recherche a donné lieu à l'attribution d'une vingtaine de prix Nobel à partir de 1946, dont le dernier en 2008.

Un virus est une structure simple, constituée d'un génome, d'une capside et parfois d'une enveloppe (**fig. 1**). Les virus sont présents partout dans le monde vivant et dans l'eau, l'air, le sol. Les virus sont consubstantiels à la vie et il y a des génomes viraux dans les génomes non viraux. Les virus peuvent être endogènes, exogènes, dormants, pathogènes ou non.

Les virus sont considérés comme des systèmes "sub-biologiques" pour les uns et comme des organismes vivants pour d'autres. Ils ne sont pas des cellules, mais seulement des messages génétiques : un virus isolé est incapable de métabolisme ou de multiplication, il ne peut que se répliquer aux dépens d'une cellule vivante infectée. Un virus est donc un parasite absolu.

1. Génome viral

C'est le constituant essentiel du virus qui lui permet de se répliquer. Un virus

comporte toujours un génome, qui est de l'ADN ou de l'ARN. Ce génome peut être bicaténaire (comportant deux brins) ou monocaténaire (comportant un brin).

Une caractéristique fondamentale des virus est qu'ils se répliquent, ce qui les distingue par exemple des toxines qui perdent leur toxicité par dilution.

Pour se répliquer, un virus a besoin d'utiliser le matériel d'une cellule qu'il infecte et notamment d'en utiliser des ribosomes qu'il ne possède pas. Ces cellules hôtes peuvent être de différents types : bactéries, algues, plantes ou cellules animales. Les virus ne peuvent pas se répliquer dans un milieu amorphe, comme un bouillon de culture bactériologique. Contrairement aux virus, les bactéries, même intracellulaires, disposent de la plupart des éléments nécessaires à leur métabolisme et à leur réplication comme les ribosomes.

La réplication d'un génome à ARN est beaucoup moins fidèle que celle d'un génome à ADN : il y a donc un nombre de mutations plus élevé parmi les virus à ARN dont font partie les coronavirus. Cette différence entre virus à ARN et ADN est due au fait que les ARN polymérases des virus à ARN n'ont pas les mécanismes de détection et de correction d'erreurs de copie des ADN polymérases des virus à ADN. En étant particulièrement sujets aux variations génétiques, les virus à ARN posent divers problèmes en matière de transmission, de diagnostic et de traitement.

Certains virus ont, au cours de leur réplication, un intermédiaire de leur génome sous une forme différente : ainsi les **rétrovirus** qui sont des virus à ARN sont rétrotranscrits en ADN dans la cellule hôte et c'est à partir de cet ADN "proviral" que sont formés les nouveaux brins génomiques d'ARN. De façon similaire, certains virus à ADN passent par un intermédiaire ARN

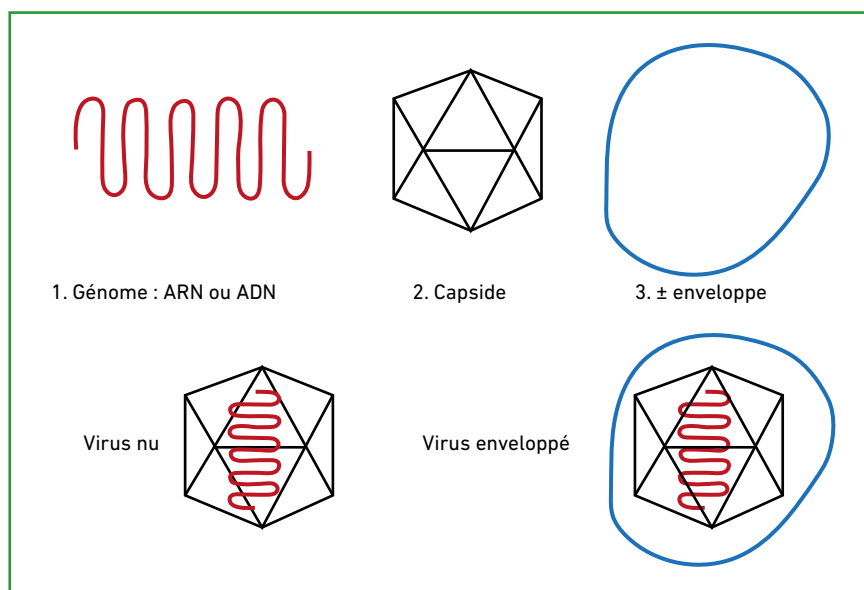


Fig. 1 : Les deux ou trois éléments principaux constituant un virus.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

pour former les nouveaux brins d'ADN, comme les Hepadnaviridae et le virus de l'hépatite B humain.

Tous les organismes vivants sont susceptibles d'être infectés par des virus, mais ce ne sont pas les mêmes virus qui infectent les différents organismes. Ainsi, les virus des plantes n'infectent généralement pas les animaux et les virus d'une espèce de plante n'infectent pas nécessairement d'autres espèces de plantes. Cette barrière d'espèce n'est pas absolue : certains animaux peuvent partager des virus avec les humains et entre eux.

À l'intérieur d'un organisme, les virus sont sélectifs de certains types de cellules. Cette spécificité est due en grande partie aux récepteurs spécifiques de surface des cellules qui permettent la fixation et l'entrée des virus. Ainsi, les virus du sida reconnaissent certaines cellules du système immunitaire, portant à leur surface la molécule CD4.

Le génome de l'homme contient une forte proportion de séquences virales et pseudo-virales répétées (40 %) ... tout comme il contient aussi une part variable mais faible (de l'ordre de 2 % en moyenne en Europe) de génome de l'homme de Néandertal.

En pratique : un virus se réplique et les virus à ARN ont une plus grande probabilité de modifier leur génome en se répliquant que les virus à ADN. Il est logique que, plus le brin d'ARN d'un virus est long, plus sa probabilité de muter est grande. Les coronavirus ayant un long brin d'ARN, la probabilité d'une mutation est donc élevée, avec comme conséquence potentielle de leur permettre de franchir la barrière d'espèce et donc de passer de l'animal à l'homme. Si un tel virus a une contagiosité élevée, le mode de vie moderne, caractérisé par une urbanisation croissante (augmentant la densité de population) et des voyages internationaux plus nombreux, peut expliquer qu'une mutation d'un virus animal, transmis à l'homme sur un

marché d'une ville chinoise de 11 millions d'habitants, puisse rapidement conduire à une épidémie puis à une pandémie. Comme l'épidémie actuelle est la troisième en moins de 20 ans due à une mutation d'un coronavirus d'origine animale, nul doute que d'autres épidémies, voire pandémies, suivront et pas obligatoirement de coronavirus comme en a témoigné en 2009 l'épidémie de virus H1N1 (*voir plus loin pour ce terme*).

2. Capside

Il s'agit d'une structure protéique empaquetant le génome. La capsid est une structure stable protégeant le génome. Le terme nucléocapsid désigne l'ensemble "génome + capsid". Le mot virion est parfois utilisé à la place de celui de nucléocapsid. La nucléocapsid peut avoir diverses conformations géométriques (hélicoïdale, polyédrique, tubulaire...).

3. Enveloppe

C'est un élément inconstant des virus, sorte de membrane et donc élément le plus externe du virus, permettant de distinguer des virus enveloppés et des virus nus. L'enveloppe a un rôle important dans la transmission des virus.

En pratique : contrairement à l'intuition faisant envisager que l'enveloppe est protectrice, le fait d'avoir une enveloppe rend le virus fragile, car cette enveloppe a la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive. Et un virus doit être entier pour être infectant. Les virus enveloppés sont ainsi très sensibles à deux milieux particuliers : ils peuvent être inactivés dans le milieu extérieur à certaines températures et dans le tube digestif par le pH acide et les enzymes digestives. Ainsi, le fait de trouver des virus dans des selles ne signifie pas qu'une transmission de ces virus puisse être faite par les selles. Un virus enveloppé a une très faible probabilité d'être transmissible par les selles, même si son génome peut y

être détecté, à l'inverse d'un virus nu, comme celui de la poliomyélite dont les selles sont un moyen essentiel de dissémination de l'infection (contamination fécale-orale).

4. Classification et taxonomie des virus

La classification des virus évolue régulièrement comme en témoigne la nouvelle dénomination des coronavirus d'origine animale responsables de syndrome de détresse respiratoire sévère qui date de février 2020. La classification des virus est faite par l'International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) dont le site est consultable en ligne (<http://www.ictvonline.org/>).

Les virus sont regroupés selon un ensemble de caractéristiques comme le type d'acide nucléique, la symétrie de la nucléocapsid et certaines caractéristiques biologiques au sens large (**tableau I**). Parmi celles-ci, il y a le tropisme cellulaire et d'hôte du virus ainsi que les caractéristiques du cycle de répllication viral au sein de la cellule.

La taxonomie est hiérarchisée en ordre, famille, sous-famille, genre et espèce et l'ICTV ne reconnaît pas les termes de superfamille ou de clade. L'évolution rapide de la taxonomie peut être approchée en comparant les données de 2008 et 2009 : en 2008, il y avait 5 ordres de virus et 6 en 2009, 82 familles en 2008 et 87 en 2009, 11 sous-familles en 2008 et 19 en 2009, 307 genres en 2008 et 348 en 2009 et 2 083 espèces en 2008 pour 2 288 en 2009. Cette évolution peut conduire à faire qu'une famille peut changer d'ordre (comme cela a été le cas en 2008 pour les Retroviridae par exemple), que les virus peuvent changer de nom et qu'un nom peut changer d'orthographe (cf. http://www.ictvonline.org/codeOfVirusClassification_2002.asp et <http://talk.ictvonline.org/media/p/701.aspx>)

En pratique : il est peu probable qu'un cardiologue devienne virologue.

Les virus à ADN				
Acide nucléique	Capside		Famille	Nature des maladies occasionnées (exemple)
	Symétrie	Enveloppe		
ADN	Cubique	Non	Papilloviridae	Verrues
			Parvoviridae	Gastro-entérites
			Adenoviridae	Broncho-pneumonie
		Oui	Iridoviridae	-
			Herpesviridae	Varicelle, zona, herpès
	Indéterminée	Oui	Hepadnaviridae	Hépatites B et D
	Complexe	Oui	Poxviridae	Variole, myxomatose
Les virus à ARN				
Acide nucléique	Capside		Famille	Nature des maladies occasionnées (exemple)
	Symétrie	Enveloppe		
ARN	Cubique	Non	Reoviridae	Maladies respiratoires, diarrhée, gastro-entérites
			Caliciviridae	Gastro-entérites, hépatite E
			Picornaviridae	Hépatite A, maladies à entérovirus (poliomyélite, Coxsackie)
		Oui	Flaviridae (arbovirus)	Hépatite C, fièvre jaune, dengue
			Togaviridae	Rubéole
	Indéterminée	Oui	Coronaviridae	Gastro-entérites, rhume courant, SRAS
			Rhabdoviridae	Rage
			Paramyxoviridae	Rougeole, oreillons
			Orthomyxoviridae	Grippe
	Complexe	Oui	Arenaviridae	Fièvres hémorragiques
			Retroviridae	Sida

Tableau I : Principale classification des virus humains.

■ Sur le virus en cause

1. Coronavirus

C'est le nom d'un genre de virus, issu de la sous-famille des Orthocoronavirinae, membres de la famille des Coronaviridae selon une taxonomie adoptée en 1975. Cette famille est organisée en 4 genres et comprend une quarantaine d'espèces.

Ces virus (**fig. 2**) sont entourés d'une capsule de protéines en forme de pic ou de pointe (*spike* en anglais), donnant au virus, lorsqu'il est observé au microscope, un aspect en forme de couronne solaire, d'où leur nom. Ils ont pour particularité de posséder

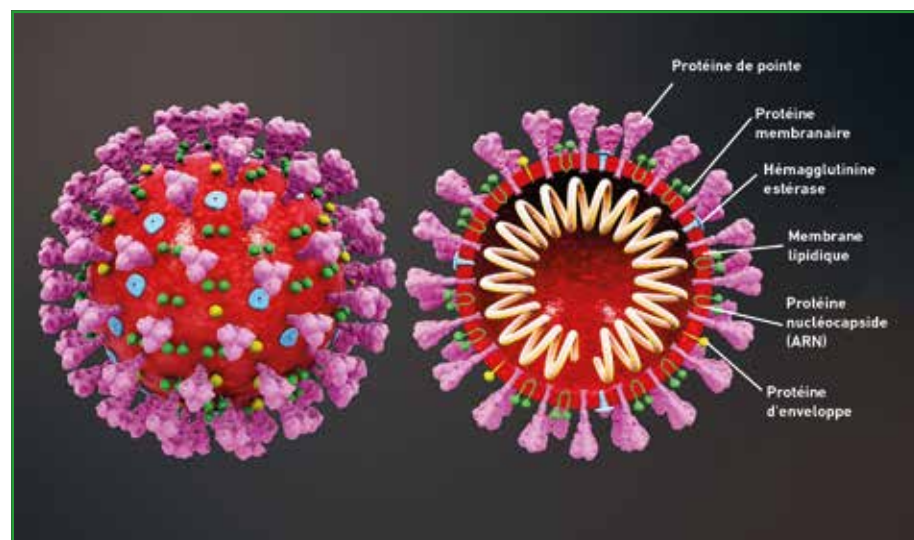


Fig. 2 : Structure d'un coronavirus.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

un génome à ARN très long. Ce sont des virus enveloppés.

Par suite de mutation, 3 coronavirus pouvant être responsables de syndromes de détresse respiratoire aiguë sont apparus chez l'homme au ^{xxi} siècle en changeant d'espèce hôte : le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2.

Sept espèces de coronavirus peuvent être à l'origine de maladies chez l'homme. Quatre virus – 229E, OC43, NL63 et HKU1 – sont très répandus, endémiques et provoquent généralement des symptômes de rhume courant. Les trois autres (SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2) sont d'origine zoonotique et peuvent être à l'origine de complications létales.

2. SARS-CoV-2

C'est le nom d'un des coronavirus, celui responsable de la pandémie débutée en 2019. SARS est un acronyme anglais dont l'équivalent français est SRAS ou syndrome respiratoire aigu sévère, CoV désigne le coronavirus, et 2 a été ajouté pour distinguer ce virus du coronavirus apparu en 2002 et responsable de la première épidémie de SRAS ayant aussi débuté en Chine. Le virus de 2002, initialement appelé virus du SRAS, porte désormais le nom de SARS-CoV, parfois aussi dénommé SARS-CoV-1.

En pratique : le mot coronavirus, issu de la taxonomie des virus, doit être considéré comme un terme générique et donc imprécis pour qualifier la pandémie due au SARS-CoV-2. Cependant, dans le contexte de cette pandémie, et peut-être du fait d'une prononciation qui peut être jugée plus simple, son emploi est fréquent dans la presse grand public pour désigner le SARS-CoV-2. Il suppose donc et implicitement, actuellement, que l'on parle du SARS-CoV-2 lorsqu'on l'emploie. Dans un article médical, la précision justifie d'utiliser le terme SARS-CoV-2 pour parler de ce coronavirus particulier.

■ Sur la maladie due à ce virus

COVID-19

C'est le nom de la maladie. Le terme COVID-19, parfois écrit CoViD-19 ou Covid-19, ne désigne pas le virus mais la maladie due au virus SARS-CoV-2, quelle que soit son expression clinique. Ce nom est un acronyme forgé par l'OMS, le 11 février 2020, à partir d'une racine, COVI, désignant le COrona VIRUS, et de la lettre D mise en suffixe et signifiant maladie (*disease* en anglais). Le chiffre 19 signifie que les premiers cas ont été décrits en 2019, ce qui, initialement, permettait de distinguer cette maladie de celle survenue à partir de 2002 et due au SARS-CoV ou SARS-CoV-1.

En pratique : la précision justifie de distinguer les termes COVID-19 et SARS-CoV-2 qui n'ont pas la même signification, le premier désignant la maladie, le second sa cause. Toutefois, utiliser par exemple soit "COVID +", soit "SARS-CoV-2 + " peut parfois être équivalent pour désigner une filière hospitalière prenant en charge les patients contaminés par ce virus et qui ont donc la COVID-19.

On aura compris que l'usage des expressions "avoir une infection COVID-19" ou "à COVID-19", "être contaminé par le COVID-19"... sont impropres. Les expressions adaptées sont "avoir une infection par le SARS-CoV-2", "avoir été contaminé par le SARS-CoV-2" ou "avoir une COVID-19", c'est-à-dire avoir une maladie due au SARS-CoV-2.

Enfin, il y a encore deux ambiguïtés. La première concerne le porteur sain du SARS-CoV-2 : il a été contaminé mais peut-on dire qu'il est malade, c'est-à-dire qu'il a une COVID-19 ? Faut-il nuancer cette appréciation selon que le patient porteur sain est contagieux ou non ? Enfin, y a-t-il réellement des porteurs sains ou, lorsque le diagnostic de contamination par le SARS-CoV-2 est établi avec les moyens diagnostiques actuels, ne s'agirait-il pas d'un faux positif qui serait par exemple dû à une réaction croisée avec un autre coronavirus endémique ?

La seconde concerne le genre de l'acronyme COVID-19 : est-il masculin ou féminin ? Jusqu'à présent, le masculin a prédominé dans le langage commun et dans de nombreux documents officiels,

Covid est l'acronyme de *coronavirus disease*, et **les sigles et acronymes ont le genre du nom qui constitue le noyau du syntagme** dont ils sont une abréviation.

On dit ainsi la SNCF (Société nationale des chemins de fer) parce que le noyau de ce groupe, société, est un nom féminin, mais le C.I.O. (Comité international olympique), parce que le noyau, comité, est un nom masculin. Quand ce syntagme est composé de mots étrangers, le même principe s'applique. On distingue ainsi le FBI, *Federal Bureau of Investigation*, "Bureau fédéral d'enquête", de la CIA, *Central Intelligence Agency*, "Agence centrale de renseignement", puisque dans un cas on traduit le mot noyau par un nom masculin, bureau, et dans l'autre, par un nom féminin, agence. *Coronavirus disease* – notons que l'on aurait pu préférer au nom anglais *disease* le nom latin *morbus*, de même sens et plus universel – signifie "maladie provoquée par le corona virus ("virus en forme de couronne)". On devrait donc dire la covid 19, puisque le noyau est un équivalent du nom français féminin maladie.

Pourquoi alors l'emploi si fréquent du masculin le covid 19 ? Parce que, avant que cet acronyme ne se répande, on a surtout parlé du corona virus, groupe qui doit son genre, en raison des principes exposés plus haut, au nom masculin virus. Ensuite, par métonymie, on a donné à la maladie le genre de l'agent pathogène qui la provoque. Il n'en reste pas moins que l'emploi du féminin serait préférable et qu'il n'est peut-être pas trop tard pour redonner à cet acronyme le genre qui devrait être le sien.



Encadré 1 : Le covid 19 ou la covid 19 : avis rendu par l'Académie française le 7 mai 2020 sur les emplois fautifs des expressions.

donc dans l'usage. Cependant, ce terme est féminin comme le précisent l'Académie française (**encadré 1**) et l'Office québécois de la langue française, puisque le mot de base sur lequel il repose, *disease*, qui signifie maladie en français, est féminin. Or, les sigles étrangers prennent généralement le genre qu'aurait en français le mot de base qui les compose. **En vertu de cette règle, COVID-19 est de genre féminin.**

De ce fait, même si on peut préférer utiliser le masculin d'usage courant jusqu'à présent, la précision justifie que, dans un texte médical, le féminin soit utilisé. Ce cas illustre les différences qu'il peut parfois y avoir entre la règle et l'usage, comme c'est aussi le cas avec le mot "enzyme" pour lequel l'Académie française précise qu'il est féminin, alors que dans l'usage, il est surtout employé au masculin.

■ Sur les virus

1. Virus respiratoire

C'est un virus dont un des retentissements organiques possibles est une atteinte respiratoire, parfois bénigne, parfois létale. Ce groupe est donc caractérisé par un de ses retentissements possibles et il peut comprendre des virus aussi divers que le SARS-CoV-2, le MERS-CoV, le "H1N1", les virus de la grippe saisonnière, le virus respiratoire syncytial (VRS), etc.

2. MERS-CoV

Il s'agit du coronavirus responsable d'une épidémie au Moyen-Orient à partir de 2012. MERS signifie *Middle East Respiratory Syndrome*. Initialement, ce virus a été dénommé 2012-nCoV ou nCoV pour "nouveau coronavirus".

3. Grippe H1N1

C'est une forme de grippe due à des virus A, responsables d'épidémies sai-

sonnières essentiellement hivernales. La grippe, maladie infectieuse fréquente, est causée par des virus à ARN de la famille des orthomyxoviridés : les virus des grippe A, B, C et D. Le virus de la grippe A est un virus à ARN monocaténaire appartenant au genre Alpha-influenza-virus. Les sous-type H1N1 du virus de la grippe A sont dénommés ainsi en référence à deux antigènes présents à leur surface : l'hémagglutinine de type 1 (d'où le sigle H1) et la neuraminidase de type 1 (d'où le sigle N1). Ces sous-types sont caractérisés par un pouvoir pathogène élevé pour l'être humain, qui rend ces souches responsables de près de la moitié de toutes les infections de grippe humaine, notamment d'une grande partie des cas de grippe saisonnière. Des virus du sous-type H1N1 ont été responsables de la pandémie de grippe de 1918, dite grippe espagnole. Certaines souches de H1N1 sont endémiques aux humains, tandis que d'autres sont endémiques aux oiseaux (grippe aviaire) ou aux porcs (grippe porcine). L'expression commune "grippe A (H1N1)" fait implicitement référence à l'épidémie apparue en 2009 et causée par un virus contenant des gènes d'autres virus, d'origine porcine, aviaire et humaine.

4. Bêta-coronavirus

C'est le sous-groupe de coronavirus auquel appartient le SARS-CoV-2. Ce sous-groupe comprend aussi le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et deux virus strictement humains, les HCoV-OC43 et HCoV-HUK1. Ces deux derniers virus sont endémiques et sont la cause d'infections respiratoires hautes ou basses, saisonnières, surtout hivernales. Ils sont considérés comme la deuxième grande cause des rhumes courants. Ils ont plusieurs homologues de structure avec les SARS-CoV pouvant potentiellement être à l'origine de réactions croisées lors de l'utilisation de tests diagnostiques.

En pratique : le SARS-CoV-2 n'a pas l'exclusivité des atteintes virales respiratoires. Cela signifie qu'un patient peut

avoir des signes cliniques évoquant une contamination à ce virus mais qu'il peut avoir été contaminé par un autre virus. En période de forte épidémie de SARS-CoV-2, la démarche bayésienne renforce la probabilité qu'en cas de symptômes évocateurs, le tableau clinique soit lié à ce virus.

■ Sur le français correct mais pas toujours sorti de l'ambiguïté

1. Pandémie

La pandémie est une épidémie touchant tous ou presque tous les pays du monde. Parler de "pandémie mondiale" est donc, en principe, au pire un barbarisme, au mieux une forme de pléonasme. Toutefois, le terme pandémie a parfois été défini comme une épidémie qui dépasse la frontière de son pays d'origine, ou encore qui atteint un continent mais pas obligatoirement le monde entier. Ainsi, par exemple, l'Académie française donne comme définition de ce mot "*Épidémie qui touche la population de tout un continent, voire du monde entier*". Le terme de pandémie mondiale n'est donc possiblement pas un barbarisme.

2. Distanciation sociale

La distanciation est un mot d'usage récent et qui n'apparaît pas encore dans certains dictionnaires. Dans le sens actuellement le plus utilisé, ce terme désigne l'action de créer une distance, de prendre du recul, entre deux personnes. Dans la dernière édition du dictionnaire de l'Académie française, le terme "distanciation" désigne une technique théâtrale, prônée par le dramaturge allemand Bertolt Brecht, où l'acteur s'efforce de jouer comme à distance de son personnage, afin que le spectateur donne priorité au message social ou politique que l'auteur a voulu délivrer. De ce fait, sa définition supposait jusqu'à récemment qu'un recul était pris, non pas vis-à-vis

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

d'une autre personne, mais vis-à-vis d'une action réalisée ou des mots formulés afin de créer une distance entre soi et une réalité. Y ajouter l'adjectif social rend l'expression plus ambiguë et fait penser aux thèses de Pierre Bourdieu ou du couple Pinçon-Charlot consacrées à la distance créée et entretenue entre les classes sociales. Cette ambiguïté se perçoit lorsque certaines personnes hésitent à utiliser cette expression et utilisent plutôt celle qui paraît plus adaptée à la situation actuelle, c'est-à-dire l'expression "distanciation physique" voire mieux "distance entre personnes".

3. Cluster

Il s'agit d'un anglicisme, mot anglais non présent dans le dictionnaire de l'Académie française, dont la traduction peut être "grappe", "groupe" ou encore "amas". Dans le contexte épidémiologique, il renvoie à un regroupement de cas dans un territoire délimité. Pour le ministère de la Santé français, un cluster est "*un regroupement d'au moins deux cas en même temps, au même endroit*" et pour le ministère de l'Éducation natio-

nale il s'agit d'"*un foyer de circulation de virus*". Pour certains épidémiologistes, un cluster débute à partir de la survenue de 2 cas en même temps au même endroit, et, le terme cède la place au mot "foyer" lorsque le nombre de cas atteint au moins 50. Toutefois, les épidémiologistes utilisent usuellement le mot anglais *cluster* dont la définition épidémiologique admise est "*unité épidémiologique de cas pathologiques, exprimés cliniquement ou non, survenant dans un même lieu (ferme, maison...) au cours d'une période limitée de temps*". Cluster est donc plus simple et plus court, mais pourrait être remplacé par "groupement localisé d'un petit nombre de personnes contaminées" voire mieux, "foyer épidémique localisé" par exemple.

4. Patient zéro

C'est l'expression, au mieux paradoxale au pire incongrue, qui désigne en fait le premier patient identifié comme atteint d'une nouvelle maladie, en l'occurrence la personne qui pourrait être à l'origine d'une épidémie ou première personne à avoir été contaminée par un agent patho-

gène. Ce terme définit aussi la personne à l'origine d'un foyer secondaire d'infection tel "le patient zéro de l'Oise ou de la Savoie" par exemple. Il est aussi parfois désigné comme "cas index" ou "cas primaire". Sa recherche est censée permettre de retrouver les personnes ayant été en contact et potentiellement infectées.

Enfin, on aura beau prendre toutes les précautions quant à l'utilisation des mots, on aura beau connaître parfaitement la sémantique, il restera alors à prendre en compte les problèmes de syntaxe. Ainsi, par exemple, le débat est actuellement vif pour savoir s'il faut dire, en analysant les politiques sanitaires de nombreux pays : "Il manque des masques" ou "Ils masquent des manques". Parmi les ambiguïtés, il restera aussi à comprendre si ce sont les mêmes personnes qui se sont plaintes d'un manque de masque et qui ne les portent pas une fois le déconfinement commencé.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Bloqueurs du système rénine-angiotensine et SARS-CoV-2

RÉSUMÉ : L'ACE2 est une enzyme de clairance de l'angiotensine 2 qui clive cette dernière en un peptide (Ang 1-7) dont les effets sont inverses à ceux de l'angiotensine 2. Elle est surexprimée dans toutes les situations de risque cardiovasculaire élevé : maladies coronaires, insuffisance cardiaque, hypertension, diabète.

Le virus SARS-CoV-2 se lie à l'ACE2 pour pénétrer dans les cellules qu'il infecte. L'abondance de l'ACE2 chez les malades à risque cardiovasculaire élevé est probablement un facteur de risque d'infection virale. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'ont semble-t-il pas d'effet sur l'ACE2 alors que les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine augmentent l'activité de l'ACE2. Enfin, les premiers grands essais cliniques publiés montrent clairement que les traitements chroniques par des bloqueurs du SRA n'ont pas d'effet sur l'incidence et la gravité de l'infection virale. Ces traitements ne doivent pas être interrompus.



B. LÉVY

au nom de la Société Française d'Hypertension Artérielle, Inserm U970 (PARCC) et Hôpital Lariboisière, PARIS.



Le vecteur de la pandémie de COVID-19 est un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, "petit frère" du SARS-CoV-1 lui-même responsable de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) partie de Chine en 2002 qui avait fait 800 morts dans le monde. Ces deux virus partagent une même porte d'entrée dans les cellules humaines : l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 ou, plus communément, ACE2 [1]. Le remarquable travail qui a établi cette relation entre SARS-CoV-2 et ACE2, publié dans *Cell* le 16 avril 2020, a immédiatement soulevé les questions de savoir :

- si et comment les bloqueurs pharmacologiques du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) pouvaient modifier l'expression de l'ACE2 et influencer la susceptibilité à la maladie ou la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 ;

- si l'on devait interrompre les traitements au long cours par les bloqueurs du système rénine-angiotensine chez

les patients hypertendus ou insuffisants cardiaques ;

- si un bloqueur du SRA pouvait être utile dans le traitement de "l'orage de cytokines" qui survient dans les formes graves de COVID-10.

Les très nombreux articles publiés dans pratiquement tous les grands journaux du domaine cardiovasculaire ont abordé ces questions. Dans la plupart des cas, la biologie et les rôles de l'ACE2 sont abordés rapidement. Pour faire le point, il est nécessaire de rappeler quelques éléments. Une excellente revue sur tous les aspects biologiques normaux et pathologiques de l'ACE2 vient de paraître dans *Circulation Research* [2].

■ Comment le virus infecte un patient : implication du SRA

Le coronavirus SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme par voie aérienne, digestive ou conjonctivale. Au contact

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

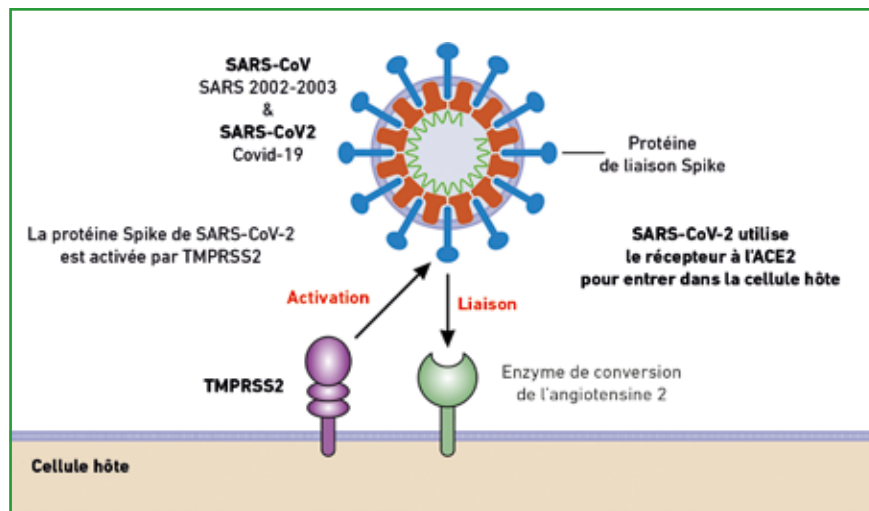


Fig. 1 : Mode d'entrée du virus dans une cellule épithéliale. D'après [3].

d'un épithélium, au niveau pulmonaire le plus souvent, il se lie aux molécules d'ACE2 transmembranaire par l'intermédiaire d'une protéine Spike (pointe) virale. Pour se lier à l'ACE2, la protéine Spike doit d'abord être activée par une protéine de la membrane cellulaire de la cellule de l'hôte : TMPRSS2. On admet sans réelle démonstration que la liaison entre le virus et l'ACE2 "consomme de l'ACE2", ce qui diminue la densité d'ACE2. Le virus, une fois dans la cellule, libère de l'ARN qui utilise la machinerie moléculaire de la cellule infectée (plus précisément son appareil de Golgi) pour se répliquer et constituer de nouveaux virus qui vont sortir de la cellule hôte et diffuser dans l'organisme (fig. 1).

Expression et fonctions enzymatiques de l'ACE2 dans les tissus

L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2), identifiée en 2000, est une métalloprotéase dont l'homologie avec l'ACE est de 42 %. Elle est surtout exprimée dans les poumons (cellules épithéliales alvéolaires et circulation pulmonaire), le cœur (fibroblastes, cardiomyocytes, cellules endothéliales, péricytes et cellules adipeuses), les vais-

seaux sanguins (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses), les reins (cellules glomérulaires et tubulaires, podocytes), l'intestin (entérocytes), le foie (hépatocytes et cholangiocytes) et les testicules.

ACE2 active le clivage de l'Ang II pour produire de l'Ang 1-7 qui, elle-même,

active les récepteurs MAS. L'activation de MAS a des effets vasodilatateurs, antifibrosants, et anti-inflammatoires. ACE2 catalyse également, mais avec une efficacité 400 fois moindre, la formation d'Ang 1-9 à partir d'Ang I [4]. La figure 2 montre ce versant souvent méconnu du SRA et les niveaux auxquels agissent les différents bloqueurs du SRA.

ACE2 a deux fonctions parallèles dont les effets sont additifs :

- elle diminue la concentration d'angiotensine II (rôle de clairance) ;
- elle a des effets cellulaires qui s'opposent à ceux des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (rôle antagoniste).

À l'opposé de l'Ang II qui, via ses récepteurs de type 1 (AT1R), a des effets vasoconstricteurs, pro-inflammatoires, profibrosants et hypertrophiques sur les cellules cardiaques et vasculaires, ACE2 est doublement protectrice pour les organes cibles des risques cardiovasculaires en consommant l'Ang II dont la concentration locale diminue et en synthétisant de l'Ang 1-7, vasodilatateur,

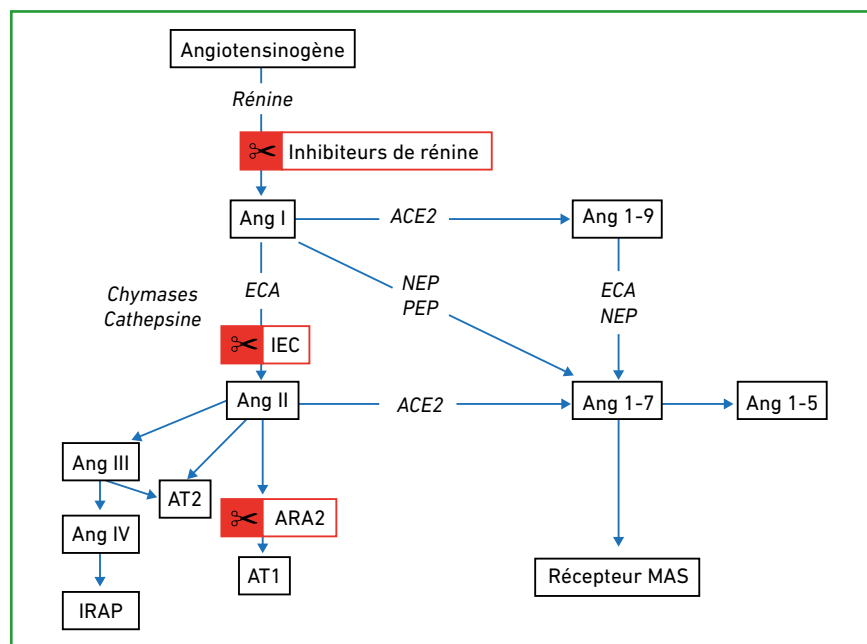


Fig. 2 : Effecteurs multiples des peptides du système rénine-angiotensine. ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; IRAP : Insulin-regulated aminopeptidase ; NEP : Neutral endopeptidase ; PEP : Prolyl endopeptidase.

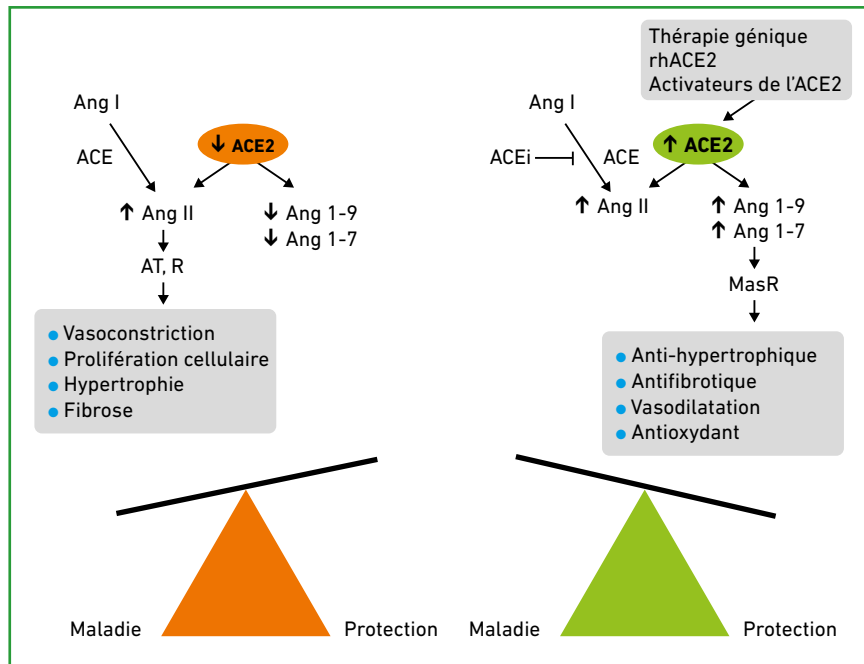


Fig. 3 : D'après [7].

antifibrosant et anti-inflammatoire *via* ses récepteurs MAS.

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il existe un déséquilibre entre la voie de l'ACE et celle de l'ACE2. On a mesuré l'activité enzymatique de l'ACE2 de patients atteints de différentes pathologies cardiovasculaires [5]. Cette activité est significativement augmentée chez les patients hypertendus (+ 53 %), dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (+ 261 %) mais pas

chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée. Les patients diabétiques ont également une augmentation de l'activité de l'ACE2 plasmatique, d'autant plus qu'ils présentent une albuminurie [6].

On considère généralement que l'activité de l'ACE2 est augmentée dans toutes les maladies qui affectent le système cardiovasculaire, probablement par l'activation de mécanismes compensateurs s'opposant aux effets

de l'angiotensine II dont les taux sont élevés dans ces conditions. Chez ces patients, l'augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires d'Ang II entraîne une surexpression de l'ACE2 néanmoins insuffisante pour normaliser les concentrations d'Ang II et rétablir un équilibre favorable entre les deux voies.

La **figure 3** résume le déséquilibre entre la synthèse d'Ang II par ACE et celle de Ang 1-7 par ACE2 lors d'une insuffisance cardiaque (*à gauche*) et les effets bénéfiques d'un équilibre en faveur de l'ACE2 (*à droite*).

Comment les IEC et les ARA2 modifient l'expression de l'ACE2 ?

Une source majeure de la difficulté à comprendre les effets d'Ang II sur l'ACE2 tient au fait que ces effets peuvent être différents sur la transcription et sur l'activité de l'ACE2. Une excellente revue a été faite par la *task force* de l'ESH [8] : elle résume pratiquement tous les résultats expérimentaux et cliniques disponibles à ce jour.

Les taux d'ARNm et de protéine peuvent évoluer en sens inverse. Cela est illustré, chez le rat, par les résultats obtenus lors de l'administration de lisinopril et de losartan, seuls ou associés (**fig. 4**).

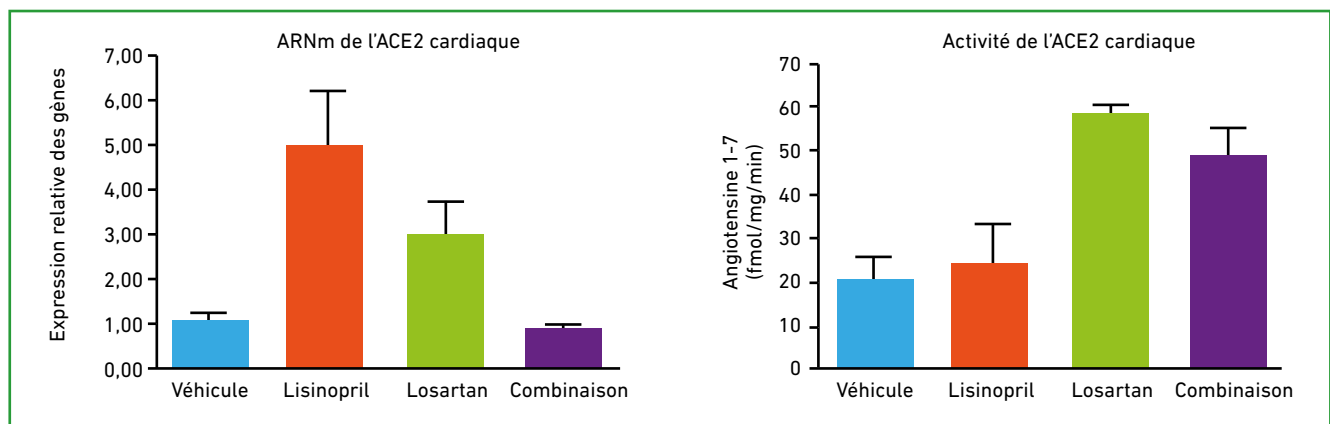


Fig. 4 : Effets d'un IEC et d'un ARA2 pendant 12 jours sur l'ARNm et l'activité de l'ACE2 dans le myocarde de rats. D'après [9].

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Les traitements par IEC et par ARA2 ont des conséquences différentes sur les composants du SRA, en particulier sur l'ACE2, soit directement, soit par rétro-contrôle. Il faut se souvenir qu'il n'y a pas d'effet biochimique direct des IEC sur l'ACE2 qui a été caractérisée, dès son identification, comme captopril-indépendante [10].

La majorité des études a été faite dans des modèles animaux qui sont très convergents en ce qui concerne les effets des ARA2 et plus variables pour les IEC. Clairement, le blocage du SRA par des ARA2 augmente la transcription, l'expression et l'activité de l'ACE2. Les résultats des effets des IEC sur ACE2 sont divergents, probablement en raison de la cinétique des effets des IEC sur les concentrations d'Ang II. L'analyse de la littérature est en faveur d'une absence d'effet des IEC sur l'ACE2. Il n'existe cependant pas de résultats publiés chez l'homme montrant l'évolution de l'expression et de l'activité de l'ACE2 lors d'un traitement par IEC.

La **figure 5** résume les deux voies du système rénine-angiotensine dépendant de l'ACE et de l'ACE2 :

– étape 1 : l'activité catalytique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

induit la formation d'angiotensine II à partir de son substrat, l'angiotensine I ;

– étape 2 : l'Ang II est clivée par ACE2 en Ang 1-7, vasodilatateur, anti-inflammatoire. Par là même, la concentration de Ang II diminue ;

– étape 3 : Ang 1-7 est clivé par ACE en Ang 1-5, peptide inactif.

Selon ce schéma, on peut déterminer les effets des bloqueurs du SRA :

– les IEC diminuent la production d'Ang II et augmentent la formation d'Ang 1-7, d'une part, par l'augmentation du niveau de Ang I et, d'autre part, par l'inhibition du métabolisme de Ang 1-7 par l'ACE. L'expression et l'activité enzymatique de l'ACE2 ne seraient pas modifiées par les IEC. Après plusieurs mois de traitement, les taux sanguins d'Ang II reviennent à leurs valeurs avant traitement ;

– le blocage des récepteurs AT1 de l'Ang II entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires d'Ang II et d'Ang I durable dans le temps, et augmente l'activité de l'ACE2.

Nous avons avancé ces conclusions dans une lettre parue dans *Nature Review Cardiology* [12] : elles ont été confirmées quelques semaines plus tard par Ferrario, l'un des rares chercheurs à avoir consa-

cré ses recherches à la biologie de l'ACE2 depuis 20 ans, dans la même revue [13]. Ce dernier conclut sa lettre de cette façon : les IEC et les ARA2 ont des effets différents sur l'ACE2 en raison de leurs effets inverses sur la concentration de Ang II.

En toute logique, les bloqueurs des récepteurs des minéralocorticoïdes augmentent l'expression de l'ACE2 chez l'animal [14] et chez le patient insuffisant cardiaque [15].

Des données préliminaires, parfois contradictoires, laissent penser qu'il est possible que l'aliskiren modifie l'expression et l'activité de l'ACE2 [16, 17].

La liste et les résultats des effets des IEC et des ARA2 sur l'expression et l'activité de l'ACE2, aussi bien expérimentaux que cliniques, sont résumés dans un tableau très complet, publié par la Task Force Review of Evidence de la Société Européenne d'Hypertension [18].

Comment les bloqueurs du système influent sur la COVID-19

Dès le début de l'épidémie de COVID-19, on s'est interrogé sur un risque plus élevé d'infection chez les patients dont l'expression et l'activité enzymatique de l'ACE2 sont augmentées [19]. En effet, les maladies cérébrovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies coronaires sont des facteurs majeurs de comorbidités rapportés dès le début de l'épidémie [20, 21]. Immédiatement, le lien, logique – mais pas vraiment démontré aujourd'hui – entre l'augmentation de l'ACE2 dans ces maladies et l'entrée de SARS-CoV-2 a amené la question de savoir si les traitements chroniques par des bloqueurs du système rénine-angiotensine augmentaient le risque et/ou la gravité de la maladie COVID-19.

L'hypothèse admise est que SARS-CoV-2 non seulement utilise l'ACE2 pour entrer dans les cellules mais aussi diminue les

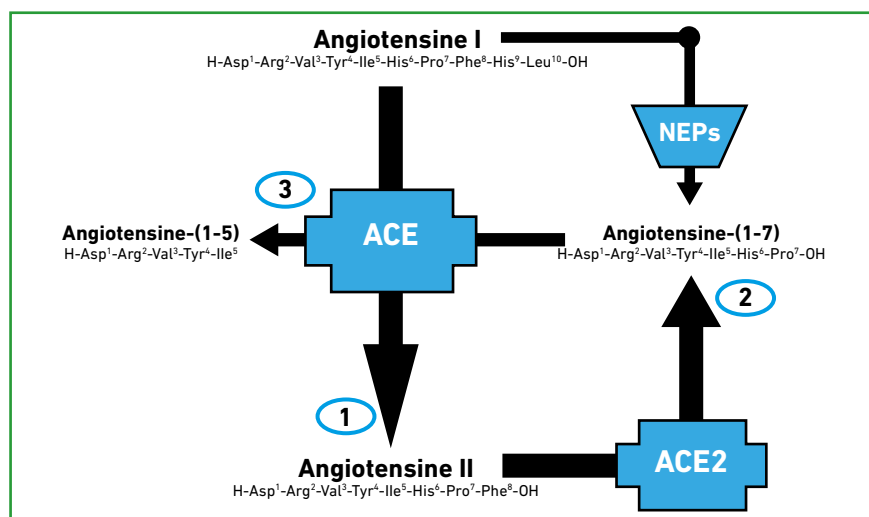


Fig. 5 : Représentation schématique des interactions entre les différents composants du système rénine-angiotensine. D'après [11].

concentrations d'ACE2 dont les effets protecteurs sont donc réduits [22]. Il a été avancé que des concentrations élevées d'Ang II au cours de la COVID-19 sont en partie responsables des complications inflammatoires [23]. Dans une étude portant sur un petit nombre de patients infectés, les concentrations plasmatiques élevées d'Ang II étaient corrélées à la charge virale et à la gravité des lésions pulmonaires [24]. L'administration d'ACE2 recombinant pourrait être une réponse rationnelle [25, 26] ; elle fait l'objet d'un essai clinique en cours en Autriche [27]. D'autres équipes testent le losartan chez les patients hospitalisés [28] ou non [29]. Leurs auteurs font l'hypothèse que, à côté des cytokines inflammatoires, l'Ang II joue un rôle majeur dans les manifestations de l'orage immunitaire des stades graves de COVID-19.

Dans le doute, on a d'abord recommandé de modifier le traitement des patients recevant des IEC ou des ARA2 et de prescrire des inhibiteurs calciques qui n'ont pas d'effet démontré sur l'ACE2. Certains ont discuté la possibilité d'un effet potentiellement délétère des ARA2 lors d'une infection par SARS-CoV-2 [30]. Très sagement, toutes les sociétés savantes, aux États-Unis, en Europe et en France, ont recommandé de ne pas interrompre les traitements par IEC ou ARA2. On connaît en effet très bien les risques d'un arrêt de ces traitements alors qu'on ne connaissait pas leur influence sur la maladie virale.

Les différents essais publiés donnent heureusement une réponse simple et cohérente à ces questions. Les résultats de ces études observationnelles, obtenus et publiés en un temps record, sont concordants ; un éditorial du NEJM en a fait la synthèse début mai [31].

Mancia *et al.* [32] ont conduit une étude cas-témoins sur 6 272 patients atteints de COVID-19 en Lombardie entre le 21 février et le 11 mars 2020 comparés à 30 759 témoins appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Ni les traite-

ments par IEC ni ceux par ARA2 n'étaient associés à la probabilité d'une infection par SARS-CoV-2. Une analyse supplémentaire portant sur les cas d'infection sévère ou mortelle a également montré que les bloqueurs du SRA n'étaient pas associés à l'évolution et à la gravité de l'infection virale.

Reynolds *et al.* [33] ont utilisé les dossiers médicaux informatisés de la New York University. 12 594 patients ont été testés pour une suspicion de COVID-19 entre le 1^{er} mars et le 15 avril 2020 : 5 894 d'entre eux étaient positifs parmi lesquels 1 002 ont présenté des formes sévères définies par une admission en soins intensifs ou la nécessité d'une ventilation mécanique, ou par le décès du patient. Les liens entre les traitements pharmacologiques antérieurs et la probabilité et la gravité de l'infection ont été testés dans toute la population puis chez ceux qui étaient hypertendus. Aucune relation n'a été retrouvée, en particulier pour les traitements par IEC ou par ARA2.

Mehra *et al.* [34] ont étudié un fichier de 8 910 patients hospitalisés dans 11 pays de 3 continents entre le 20 décembre 2019 et le 15 mars 2020. L'analyse multivariée a montré que, chez les patients âgés de plus de 65 ans, les maladies coronaires, l'insuffisance cardiaque, les arythmies, les maladies pulmonaires obstructives, le tabagisme et le genre masculin étaient associés à un risque de décès plus élevé. Ni les traitements par IEC ni ceux par ARA2 étaient associés à un risque de décès hospitalier, que ce soit pour l'ensemble des patients ou pour ceux qui étaient hypertendus. De plus, l'analyse de Mehra *et al.* suggère qu'un traitement par IEC ou par statine était associé à une moindre mortalité chez les patients atteints de COVID-19. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les deux autres études et devront faire l'objet d'études complémentaires.

Une revue européenne [35] démontre qu'il n'y a pas de preuve réelle pour affirmer que l'hypertension artérielle est,

per se, un facteur de risque d'infection et de gravité pour la COVID-19. Il semble même, dans cette étude, que les IEC et les ARA2 pourraient être associés à une relative protection contre l'infection par le SARS-CoV-2 et, chez les patients atteints, à un meilleur pronostic.

Enfin, des équipes italiennes ont lancé une nouvelle étude multicentrique (NCT04318418) [36]. 3 000 patients hospitalisés atteints de COVID-19 avec symptômes pulmonaires seront recrutés. Les patients seront classés en fonction du degré de gravité de la maladie pulmonaire. Ils seront comparés à des patients "témoins" infectés par SARS-CoV-2 mais sans aucun symptôme pulmonaire ou avec une forme d'atteinte pulmonaire mineure. L'association entre les traitements par IEC ou ARA2 et la gravité de COVID-19 sera évaluée par analyse multivariée.

Quoi qu'il en soit, et à la lumière des études disponibles à ce jour, il est recommandé de ne pas modifier les traitements par IEC ou ARA2 chez les patients hypertendus pendant l'épidémie de COVID-19. Il n'existe, en l'état, aucune relation démontrée entre ces traitements et la gravité des complications de l'infection virale. Toutes les sociétés savantes européennes, américaines et françaises sont en accord sur ce point.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020;181:271-280.e8.
2. GHEBLAWI M, WANG K, VIVEIROS A *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*, 2020; 126:1456-1474.
3. CLERKIN KJ, FRIED JA, RAIKHEKAR J *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2020;141:1648-1655.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

4. GUANG C, PHILLIPS RD, JIANG B, MILANI F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:373-385.
5. ÜRİ K, FAGYAS M, KERTÉSZ A *et al*. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016;17:1470320316668435.
6. SORO-PAAVONEN A, GORDIN D, FORSBLOM C *et al*. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*, 2012;30:375-383.
7. PATEL VB, ZHONG JC, GRANT MB *et al*. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*, 2016;118:1313-1326.
8. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. [Epub ahead of print]
9. FERRARIO CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*, 2006;47:515-521.
10. TIPNIS SR, HOOPER NM, HYDE R *et al*. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*, 2000;275:33238-33243.
11. FERRARIO CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*, 2006;47:515-521.
12. MOURAD JJ, LEVY B. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17:313.
13. FERRARIO CM, AHMAD S, GROBAN L. Mechanisms by which angiotensin-receptor blockers increase ACE2 levels. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17:378.
14. ZHONG JC, YE JY, JIN HY *et al*. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept*, 2011;166:90-97.
15. KEIDAR S, GAMLIEL-LAZAROVICH A, KAPLAN M *et al*. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*, 2005;97:946-953.
16. DING W, LI X, WU W *et al*. Aliskiren inhibits angiotensin II/angiotensin 1-7 (Ang II/Ang1-7) signal pathway in rats with diabetic nephropathy [Chinese]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2018;34:891-895.
17. HSU CN, WU KL, LEE WC *et al*. Aliskiren Administration during Early Postnatal Life Sex-Specifically Alleviates Hypertension Programmed by Maternal High Fructose Consumption. *Front Physiol*, 2016;7:299.
18. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. [Epub ahead of print].
19. FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020;8:e21.
20. YANG X, YU Y, XU J *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;8:475-481.
21. GUAN WJ, NI ZY, HU Y *et al*. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020;382:1708-1720.
22. LAMBERT DW, YARSKI M, WARNER FJ *et al*. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*, 2005;280:30113-30119.
23. GURWITZ D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*, 2020. [Epub ahead of print]
24. LIU Y, YANG Y, ZHANG C *et al*. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 2020;63:364-374.
25. ZOU Z, YAN Y, SHU Y *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*, 2014;5:3594.
26. GU H, XIE Z, LI T *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*, 2016;6:19840.
27. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19 (APN01-COVID-19) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04335136.
28. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009.
29. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177.
30. ESLEIR M, ESLEIR D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*, 2020;38:781-782.
31. JARCHO JA, INGELFINGER JR, HAMEL MB *et al*. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and COVID-19. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print].
32. MANCIA G, REA F, LUDERGNIANI M *et al*. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. [Epub ahead of print]
33. REYNOLDS HR, ADHIKARI S, PULGARIN C *et al*. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa2008975. [Epub ahead of print]
34. MEHRA MR, DESAI SS, KUY S *et al*. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. [Epub ahead of print]
35. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. doi: 10.1093/cvr/cvaa097. [Epub ahead of print]
36. DI CASTELNUOVO A, DE CATERINA R, DE GAETANO G *et al*. Controversial Relationship between Renin-Angiotensin System Inhibitors and Severity of COVID-19: Announcing a Large Multicentre Case-Control Study in Italy. *Hypertension*, 2020. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15370. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Facteurs de risque et maladies cardiovasculaires exposant à une augmentation du risque de complication lors de la contamination par le SARS-CoV-2

RÉSUMÉ : Une infection par le SARS-CoV-2 provoque dans la majorité des cas un tableau clinique de COVID-19 pauci-symptomatique et non sévère qui peut être pris en charge à domicile selon les recommandations nationales. Cependant, environ 20 % des patients développent une COVID-19 sévère nécessitant une hospitalisation, dont 5 % sont admis en unité de soins intensifs.

Les facteurs de risque prédisposant à la gravité de la COVID-19 les plus fréquemment rapportés sont l'âge, le sexe masculin, les comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et pulmonaires, et l'insuffisance rénale chronique. On découvre aussi de plus en plus que la COVID-19 sévère provoque des anomalies vasculaires importantes, notamment des événements micro- et macro-thrombotiques, une atteinte cardiaque et rénale. Cette revue développe les comorbidités cardiovasculaires et métaboliques.



M. AZIZI^{1,2}, A. RADU³, A. AIT-BOUDAUD^{1,3}, S. CZERNICHOV^{1,3}, C. SPAULDING^{1,4}, J.-S. HULOT^{1,5}

¹ Université de PARIS.

² Service d'Hypertension artérielle, DMU CARTE.

³ Service de Nutrition, UF de Diabétologie.

⁴ Service de Cardiologie, DMU CARTE.

⁵ Inserm, CIC 1418;

Hôpital européen Georges Pompidou, PARIS.

Une infection par le SARS-CoV-2 provoque le plus souvent un tableau clinique de COVID-19 pauci-symptomatique et non sévère qui peut être pris en charge à domicile selon les recommandations nationales. Différents facteurs de risque vont néanmoins prédisposer à la survenue d'une maladie sévère pouvant nécessiter une hospitalisation en unité de soins intensifs. Cet article développe les principales comorbidités cardiovasculaires et métaboliques reconnues comme les facteurs de risque les plus importants prédisposant à une COVID-19 sévère.

■ Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est apparue assez rapidement comme une des comorbidités fréquemment associées à la COVID-19 initialement

rapportée en Chine, puis secondairement en Europe et aux États-Unis [1-2]. Cependant, il reste encore difficile de distinguer si l'HTA est un facteur de risque de contracter une infection par le SARS-CoV-2, et donc de développer une COVID-19, indépendamment d'autres facteurs tels que l'âge, les maladies cardiovasculaires associées, le diabète, l'obésité et l'insuffisance rénale [2, 3].

En effet, la prévalence de l'HTA est élevée dans le monde (30 % environ en France) et sa prévalence augmente avec l'âge, en particulier après 50 ans. Il n'est donc pas surprenant de trouver une prévalence d'HTA élevée parmi les patients hospitalisés pour COVID-19, maladie très contagieuse et touchant toutes les catégories de population, en particulier les plus âgées. La prévalence de l'HTA varie de 5 % chez les patients non sévères à plus de 30 % chez les patients plus âgés

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

atteints de COVID-19, tandis que la prévalence des maladies cardiovasculaires associées varie de 1 % à 15 % [2, 3]. La prévalence de l'HTA est non seulement plus élevée chez les patients âgés (l'âge médian des patients hospitalisés dans la plupart des séries est de 60 ans) mais aussi chez ceux ayant un diabète et une insuffisance rénale [2, 3].

■ Existe-t-il une association entre l'HTA et la gravité de la COVID-19 ?

Là encore, la prévalence de l'HTA semble plus élevée chez les patients développant une COVID-19 grave par rapport à ceux qui ne le font pas, mais il s'agit encore de prévalence non ajustée à l'âge et aux comorbidités associées [2, 3]. La méta-analyse la plus récente portant sur 6 560 patients dans 30 études montre que la présence d'une HTA dans les antécédents est associée à un doublement du risque de COVID-19 sévère, de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de décès, en particulier chez les hommes [4]. Il n'y avait pas d'influence apparente de l'âge [4].

Il y a des limites évidentes aux données disponibles dans la littérature. L'une d'elles est l'auto-déclaration de l'HTA et des comorbidités à l'admission à l'hôpital, qui peut induire une sous-estimation significative de ces comorbidités. La définition de l'HTA est différente d'une étude à une autre, et le stade de l'HTA et le niveau de contrôle tensionnel, qui sont des facteurs pronostiques, sont généralement inconnus. Enfin, la période de suivi a également été courte avec certains patients toujours hospitalisés au moment de l'analyse, ce qui signifie que l'effet pronostique de l'HTA isolée indépendamment de l'âge et des comorbidités associées reste en fait mal évalué. Néanmoins, l'atteinte micro- et macrovasculaire et la dysfonction endothéliale d'autant plus marquées que l'HTA est ancienne, compliquée et non contrôlée, peuvent potentielle-

ment favoriser une gravité accrue de la COVID-19 et doivent être considérées comme telles.

Ainsi, la HAS reconnaît que les patients ayant une HTA compliquée (avec complications cardiaques, rénales, cérébrovasculaires) sont considérés comme à risque de développer une forme grave de COVID-19 [5]. La HAS précise également que *“ces personnes sont aussi plus à risque d'aggravation/de déstabilisation de leur maladie chronique du fait d'une moindre surveillance, en raison des mesures liées au confinement, puis*

à sa levée, et de la limitation des déplacements pour des consultations médicales en présentiel” [5]. Le **tableau I** résume les recommandations de prise en charge adaptées des fiches de réponses rapides de la HAS dans le cadre de la COVID-19 et de la mise au point exhaustive de la Société Européenne de Cardiologie [1, 5].

■ Physiopathologie

Les mécanismes qui sous-tendent les relations potentielles entre l'HTA et la COVID-19 sont inconnus. La protéine

1. Le traitement de l'HTA doit suivre les recommandations existantes de l'ESC-Société européenne d'hypertension (ESH) en respectant les objectifs tensionnels pour chaque catégorie de patients.
2. Il est important que les patients aient un approvisionnement suffisant en médicaments nécessaires.
3. Informer le patient de ne pas modifier ou arrêter un traitement antihypertenseur, même en période épidémique, sans avis médical.
4. Malgré de nombreuses spéculations, il n'y a actuellement aucune preuve démontrant qu'un traitement antérieur par des IEC ou des ARA2 augmente le risque d'infection au SARS-CoV-2 ou le risque de développer de graves complications d'une COVID-19.
5. En cas de fièvre élevée ou de diarrhée importante, il faut adapter ou interrompre transitoirement les traitements par IEC, ARA2 et diurétiques compte tenu du risque de déshydratation et d'insuffisance rénale. En raison de la fréquence élevée d'une hypokaliémie chez les patients ayant une COVID-19 sévère, il peut être nécessaire de suspendre les diurétiques pour ne pas augmenter le risque d'arythmie auriculaire ou ventriculaire, en particulier chez les patients ayant une HVG ou des antécédents d'arythmie. Les AINS sont à éviter en automédication.
6. Les traitements prescrits dans le cadre de comorbidités associées (notamment le diabète) doivent être poursuivis.
7. Encourager la continuité de l'automesure au domicile, selon les modalités habituelles. En cas de PA anormalement haute par automesure, préciser au patient qu'il doit contacter son médecin traitant et ne pas modifier seul son traitement.
8. Rappeler l'importance du respect des mesures hygiéno-diététiques dont l'activité physique, la modération de la consommation de sel et d'alcool, et le sevrage tabagique.
9. Maintenir les consultations médicales nécessaires au rythme prévu en adaptant les modalités aux nécessités de prise en charge du patient (téléconsultation et télésoin si possible, consultation sur rendez-vous au cabinet en milieu sécurisé ou visites à domicile, en appliquant les mesures de protection nécessaire).
10. En cas de symptômes évocateurs d'une complication cardiovasculaire (douleur thoracique, déficit neurologique, troubles visuels, etc.), même si ces symptômes sont transitoires, le patient doit contacter directement le 15.
11. Chez les patients nécessitant une ventilation invasive, les antihypertenseurs parentéraux sont uniquement indiqués chez ceux qui ont une HTA sévère persistante après arrêt des antihypertenseurs *per os*. L'objectif n'est pas la normalisation tensionnelle mais la réduction de la PA à un niveau tolérable.

Tableau I : Résumé des recommandations de prise en charge adaptées des fiches de réponses rapides de la HAS dans le cadre de la COVID-19 et de la mise au point exhaustive de la Société Européenne de Cardiologie.

virale Spike du SARS-CoV-2 se lie une région spécifique du récepteur hôte ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) pour pénétrer dans les cellules au niveau des voies aériennes supérieures et du poumon [2, 3]. L'ACE2 tire son nom d'une homologie de séquence avec l'ACE1 (*Angiotensin-converting enzyme 1*). L'ACE1 clive l'angiotensine 1 inactive en angiotensine 2, un peptide vasopresseur et anti-natriurétique dans la cascade classique du système rénine-angiotensine (SRA). L'ACE2 clive l'angiotensine 2 en une "angiotensine (1-7)" dont l'action vasodilatatrice et natriurétique contrebalance les effets de l'angiotensine 2 en agissant sur un autre récepteur cellulaire que celui de l'angiotensine 2, le *MAS 1 proto-oncogene receptor* [2, 3]. L'ACE1 est inhibée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine 1, alors que l'ACE2 ne l'est pas. L'ACE2 dans sa forme complète est une enzyme liée à la membrane exprimée dans les poumons, le cœur, les reins, le cerveau et les vaisseaux, ce qui explique les atteintes polymorphes de la COVID-19 [2, 3]. Sa forme plus courte (soluble) circule dans le sang à de très faibles niveaux. L'infection par le SARS-CoV-2 aboutit à une dérégulation de la balance RAS/ACE2 due au SARS-CoV-2, ce qui pourrait favoriser une gravité accrue de la COVID-19 liée à l'HTA ou aux comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et rénales [2, 3].

L'effet potentiel des bloqueurs du SRA vis-à-vis de la COVID-19 est traité dans le détail dans un autre chapitre. En résumé, rien ne prouve à ce jour que les IEC ou les ARA2 soient associés à un risque accru de contracter une infection par le SARS-CoV-2, d'avoir une forme sévère de COVID-19 ou de décéder à l'hôpital.

■ Diabète et obésité

En général, toutes les formes de diabète sont associées à une augmentation du risque d'infection en raison de défauts de l'immunité innée. Selon les données dis-

ponibles, les patients diabétiques n'ont pas une sensibilité plus élevée à l'infection par le SARS-CoV-2. En revanche, il y a une forte proportion de patients diabétiques de type 2 chez les patients ayant une COVID-19 [6]. Cette constatation est probablement liée à l'âge des patients, à l'obésité et à la présence d'autres comorbidités, notamment cardiovasculaires. Comme l'HTA, les observations de la récente pandémie de COVID-19 sont comparables à celles d'autres épidémies, avec des taux de complications et de mortalité plus élevés chez les patients diabétiques [6]. Il y a plusieurs hypothèses qui expliquent la gravité de la COVID-19 chez les diabétiques.

L'expression de l'ACE2, récepteur cellulaire pour la protéine virale, est augmentée par l'hyperglycémie aiguë, ce qui peut faciliter l'entrée du virus dans la cellule [7]. De plus, l'expression de l'ACE2 sur la cellule bêta-pancréatique peut avoir un effet direct sur la fonction bêta-cellulaire [7]. Ces mécanismes suggèrent que le diabète est un facteur de risque pour les formes sévères de COVID-19, mais aussi que l'infection peut induire un diabète. Un deuxième mécanisme potentiel qui pourrait expliquer le rapport entre le diabète et la COVID-19 implique l'enzyme dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4), une des cibles pharmacologiques dans le diabète de type 2 [8]. La DPP4 a été identifiée comme étant un des récepteurs du hCoV-EMC, responsable du MERS (*Middle East respiratory syndrome*) [8], et pourrait également être impliquée dans la COVID-19. Si cette implication est réelle, l'inhibition de la DPP4 par la classe correspondante d'antidiabétiques oraux pourrait être une alternative thérapeutique dans le traitement de la COVID-19.

Des recommandations de prise en charge du diabète en prévention et lors de la COVID-19 ont été publiées récemment [9]. Pour minimiser les risques liés à la maladie, les actions au niveau de l'équilibre glycémique doivent être entreprises à plusieurs niveaux. Autant

que possible, il faut privilégier les téléconsultations pour éviter l'exposition des patients lors d'un passage en milieu hospitalier. Il est également important que les patients aient un approvisionnement suffisant en médicaments nécessaires, notamment d'insuline pour ceux qui en dépendent.

La surveillance fréquente de la glycémie, une alimentation saine, une hydratation adéquate et une titration de la dose de médicaments hypoglycémisants doivent être privilégiées.

Chez le patient diabétique non infecté, le contrôle glycémique doit être optimal. En ce qui concerne les patients diabétiques infectés par le SARS-CoV-2, la surveillance doit être particulièrement renforcée. Il ne faut donc pas hésiter à remplacer (ou compléter) le traitement antidiabétique oral habituel par de l'insuline. De plus, l'absorption de l'insuline administrée en sous-cutané chez ces patients peut être irrégulière et la réponse glycémique imprévisible. En phase aiguë intrahospitalière, il est recommandé d'administrer l'insuline en perfusion intraveineuse continue. Les risques d'hypoglycémie avec les coprescriptions de chloroquine/hydroxychloroquine et d'hyperglycémie liés aux coprescriptions de médicaments antiviraux (lopinavir/ritonavir) ou de glucocorticoïdes ne doivent pas être oubliés.

Les objectifs glycémiques et les recommandations sont résumés dans le **tableau II**.

Pour les traitements antidiabétiques oraux, il peut se poser plusieurs questions en fonction de la molécule utilisée [9]. En effet, la metformine peut être associée à un risque accru d'acidose lactique, surtout chez des patients déshydratés. Il ne faut pas hésiter à suspendre temporairement son utilisation chez les patients fébriles, oxygéno-requérants et ayant une altération de la fonction rénale. Les analogues du GLP1 (liraglutide, dulaglutide, sémaglutide)

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Objectifs thérapeutiques

- Concentrations plasmatiques de glucose: 4-8 mmol/L (72-144 mg/dL).
- Pour les patients fragiles ou âgés, la limite inférieure des objectifs thérapeutiques est de 5 mmol (90 mg/dL).
- HbA1c: < 7 % (53 mmol/L).

Prévention des complications liées à la COVID-19 chez le diabétique

- Sensibilisation des patients à l'importance d'un contrôle métabolique optimal.
- Adaptation du traitement si nécessaire.
- Attention à ne pas interrompre de façon prématurée un traitement si cela n'est pas nécessaire.
- Utilisation de la télémedecine et de la médecine connectée pour pouvoir maintenir le confinement lorsque cela s'avère nécessaire.

Pour les patients hospitalisés

- Surveillance de la glycémie plasmatique, ionogramme, pH, corps cétoniques.
- Adaptation des traitements (arrêt transitoire et/ou mise en place de l'insuline).
- En cas de formes graves de la maladie (SDRA, syndromes inflammatoires sévères), la voie privilégiée d'administration de l'insuline doit être intraveineuse.

Tableau II : Résumé des objectifs glycémiques et des recommandations.

sont souvent associés à une diminution de l'appétit et parfois peuvent être associés à des vomissements. Chez les patients COVID-19 qui ont une altération du goût et de l'odorat, il est préférable de suspendre leur utilisation temporairement. Les inhibiteurs SGLT2 ne sont disponibles que depuis peu en France (dapagliflozine) et doivent être arrêtés temporairement en phase aiguë en raison du risque potentiel de déshydratation et d'acidocétose. Les inhibiteurs DPP4 sont en général bien tolérés et peuvent être poursuivis. Les patients déjà sous insuline doivent la poursuivre.

L'association du diabète et de l'obésité est particulièrement délétère [10]. Une étude lyonnaise a montré que 25 % des 340 patients atteints de COVID-19 sévère avaient une obésité, prévalence plus élevée que les 3 % retrouvés dans la population française adulte en 2014 [11]. Après ajustement sur l'âge et le sexe, la prévalence de l'obésité était 1,35 fois (IC 95 % : 1,08-1,66) plus élevée chez les patients atteints de COVID-19 sévère que dans la population française générale. De même, la prévalence de l'obésité en unité de soins intensifs était 1,89 fois (1,33-2,53) plus élevée que dans la population française. En analyse multivariée ajustée sur l'âge et le sexe, la prévalence de l'obésité était plus élevée chez les

patients avec COVID-19 critique que chez ceux avec COVID-19 non critique (OR 1,96 [IC 95 % : 1,13-3,42]) [11].

L'indice de masse corporelle est un déterminant du volume pulmonaire, des mécanismes respiratoires et de l'oxygénation pendant la ventilation mécanique, particulièrement en position ventrale. De plus, les mécanismes immunitaires sont altérés par le diabète et l'obésité, et il existe un degré d'inflammation de bas grade avec une forte concentration de facteurs pro-inflammatoires comme la leptine et une diminution des facteurs anti-inflammatoires comme l'adiponectine [12]. L'augmentation de l'insulinorésistance liée à l'obésité aggrave l'altération du système immunitaire, les mécanismes passent par l'activation des macrophages et l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires [12].

Des recommandations spécifiques ont été émises par l'AFERO (Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité) concernant les personnes avec une obésité. Elles confirment que les patients obèses sont à risque de forme grave de COVID-19 et qu'ils peuvent faire l'objet d'un arrêt de travail dérogatoire à titre préventif durant l'épidémie. L'accès aux tests par RT-PCR doit être favorisé et, même

en cas de test négatif et en cas de doute diagnostique, un scanner thoracique doit être réalisé. Enfin, le suivi médical à distance (y compris en postopératoire de chirurgie bariatrique) doit être favorisé. Ces informations sont vouées à évoluer rapidement.

Maladie coronaire facteur de risque de complications de l'infection à SARS-CoV-2: les données disponibles

Les maladies cardiovasculaires, en particulier la maladie coronaire, sont une comorbidité fréquemment présente chez les patients ayant une COVID-19 [13]. Dans une série de 191 patients de Wuhan (Chine), une comorbidité a été trouvée chez 30 % des patients (67 % des patients décédés) dont une maladie cardiovasculaire dans 8 % des cas (13 % des patients décédés) [13]. Dans une autre série de 138 patients hospitalisés pour une COVID-19, une comorbidité a été trouvée chez 46 % des patients (72 % des patients hospitalisés en réanimation), une maladie cardiovasculaire chez 15 % (25 % des patients en réanimation) [13]. Dans une série de 1099 patients atteints d'une COVID-19, 24 % avaient une comorbidité (58 % si intubation ou décès) et 2,5 % une maladie coronaire (9 % si intubation ou décès) [13]. Les maladies cardiovasculaires sont donc trouvées comme comorbidité dans les séries chinoises de patients atteints d'une COVID-19 avec une fréquence allant de 5 à 15 %, cette fréquence étant plus élevée dans les formes graves (intubés ou décédés).

Maladie cardiovasculaire facteur de risque de complications de la COVID-19: les incertitudes

Les causes de l'association entre les formes graves de COVID-19 et la maladie cardiovasculaire ne sont pas claire-

ment établies. L'âge et l'obésité étant des facteurs clairement identifiés de forme grave de COVID-19, l'augmentation de fréquence de maladie cardiovasculaire pourrait être une association et non pas une cause d'aggravation de la COVID-19. Les formes graves de COVID-19 s'accompagnent d'une augmentation de troponine, témoin d'une atteinte myocardique, et le choc cardiogénique est une complication potentielle [6]. Cependant, la vaste majorité des décès est liée à une insuffisance respiratoire et non à une origine cardiaque.

Enfin, la notion de maladie cardiovasculaire inclut des patients avec des profils différents allant du patient ayant un stent sur une artère coronaire, avec une fonction ventriculaire gauche normale, parfaitement stable au patient tritonculaire sévère à fonction ventriculaire gauche altérée. Aucune donnée, à l'heure actuelle, ne permet de distinguer les cas stables des formes plus sévères.

Insuffisance cardiaque et risque de COVID-19

Les insuffisants cardiaques sont considérés comme faisant partie des populations à risque dans le contexte de la COVID-19. Pourtant, à l'inverse d'autres maladies cardiovasculaires, l'évaluation du risque de COVID-19 chez les insuffisants cardiaques a été assez peu explorée à ce jour. Il est probable que cela soit lié aux difficultés d'identifier finement les sous-catégories d'insuffisance cardiaque, notamment selon les étiologies, ou encore la classification selon le niveau de fraction d'éjection ventriculaire gauche qui est une donnée souvent non disponible dans les cohortes observationnelles de patients COVID-19. Compte tenu de l'âge moyen de ces patients et de la présence de nombreuses comorbidités cardiovasculaires, il est pourtant fort probable qu'une proportion importante de ces patients soit des insuffisants cardiaques chroniques congestifs.

Il existe un rationnel physiopathologique soutenant cette augmentation du risque chez les insuffisants cardiaques ayant une COVID-19. D'une part, l'infection à SARS-CoV-2 pourrait provoquer une activation réactionnelle du système rénine-angiotensine-aldostérone, un phénomène délétère chez les patients insuffisants cardiaques. D'autre part, les formes sévères et critiques de la COVID-19 sont associées à une hypoxie profonde et une hyperréaction inflammatoire et cytokinique qui peuvent, ensemble, provoquer des dommages cardiaques. On note ainsi une élévation des marqueurs cardiaques, dont la troponine et le BNP, chez de nombreux patients ayant les formes les plus graves de COVID-19 [14]. La valeur pronostique de l'élévation du BNP en cas de COVID-19 a été suggérée mais n'est cependant pas clairement établie. Enfin, la COVID-19 peut se manifester par des atteintes myocardiques directes.

Il faut enfin noter l'effet collatéral de la COVID-19 chez les patients insuffisants cardiaques, qui correspond à une difficulté accrue à prendre en charge et à suivre ces patients fragiles en période de pandémie. Une réduction du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été notée durant la pandémie COVID-19 dans différents pays du monde [15].

Médicaments à visée préventive et risque de COVID-19

Selon l'ESC, il n'y a aucune preuve d'un risque associé à la poursuite de l'aspirine prescrite comme antiagrégant plaquettaire. Il est recommandé de continuer l'aspirine chez les patients ayant une indication de prévention secondaire, sauf en cas de complication hémorragique sévère ou de nécessité d'une procédure invasive non planifiée.

De même, il n'y a aucune preuve directe pour ou contre la poursuite des statines chez les patients atteints de COVID-19.

Le traitement par statines a été associé de façon variable à un pronostic plus favorable chez les patients ayant une grippe ou une pneumonie. Il existe des données préliminaires d'augmentation des enzymes hépatiques et des enzymes musculaires associées à la COVID-19 et il peut être prudent de suspendre temporairement les statines dans ce cas-là. La décision de poursuite des statines doit être individualisée en tenant compte de leur indication (prévention secondaire ou primaire) ainsi que des interactions médicamenteuses potentielles lors de la prescription d'antiviraux.

BIBLIOGRAPHIE

1. ESC-COVID-19-Guidance (accessible à <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>).
2. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020;cvaa097. [Epub ahead of print]
3. TADIC M, CUSPIDI C, MANCIA G *et al.* COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*, 2020; 158:104906.
4. PRANATA R, LIM MA, HUANG I *et al.* Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2020;21:1470320320926899.
5. Fiches de Réponses rapides de la HAS dans le cadre de la COVID-19 - HTA - Suivi des patients accessible à la rubrique hypertension artérielle: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3029210/fr/communiques-de-presse
6. KATULANDA P, DISSANAYAKE HA, RANATHUNGA I *et al.* Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia*, 2020;1-13. [Epub ahead of print].

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

7. BINDOM SM, LAZARTIGUES E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol*, 2009;302:193-202.
8. IACOBELLIS G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*, 2020;162:108125.
9. BORNSTEIN SR, RUBINO F, KHUNTI K *et al*. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;8:546-550.
10. LUZI L, RADAELLI MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol*, 2020;57:759-764.
11. CAUSSY C, PATTOU F, WALLET F *et al*. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020;S2213-8587(20)30160-1.
12. ANDERSEN CJ, MURPHY KE, FERNANDEZ ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*, 2016;7:66-75.
13. CLERKIN KJ, FRIED JA, RAIKHEKAR J *et al*. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2020;141:1648-1655.
14. GUO T, FAN Y, CHEN M *et al*. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020:e201017.
15. HALL M, VADUGANATHAN M, KHAN MS *et al*. Reductions in Heart Failure Hospitalizations During the COVID-19 Pandemic. *J Card Fail*, 2020. [Epub ahead of print].

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

Le portail de Performances Médicales
| www.performances-medicales.com |



Un accès à tous nos sites de spécialités à partir
d'une seule et même inscription.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Syndrome coronaire aigu et contamination par le SARS-CoV-2

RÉSUMÉ : Les mesures de confinement et d'urgence sanitaire (plan blanc), associées à une saturation des services de santé, ont été source d'effets collatéraux au 1^{er} rang desquels une absence ou un retard de prise en charge des urgences cardiovasculaires avec comme conséquence directe un accroissement des formes plus graves et de la morbi-mortalité en général.

L'infection au SARS-CoV-2 peut être responsable par elle-même d'une déstabilisation d'une pathologie cardiovasculaire préexistante mais aussi d'une atteinte propre décrite comme "*acute myocardial injury*" et regroupant plusieurs tableaux cliniques pouvant mimer une pathologie coronaire aiguë. Il apparaît de ce fait préférable de privilégier une attitude invasive conventionnelle plutôt qu'une attitude pharmaco-invasive (fibrinolyse suivie ou non d'une angioplastie primaire) prônée par certaines équipes en particulier chinoises.

Les conséquences à court et moyen terme sur cette population de patients traités tardivement sont difficiles à quantifier et surtout à tracer. C'est souligner l'importance de la tenue de registres institutionnels, tels France PCI, pour une analyse épidémiologique fine. L'organisation et le fonctionnement des structures hospitalières vont être profondément et durablement (définitivement ?) impactés par les mesures barrières imposées (test, circuit, distanciation, etc.).



P. COMMEAU
Polyclinique des Fleurs, OLLIOULES.

Dans le contexte de la pandémie de SARS-CoV-2, les atteintes cardiaques s'exprimant sous la forme d'un syndrome coronaire aigu (SCA) doivent être abordées sous deux angles :

>>> Le premier pourrait être qualifié comme étant celui des effets collatéraux.

Il s'est traduit de multiples façons :

- réorganisation des modalités de prise en charge des patients ayant un SCA avec notamment, en cas de nécessité de prise en charge urgente, justification à considérer le patient comme potentiellement atteint par le virus pour qu'il entre ainsi dans une filière spécifique destinée à limiter les risques de contamination ;
- changement de profil des patients pris en charge, plus souvent tardivement par rapport au début des symptômes ;

– et, de façon inhabituelle, avec une moindre incidence des SCA pris en charge par les SAMU et hôpitaux.

>>> L'autre angle est celui de situations cliniques s'apparentant à des SCA semblant directement imputables à l'infection par le SARS-CoV-2.

Si l'infection par le SARS-CoV-2 peut être responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë d'évolution parfois létale, elle peut aussi avoir, par divers mécanismes progressivement mis à jour, des implications cardiovasculaires (CV) majeures (**fig. 1**). L'intense réponse inflammatoire à l'attaque virale, paraissant inhabituelle et démesurée dans une infection de ce type, est probablement responsable d'une potentielle atteinte polyviscérale au sein de laquelle

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

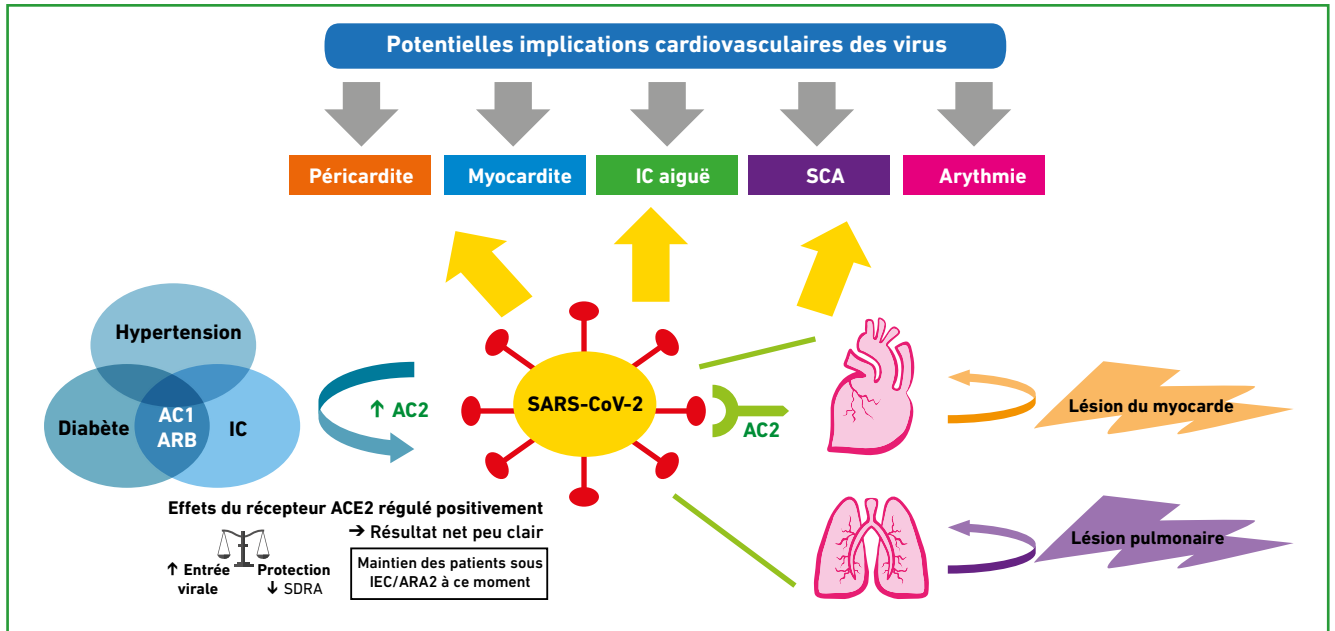


Fig. 1 : Effets cardiovasculaires du SARS-CoV-2.

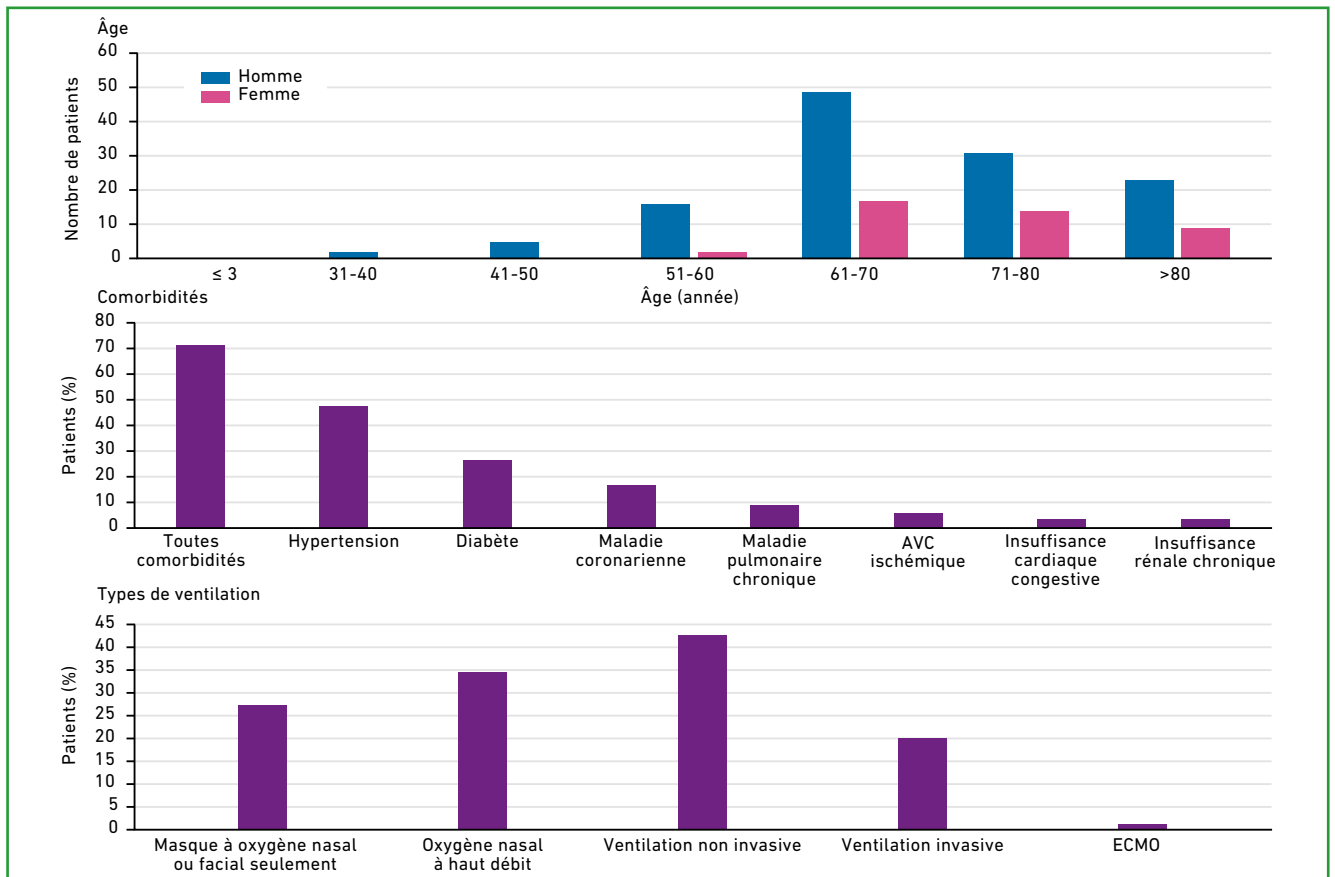


Fig. 2 : Caractéristiques cliniques des patients décédés de l'infection au SARS-CoV-2. D'après Jianfeng X et al. JAMA, 2020;3:e205619.

figure l'expression pulmonaire, la plus emblématique de l'infection. Il est possible qu'existe un facteur individuel, restant à déterminer, qui expliquerait la variabilité de la sévérité de l'infection.

Par ailleurs, il est admis que les comorbidités telles que l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité ou le diabète rendent plus vulnérables à une complication les patients ayant une maladie CV, d'autant plus qu'il s'agit d'hommes âgés, souvent sujets à une dysrégulation immunitaire (**fig. 2**). Une étude observationnelle portant sur près de 9000 patients, issus d'une base de données de 169 centres répartis sur 3 continents, confirme que la présence d'une maladie CV préalable est associée à un risque accru de décès à l'hôpital chez les patients admis pour infection à SARS-CoV-2 [1].

■ Changement de pratiques

La déclaration de l'état d'urgence sanitaire, à partir du 16 mars 2020, a modifié *de facto* l'organisation de l'activité de cardiologie interventionnelle, coronaire et structurelle. Les procédures électives

programmées de malades ayant des affections chroniques, plus ou moins stables, ont été le plus souvent reportées dans l'objectif d'éviter le risque de contamination du patient et du personnel, de préserver les ressources hospitalières avec redéploiement des unités d'USIC, d'USC, de SSPI en unités de réanimation et réaffectation du personnel médical et paramédical.

Les sociétés savantes et leur groupe de travail (GACI) ont rapidement édité des documents d'orientation permettant de distinguer procédures à maintenir et procédures à différer. Seules les procédures électives jugées indispensables, définies par un risque évolutif élevé en l'absence de réalisation et requérant un séjour hospitalier bref pouvaient être maintenues en tenant compte des disponibilités locales. Le registre France PCI en rend compte en ayant montré que, dès le début du confinement, il y a eu une baisse de 50 % des coronarographies et de 35 % des angioplasties hors urgences (données issues de 15 centres situés dans la moitié du pays la moins exposée au SARS-CoV-2).

Compte tenu des éléments sus-décrits, il était logique d'imaginer qu'il y aurait une nette majoration des urgences cardiológicas en associant le flux habituel des SCA, assez marqué en cette période de l'année, la déstabilisation des patients coronariens chroniques par l'affection au SARS-CoV-2 et, enfin, l'avènement d'une possible atteinte myocardique ("*acute myocardial injury*") décrite par les auteurs chinois) mimant un SCA, avec élévation des marqueurs enzymatiques mais sans obstruction coronaire ni atteinte contractile et d'évolution péjorative (**fig. 3**).

Ainsi, il apparaissait souhaitable de mettre à disposition de la population et des SAMU des plateaux techniques rapidement disponibles, adaptés avec une réorganisation inhabituelle, en établissant des filières non COVID pour les SCA "standard", des salles COVID + et COVID – dans les centres hospitaliers de 1^{re} ligne dans la lutte contre la pandémie, un personnel formé aux mesures de protection fortes consommatrices de moyens et de temps.

Or, les prévisions se sont trouvées inadéquates à l'évolution de la situation et

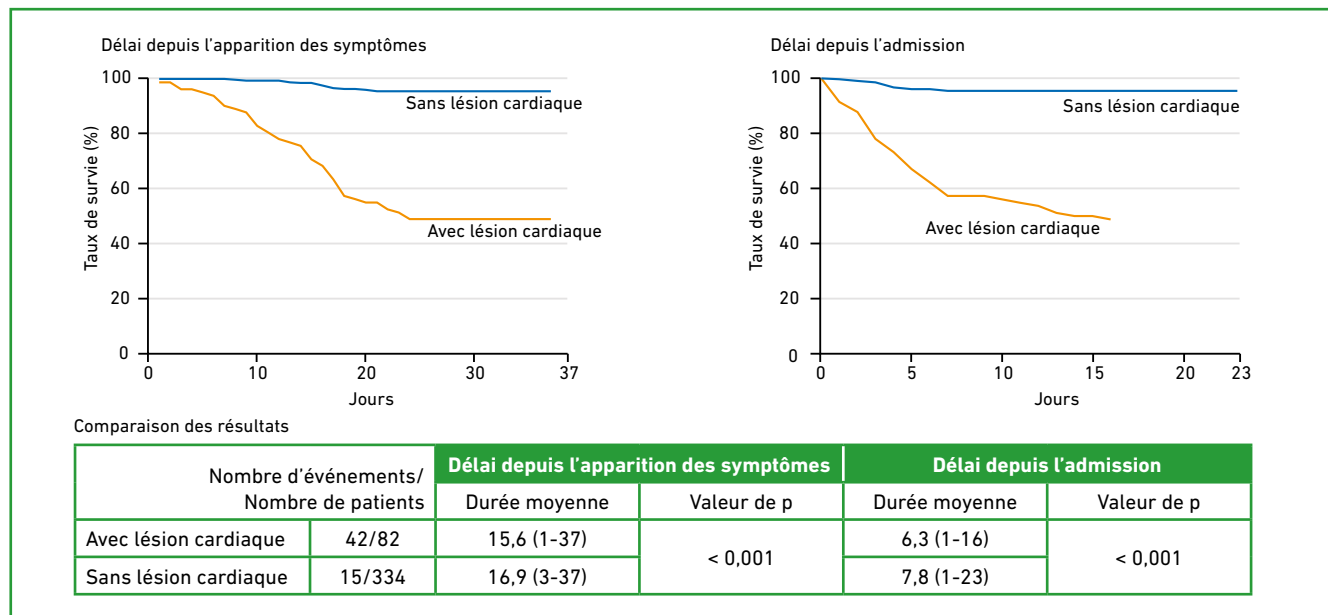


Fig. 3 : Différence de mortalité pendant l'hospitalisation entre les patients avec ou sans lésion cardiaque. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

l'organisation proposée par les agences régionales de santé (ARS) au début du confinement a volé en éclats. Toutes les structures hospitalières, à des degrés divers, ont été affectées par les procédures de prise en charge des patients COVID. Les circuits des urgences cardiologiques ont été mis à mal, chaque patient "naïf" arrivant en salle de cathétérisme devant être considéré comme COVID+ dans l'attente de tests PCR aux résultats hypothétiques.

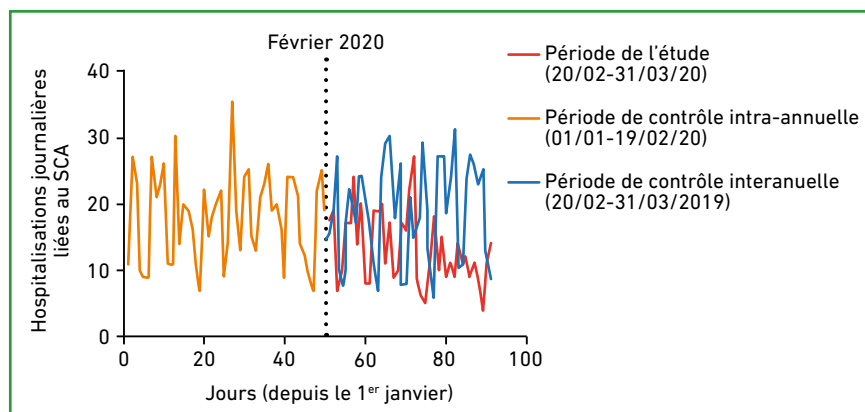


Fig. 4 : Hospitalisations journalières liées au SCA avant et après COVID en Italie du Nord.

Syndrome coronarien aigu ST+ de type I, lié à la maladie athéromateuse

De façon inattendue, et cela a été constamment constaté en Europe et en Amérique du Nord, le nombre d'admissions pour urgences cardiologiques a chuté de 30 à 60 % selon les régions pendant la période de confinement. Ainsi, parmi les données publiées relatives à l'Italie du Nord, il a été rapporté une diminution significative des urgences par rapport à la même période de 2019 et par rapport à la période pré-COVID de 2020 (fig. 4). En France, le registre France PCI a objectivé

une baisse de 25 % des SCA ST+ dans le mois suivant le début du confinement [2]. On ne peut imaginer cependant que les SCA aient disparu sous un potentiel effet bénéfique du confinement et/ou de l'infection virale. Certes, il est possible que le confinement, en diminuant l'activité physique et le stress professionnel, en favorisant une meilleure observance médicamenteuse ou bien un cycle nyctéméral de meilleure qualité, en diminuant le tabagisme mal toléré dans les espaces confinés, voire le taux de micro-particules ambiant, ait contribué à une

tendance favorable. Mais d'autres hypothèses moins optimistes sont avancées :

>>> La crainte des patients de contracter l'infection à l'hôpital, de ne pas recevoir le traitement optimal, de déranger ou de recourir à des services d'urgence réputés débordés et surchargés par l'épidémie pourrait être une explication. Ainsi, il est possible que certains patients aient minimisé ou ignoré leurs symptômes, et ce d'autant que le message politique brouillait la perception de la population en l'exhortant à rester confinée, à

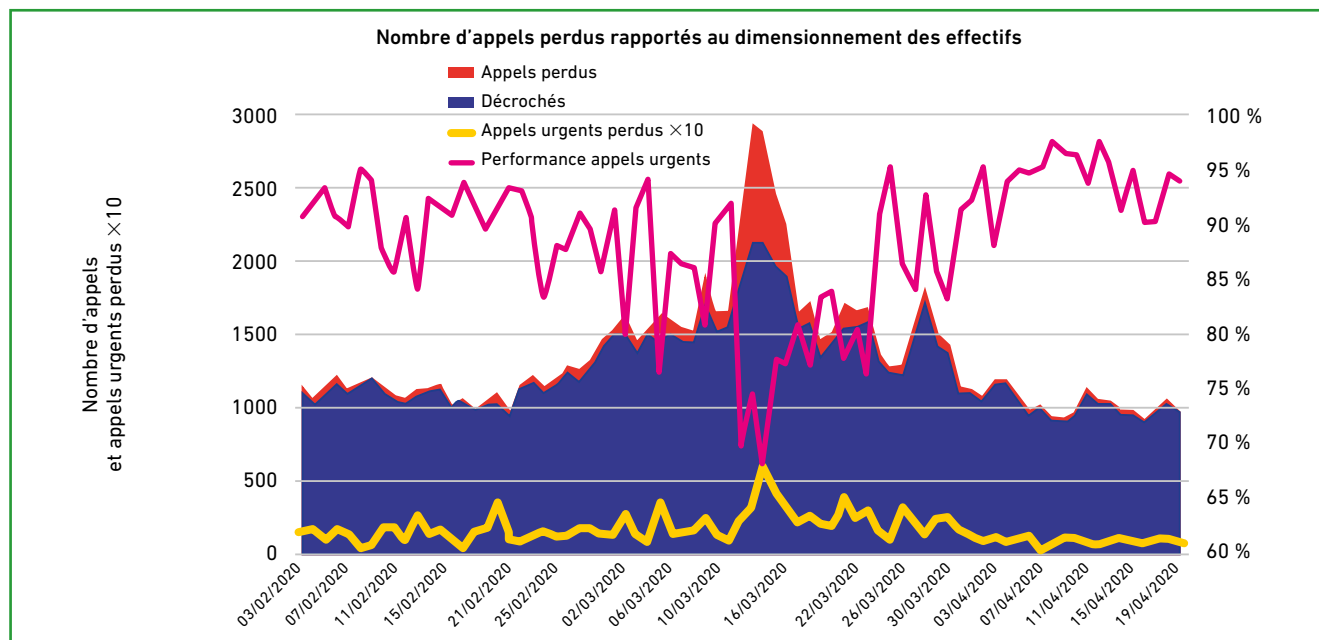


Fig. 5 : Étude SAMU 83.

ne pas rejoindre les services d'urgence ni les cabinets de médecins. Loin de blâmer ce message initial visant à limiter la surcharge des services, on peut regretter que le travail mené au cours des 20 dernières années pour encourager les patients à appeler le 15 lorsqu'ils ont des symptômes ait été anéanti en 1 mois (mais espérons-le transitoirement...). Beaucoup ont été découragés par les délais d'attente à l'appel du 15 et l'impossibilité de joindre des circuits alternatifs (cardiologue de ville, SOS médecins, médecins traitants...). Une étude locale (SAMU 83) a confirmé qu'il y a eu un nombre important d'appels perdus lors des jours de surcharge alors même que les équipes avaient été renforcées (**fig. 5**).

>>> Par ailleurs, lorsque le contact était établi et que le transfert devait être engagé, les incertitudes diagnostiques, l'éloignement de centres urbains, la recherche obsessionnelle du diagnostic de COVID par un scanner et la préparation des salles de cathétérisme à l'arrivée d'un patient potentiellement infecté ont contribué à retarder la revascularisation.

Bien qu'il soit actuellement difficile de le confirmer, il semble que les patients pris en charge pendant cette période se soient présentés avec des tableaux cliniques plus graves, en rapport avec le retard de prise en charge. L'étude comparative de registres institutionnels (tels France PCI en France ou SCAAR en Suède) permettra de confirmer ou d'infirmer cette impression. Une publication italienne rapporte, dans les 4 provinces de Lombardie, une augmentation significative (près de 30 %) des arrêts cardiaques à domicile [3]. Dans la province de Lodi, il s'agit d'un triplement, dans celle de Cremona, d'un doublement. À Paris et en Ile-de-France, une étude est menée et des résultats similaires semblent se faire jour. Néanmoins, il est actuellement difficile de faire la part entre les patients décédés brutalement d'un accident CV et ceux décédés d'une complication aiguë de l'infection au SARS-CoV-2, faute d'autopsies voire de tests. Cette surmor-

talité pré-hospitalière serait toutefois due dans 30 % des cas à une origine ischémique. À New York, les mêmes valeurs ont été avancées. On y estime que jusqu'à 1/3 des morts subites à domicile pourrait être dû à des atteintes cardiaques aiguës chez les patients non COVID, en plus des maladies cardiaques aiguës réellement déclenchées par la COVID.

Par ailleurs, grâce aux publications de cas cliniques rapidement acceptés dans les revues médicales de premier ordre, mais aussi aux groupes constitués sur WhatsApp ou Twitter, il a pu être rapporté une fréquence accrue de SCA avec des complications mécaniques telles que les CIV, rupture pariétale, rupture de cordage, anévrisme myocardique avec thrombus mural et accident embolique source d'ischémie de membre avec amputation, choc cardiogénique nécessitant une assistance circulatoire. Toutes ces situations, qui étaient devenues extrêmement rares, sont corrélées à des retards de prise en charge dont les causes sont énumérées plus haut et accentuent la tension hospitalière par la nécessité de traitements plus intensifs. L'importance de cette conséquence indirecte possible de la pandémie sera mieux quantifiée prochainement, tous les cas étant collectés aux États-Unis par Cindy L. Grines, présidente de la SCAI. De telles constatations ont également été faites en Italie [4], en Espagne mais aussi en France.

Ainsi, l'idée que la mortalité spécifiquement due au SARS-CoV-2 ne représente qu'une fraction du pic des décès gagne du terrain et une origine CV à de nombreux décès est de plus en plus privilégiée, en faisant un effet collatéral de la pandémie. Une analyse récente des données fédérales par la Yale School of Public Health pour le *Washington Post* a révélé qu'au cours des premières semaines de la pandémie, les États-Unis ont signalé 15 400 décès supplémentaires, soit 2 fois plus que ce qui était officiellement attribué à la COVID-19. De Filippo suggère dans le *New England Journal of Medicine* les mêmes éléments [5].

Outre cet accroissement immédiat de la mortalité non directement liée à la COVID-19, on peut envisager qu'il y aura une "vague" retardée d'insuffisance cardiaque et un besoin accru de défibrillateurs implantables, de même que des patients qui finiront par décéder de complications tardives (défaillance cardiaque réfractaire, troubles du rythme ventriculaire graves, etc.).

"Syndrome coronaire" du SARS-CoV-2

L'effet du SARS-CoV-2 sur le cœur est indéniable et multifocal. Les publications initiales révèlent les différents mécanismes d'action potentiels médiés par le virus lui-même, par les phénomènes inflammatoires, par l'hypoxie, par la stimulation sympathique responsable de spasme, par effet prothrombotique ou par le biais de lésions endothéliales. Le récepteur cellulaire ACE2 jouerait un rôle central dans cette atteinte (**fig. 6 et 7**).

Dans ce chapitre, il faut distinguer 2 groupes de patients : des patients coronariens dont la situation est aggravée par l'infection virale et des patients indemnes d'atteinte CV préexistante qui vont développer une atteinte cardiaque propre au SARS-CoV-2, atteinte ayant l'aspect d'un SCA.

>>> Dans le 1^{er} groupe, les constatations cliniques et angiographiques sont les mêmes que pour un patient usuel. Lorsqu'il arrive en salle de cathétérisme, le statut COVID du patient n'est la plupart du temps pas connu et il doit donc être considéré, jusqu'à preuve du contraire, comme infecté par le virus : toutes les mesures de protection de la filière de soins doivent donc être mises en œuvre pour la protéger. Une des conséquences du souhait de limiter les risques de contamination lors de la prise en charge d'un SCA ST+ est que seule la lésion cible devrait être traitée afin de diminuer la durée de la procédure.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

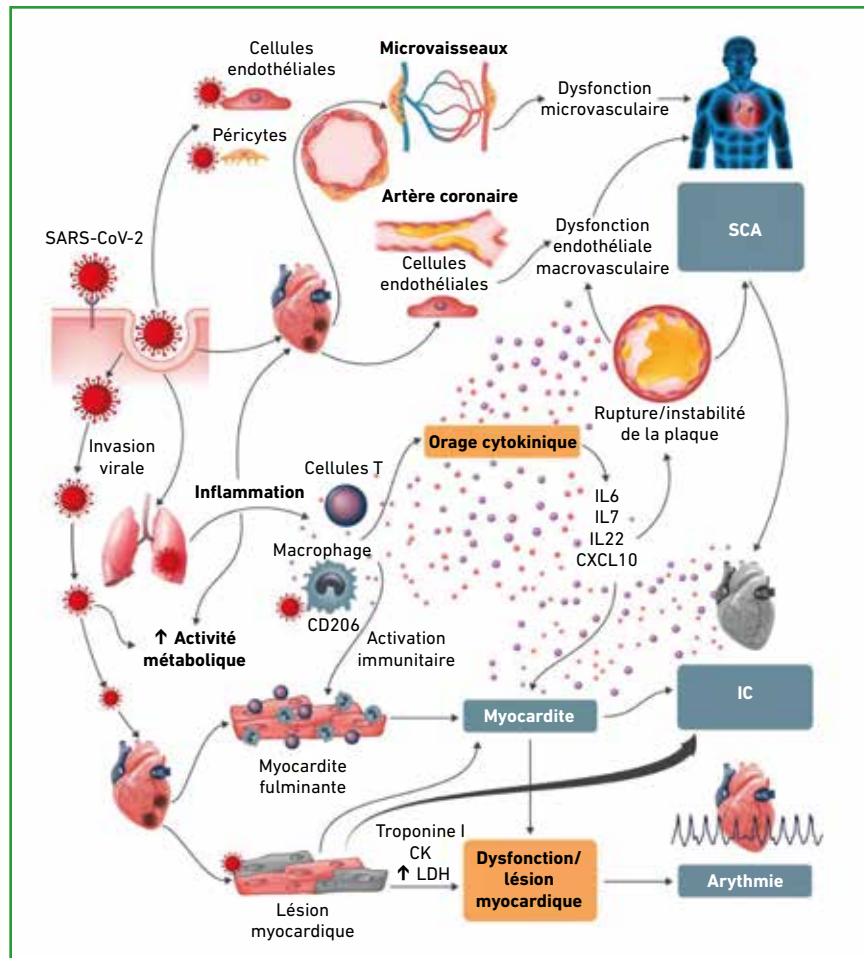


Fig. 6 : Mécanismes des effets du virus sur le cœur.

Le traitement des autres lésions est conseillé en différé et non au cours de la même hospitalisation. La durée de celle-ci doit être raccourcie au maximum. Le traitement antiagrégant plaquettaire double garde sa place selon les recommandations usuelles. Des observations ont toutefois été rapportées de survenue de thromboses aiguës itératives en post-procédure malgré un résultat angiographique optimal et un traitement antiagrégant plaquettaire adapté (ticagrelor + aspirine). Il est possible que l'activité procoagulante constatée dans cette affection (qui peut être à l'origine de coagulation intravasculaire disséminée) soit responsable de cette complication péjorative. Dans un des cas rapportés dans la littérature, le diagnostic a été fortuit en l'absence de test PCR+ et de symptômes cliniques évocateurs, lors de la réalisation d'un scanner thoracique. Pour certains auteurs, il serait donc envisageable d'utiliser une triple thérapie courte pour pallier ce risque, sachant par ailleurs que le traitement anticoagulant (HBPM) est conseillé par beaucoup dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2 au stade de l'orage inflammatoire.

>>> Dans le second groupe, bien que le tableau clinique et électrocardiographique soit évocateur avec des signes

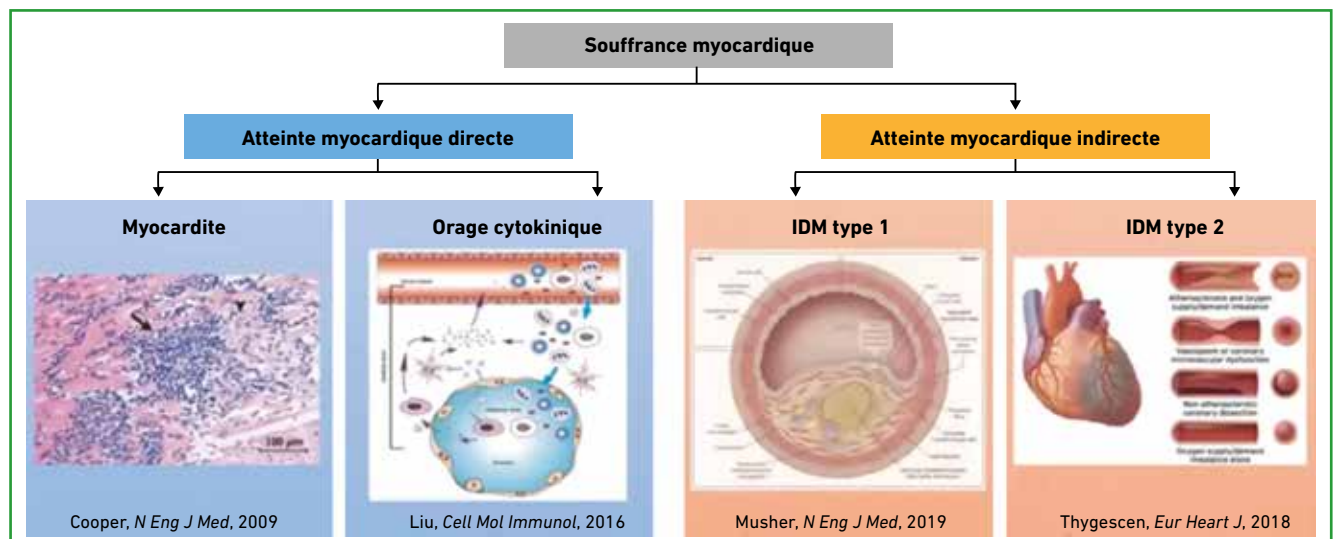


Fig. 7 : Mécanisme de la souffrance myocardique au cours de l'infection à SARS-CoV-2 ?

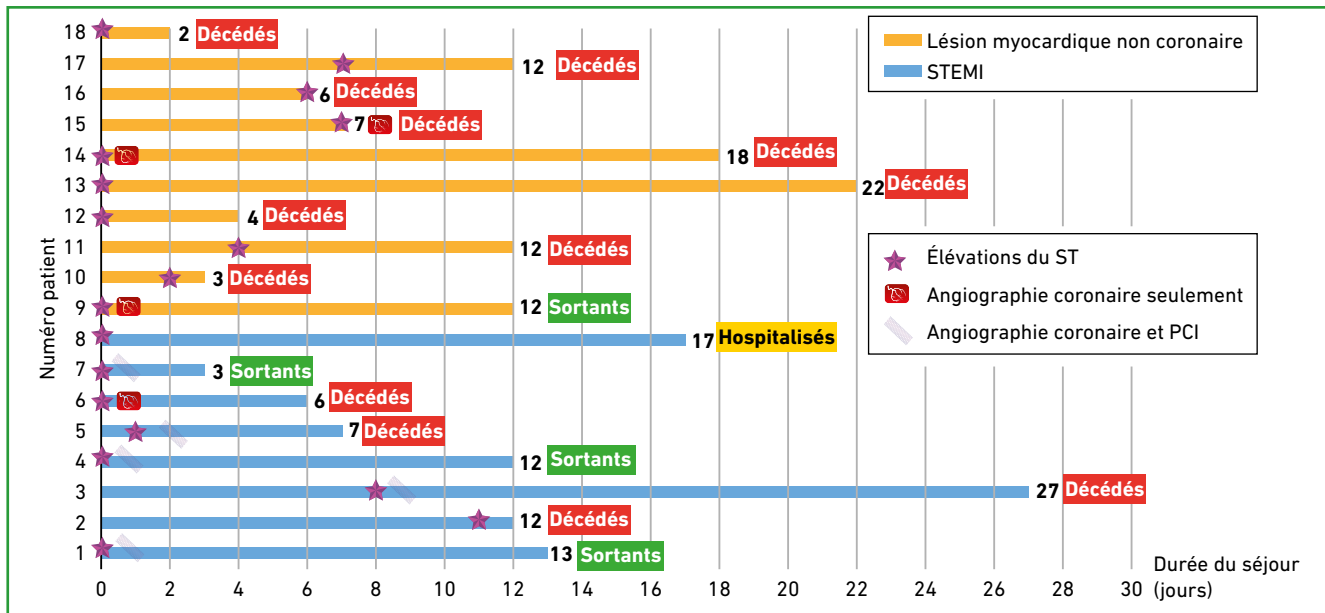


Fig. 8 : Moment de l'élévation du segment ST, durée du séjour et résultat. D'après [6].

de localisation topographique, il n'y a pas de lésion coronaire obstructive. Il ne s'agit pas d'infarctus du myocarde de type 1 mais plutôt d'un MINOCA ou infarctus du myocarde sans lésion coronaire obstructive. L'atteinte ventriculaire est soit absente, soit réduite de façon globale (modérée ou sévère) ou de façon segmentaire. Dans certains cas, il est difficile d'éliminer une myocardite

en l'absence de preuve histologique, mais la littérature fait état de peu de cas.

Deux publications de séries de cas ont souligné la difficulté diagnostique pour ces patients du 2^e groupe [6, 7]. Dans les 2 publications, le tableau initial ne préjugait pas des constatations angiographiques. Les ECG publiés confirmaient l'impossibilité de trancher avant

la réalisation de la coronarographie, hormis dans les cas où l'échographie cardiaque était normale. En revanche, dans les 2 sous-groupes, avec atteinte ou sans atteinte obstructive, le pronostic était sombre, et plus encore dans le groupe sans atteinte obstructive (fig. 8), et corrélé à l'élévation des marqueurs biologiques (troponine et D-dimères, essentiellement) (fig. 9 et 10).

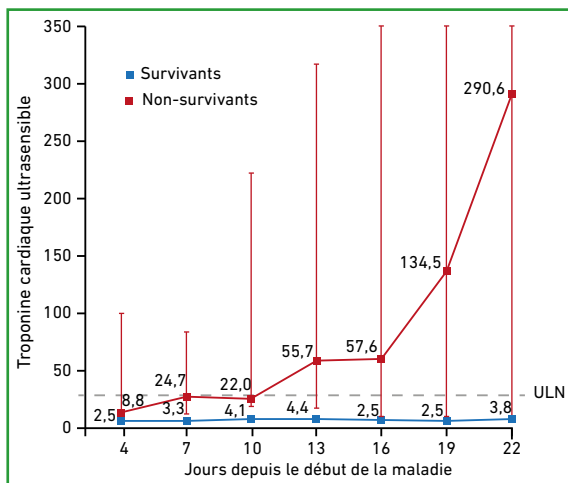


Fig. 9 : Variations temporelles dans les concentrations de troponine I cardiaque ultrasensible depuis le début de la maladie chez les patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2. Les différences entre patients survivants et non survivants étaient significatives sur tous les points montrés. ULN désigne la limite supérieure de la normale.

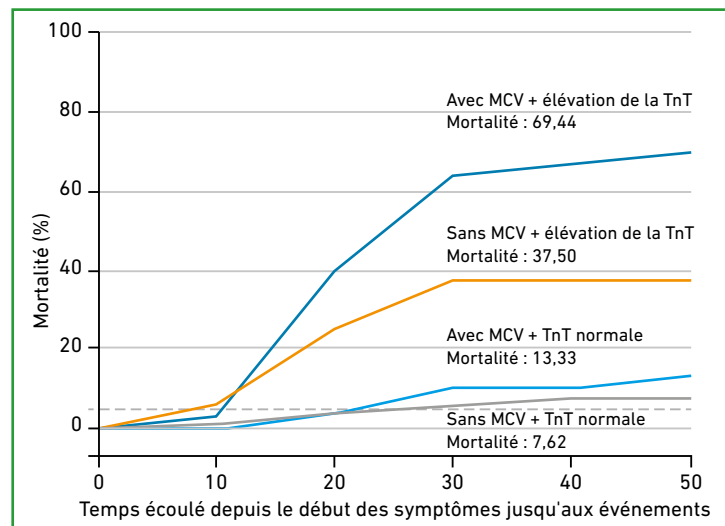


Fig. 10 : Différences de mortalité en fonction des événements rapportés. D'après Guo T et al. JAMA Cardiol. Published online March 27, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017. TnT: troponine T.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Syndrome coronarien aigu non ST+ et angor instable

Même chez les patients ayant un SCA sans sus-décalage du segment ST ou un angor instable, le diagnostic différentiel est difficile à établir compte tenu de la fréquente élévation de la troponine chez les patients COVID + et ce sans qu'il y ait toujours une atteinte myocardique patente. Il est donc préconisé dans la plupart des cas d'avoir une attitude médicale conservatrice, le temps de connaître le statut COVID du patient. En se basant sur la stratification du risque GRACE, seuls les patients à haut risque doivent être pris en charge de manière invasive. Il est préférable pour les patients à bas risque d'opter pour une procédure différée, au mieux quand le patient sera considéré comme guéri de son infection au SARS-CoV-2 s'il était infecté.

Options thérapeutiques des SCA pendant la crise COVID

Les éléments décrits ci-dessus ont perturbé la prise en charge des patients suspects de SCA ST+. Ainsi, il n'est pas toujours possible d'adopter une attitude conforme aux recommandations des sociétés savantes prônant une stratégie invasive de reperfusion chez les patients ayant des symptômes d'ischémie d'une durée inférieure à 12 heures et une élévation persistante du segment ST dans au moins 2 dérivation ECG contiguës. Des stratégies de reperfusion par fibrinolyse intraveineuse ont été conseillées dans plusieurs publications initiales (exemples de l'arbre décisionnel chinois [fig. 11], espagnol [fig. 12] et européen [fig. 13]) lorsque le retard au 1^{er} contact médical, les délais accrus de transfert, les retards apportés par la préparation des salles de cathétérisme et du personnel soignant rendaient illusoire et improbable une prise en charge par angioplastie primaire dans les délais recommandés. Le dépistage du statut COVID du patient pouvant allonger le délai de mise en pratique d'une stratégie de reperfusion par

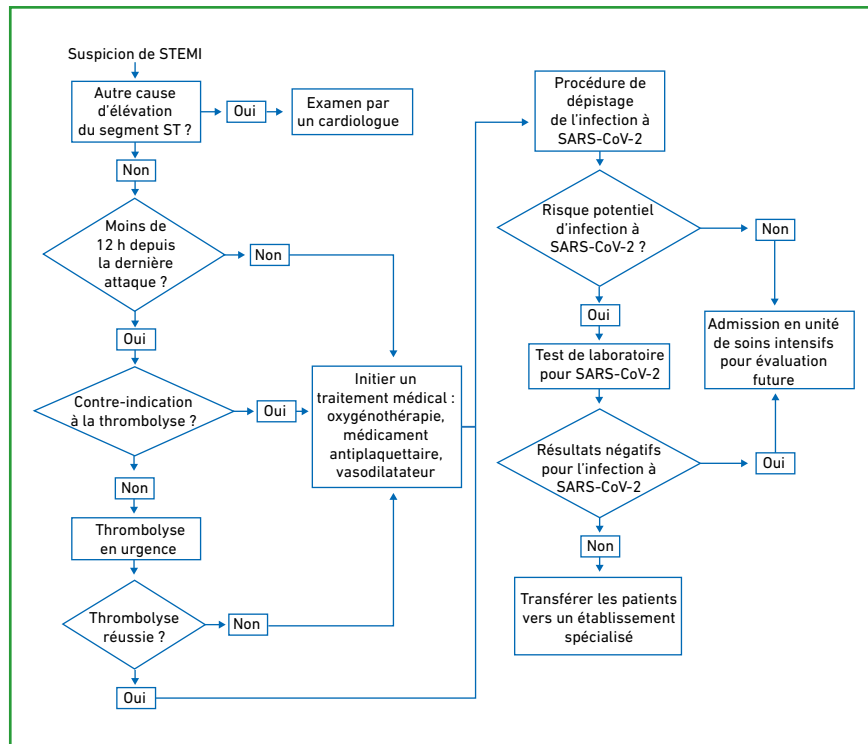


Fig. 11 : Arbre décisionnel de Pékin. D'après Zhi-Cheng Jing et al. *Eur Heart J*, ehaa258, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa258>

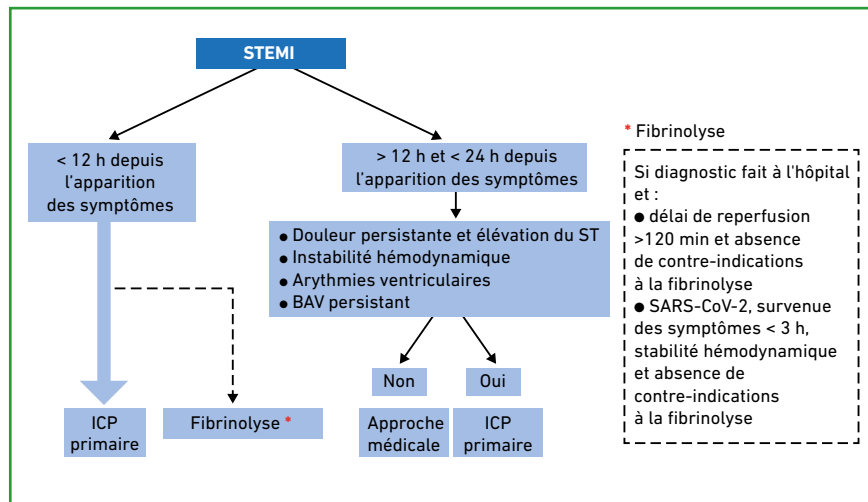


Fig. 12 : Arbre décisionnel espagnol.

angioplastie primaire, il a été proposé de considérer tout patient "naïf" ayant un tableau de SCA ST+ comme étant aussi COVID+, jusqu'à preuve du contraire, les tests ultrarapides étant la plupart du temps non disponibles dans la grande majorité des centres.

Certaines équipes considéraient même que, dans ce contexte, une attitude thérapeutique issue de l'étude STREAM, stratégie pharmaco-invasive couplant une thérapie fibrinolytique très rapide à une angioplastie coronaire, était à privilégier [8].

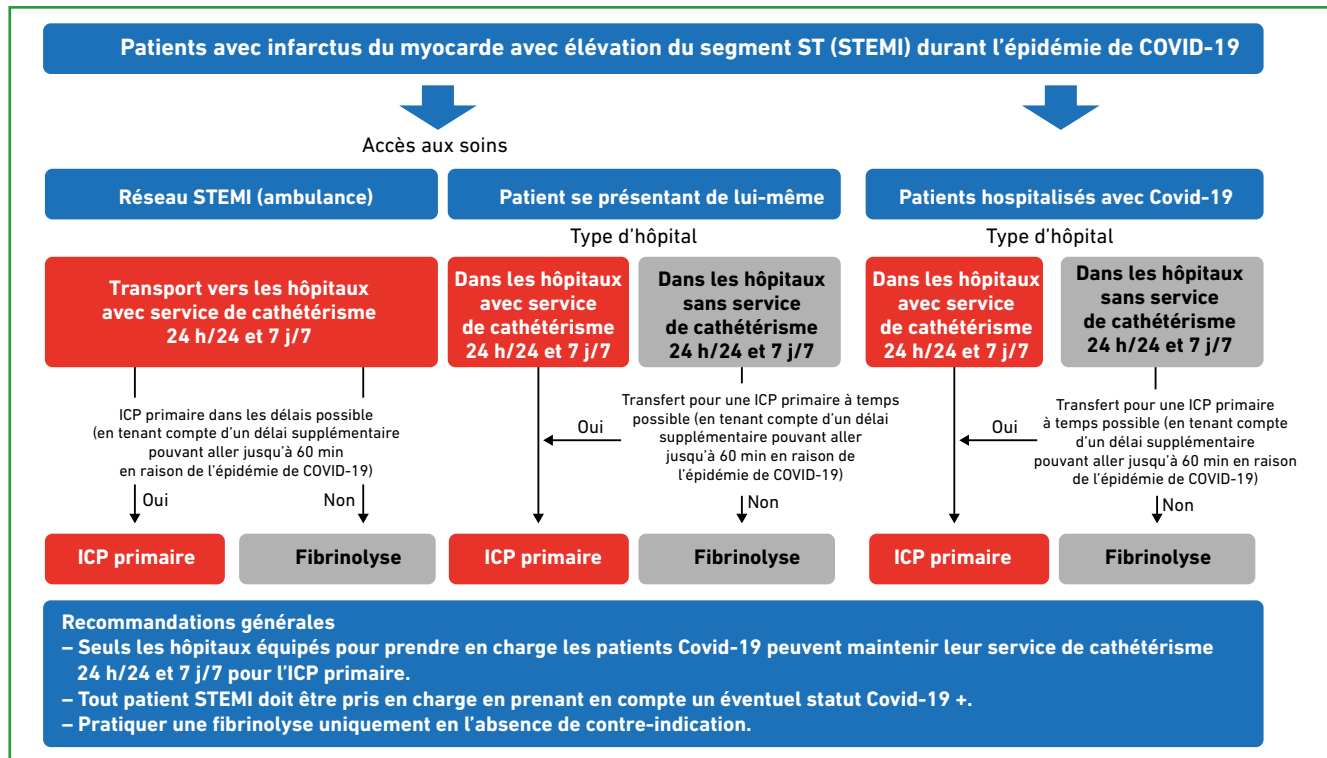


Fig. 13 : Arbre décisionnel EAPCI-ESC. ICP : angioplastie.

Cette attitude a été très commentée et débattue. Les deux avantages potentiels les plus convaincants en faveur de la fibrinolyse dans la prise en charge du SCA ST+ à l'ère COVID-19 sont la réduction de l'exposition du personnel et des ressources sanitaires et la suppression des retards de reperfusion. Pour beaucoup, la réponse adaptée serait plutôt, d'une part, d'installer et équiper la salle de cathétérisme suivant les prérequis établis par les sociétés savantes et groupes de travail en amont et, d'autre part, d'entraîner le personnel à l'équipement de protection. Par ailleurs, les retards de reperfusion sont plutôt observés entre l'apparition des symptômes et le diagnostic (qui défavorise déjà la fibrinolyse) et non pas entre le diagnostic et la reperfusion par angioplastie rendant de fait non souhaitable une attitude de recours préférentiel à la fibrinolyse [9]. De nombreux essais cliniques depuis des décennies ont clairement démontré une infériorité de la fibrinolyse par rapport à l'angioplastie primaire, en particulier lorsque les

délais de traitement sont plus importants. Enfin, l'hypothèse soulevée par certains que l'utilisation de fibrinolytiques pourrait traiter d'éventuels microthrombi secondaires à l'activité procoagulante de la COVID reste à prouver.

Ainsi, la fibrinolyse ne devrait être considérée qu'au cas par cas, en fonction des conditions locales (par exemple, l'absence d'un centre de cardiologie interventionnelle disponible dans les délais adaptés) et après une discussion argumentée, pour éviter l'emploi d'un traitement potentiellement dangereux si le diagnostic de SCA par lésion athéromateuse occlusive est erroné dans le contexte de l'infection au SARS-CoV-2 (myocardite, péricardite, etc.). Par ailleurs, la fréquence accrue de complications mécaniques du SCA rendrait encore potentiellement plus risqué ce traitement.

Enfin, il faut rappeler que ce débat visant à reconsidérer la place de la fibrinolyse n'a de sens que dans les régions fortement

atteintes par l'épidémie. Les centres de l'ouest de la France n'ont pas eu à s'interroger sur un changement de pratique. En ce qui concerne le SCA ST-, l'unanimité s'est faite autour d'une attitude conservatrice médicale guidée par la stratification du risque selon le score GRACE. Seuls les patients à haut risque ou à la symptomatologie très instable doivent être considérés comme nécessitant une stratégie invasive qui doit rester centrée sur la lésion cible, les lésions non coupables devant être traitées en différé (exemple de l'arbre décisionnel chinois [fig. 14]).

Conclusion

La pandémie de virus SARS-CoV-2 a eu des conséquences importantes sur l'organisation des salles de cathétérisme et sur leur activité. Les mesures prises pour faire face à cette pandémie, aussi imprévisible que foudroyante, ont bouleversé les conditions de prise en charge des patients ayant des affections CV aiguës.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

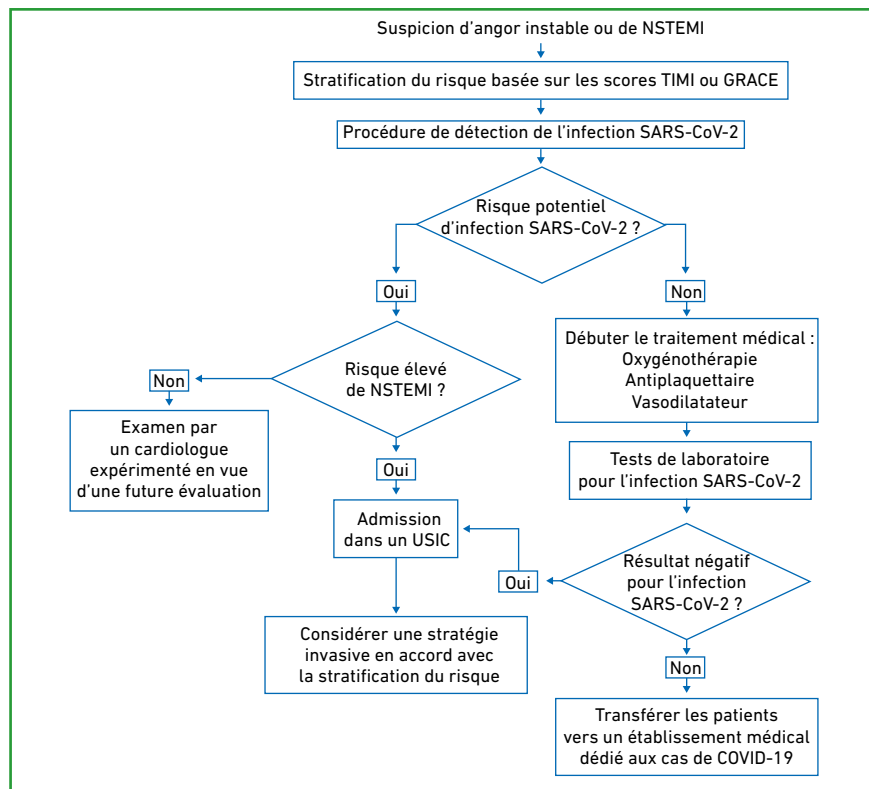


Fig. 14 : Arbre décisionnel UNSTEMI (Pékin).

Il ne fait pas de doute que le groupe de patients nécessitant une intervention de revascularisation urgente en a subi certaines conséquences. Cette prise en charge a été rendue encore plus difficile et aléatoire du fait de la réticence des patients vis-à-vis de l'offre de soins. Tout a conduit à une prise en charge retardée, voire absente. D'un autre côté, cette prise en charge a été rendue complexe du fait de la diversité des diagnostics différentiels des sus-décalages du segment ST dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2 : réels SCA, myocardites, myocardiopathies spécifiques, etc. Il est important d'établir dans le réseau régional de santé une stratégie cohérente de prise en charge en privilégiant les standards de revascularisation habituels avec des circuits bien codifiés et un personnel entraîné aux mesures de protection.

Toutes ces mesures doivent aller de pair avec une information claire à la population, concourant à la réduction

des retards constatés. Les mesures thérapeutiques que l'on peut considérer comme dégradées, à savoir la fibrinolyse, doivent être proposées après un consensus collégial (SAMU, centre receveur) lorsqu'il apparaît difficile de respecter les critères usuels de reperfusion.

Il faut apprendre de cette situation hors normes afin de se préparer à une potentielle cohabitation avec le virus pendant encore une durée prolongée et organiser les soins de notre spécialité, de la consultation à la prise en charge des SCA, dans cette perspective.

BIBLIOGRAPHIE

- MEHRA MR, DESAI SS, KUY S, HENRY TD *et al.* Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19. *N Engl J Med*, 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2007621. [Epub ahead of print]
- RANGÉ G, HAKIM R, MOTREFF P. Where have the STEMIs gone during COVID-19 lockdown? *Eur Heart J Qual Care Clin*

Outcomes, 2020 Apr 29. pii: qcaa034. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa034. [Epub ahead of print]

- BALDI E, SECHI GM, MARE C *et al.* Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the COVID-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*, 2020 Apr 29. doi: 10.1056/NEJMc2010418. [Epub ahead of print]
- MORONI F, GRAMEGNA M, AJELLO S *et al.* Collateral damage: medical care avoidance behavior among patients with acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *JACC: Case Reports*, April 2020. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.010. [Epub ahead of print]
- DE FILIPPO O, D'ASCENZO F, ANGELINI F *et al.* Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during COVID-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*, 2020 Apr 28. doi: 10.1056/NEJMc2009166. [Epub ahead of print]
- BANGALORE S, SHARMA A, SLOTWINER A *et al.* ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19 – A Case Series. *N Engl J Med*, 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009020. [Epub ahead of print]
- STEFANINI GG, MONTORFANO M, TRABATTONI D *et al.* ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*, 2020 Apr 30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525. [Epub ahead of print]
- BAINEY KR, BATES ER, ARMSTRONG PW. STEMI Care and COVID-19: The Value Proposition of Pharmacoinvasive Therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020, Apr 27. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006834. [Epub ahead of print]
- KIRTANE AJ, BANGALORE S. Why Fibrinolytic Therapy for STEMI in The COVID-19 Pandemic is Not Your New Best Friend. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020, Apr 27. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006885 [Epub ahead of print]
- ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic update 21 Apr 2020.

POUR EN SAVOIR PLUS

CHIEFFO A, STEFANINI GG, PRICE S *et al.* EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J*, 2020;41:1839-1851.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ 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

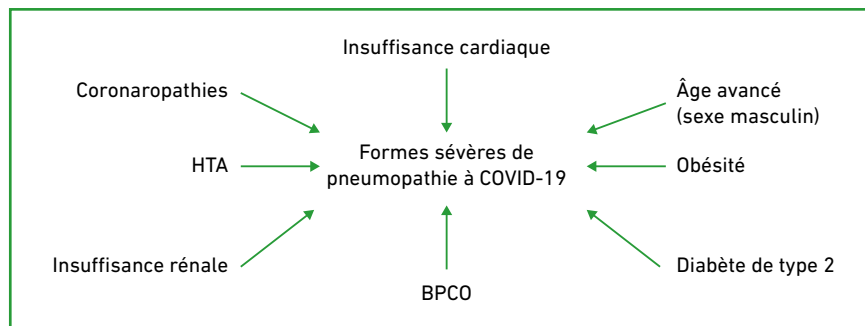


Fig. 1 : Facteurs pronostiques de formes sévères d'infection à la COVID-19.

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.

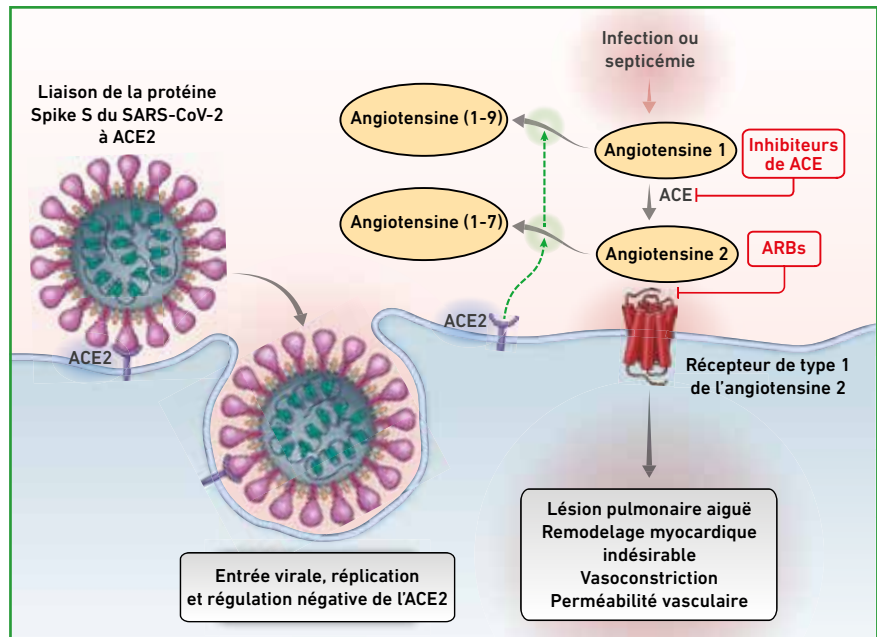


Fig. 2 : Mécanisme d'action cellulaire direct du SARS-CoV-2 et interactions potentielles avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine [13].

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.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Arrêt cardio-respiratoire en période d'épidémie de COVID-19 : l'expérience francilienne

RÉSUMÉ : La mortalité directe causée par la COVID-19 est recensée méticuleusement par les autorités sanitaires. Pour autant, il est intéressant d'évaluer l'effet indirect du virus à l'échelle d'une population confinée dont les modes de vie et les systèmes de santé – hospitalier et préhospitalier – ont été modifiés.

Nous partageons ici l'expérience francilienne en utilisant les données du registre des arrêts cardiaques extrahospitaliers du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS). Les chiffres illustrent les effets collatéraux associés à cette pandémie.



**D. PERROT^{1,2}, N. KARAM^{1,3}, D. JOST^{2,4},
W. BOUGOUIN², X. JOUVEN^{1,3},
E. MARIJON^{1,3}**

¹ Université de Paris, PARCC, Inserm, PARIS.

² Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS), PARIS.

³ Hôpital européen Georges Pompidou, PARIS.

⁴ Brigade des Sapeurs-Pompiers de PARIS.

Le nouveau coronavirus, syndrome de détresse respiratoire aiguë coronavirus 2 (SARS-CoV-2), à l'origine de la COVID-19, a été déclaré pandémie mondiale par l'OMS le 11 mars 2020.

À ce jour, plus de 5 millions de cas d'infection ont été rapportés, causant plus de 350 000 décès, ces chiffres augmentant de façon exponentielle en phase initiale de la pandémie [1].

Au-delà de la mortalité directe liée à la COVID-19, les préoccupations sont croissantes concernant les conséquences de la pandémie sur la société et le système de santé en général [2]. La COVID-19 a provoqué des défis sans précédent pour la communauté médicale de ville, pré-hospitalière et hospitalière.

Par ailleurs, le confinement imposé, la peur d'être contaminé lors d'un séjour hospitalier ont très probablement modifié les réactions de la population. En ce sens, l'arrêt cardiaque extrahospitalier est un critère d'évaluation particulièrement intéressant à étudier.

Augmentation du nombre d'arrêts cardiaques et de la mortalité associée pendant la pandémie

En mai 2020, une étude publiée a fait part d'une augmentation massive du nombre d'arrêts cardiaques extrahospitaliers (+ 58 %) en Lombardie (Italie), une région particulièrement touchée par le virus avec un système de santé dépassé (registre Lombardia CARE) [3]. Les nouveaux cas rapportés de COVID-19 par le Dipartimento della Protezione Civile (Italie) ont été mis en relation avec ces données régionales (**fig. 1**), montrant une corrélation entre l'évolution des cas de mort subite extrahospitalière et des cas de COVID-19. Les auteurs plaident la causalité en annonçant que près de 80 % du surplus d'arrêts cardiaques sont liés à la COVID-19

Concernant Paris, touché un peu après l'Italie et de façon un peu moins forte, nous avons analysé les données du registre francilien du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) [4, 5]. Ce registre

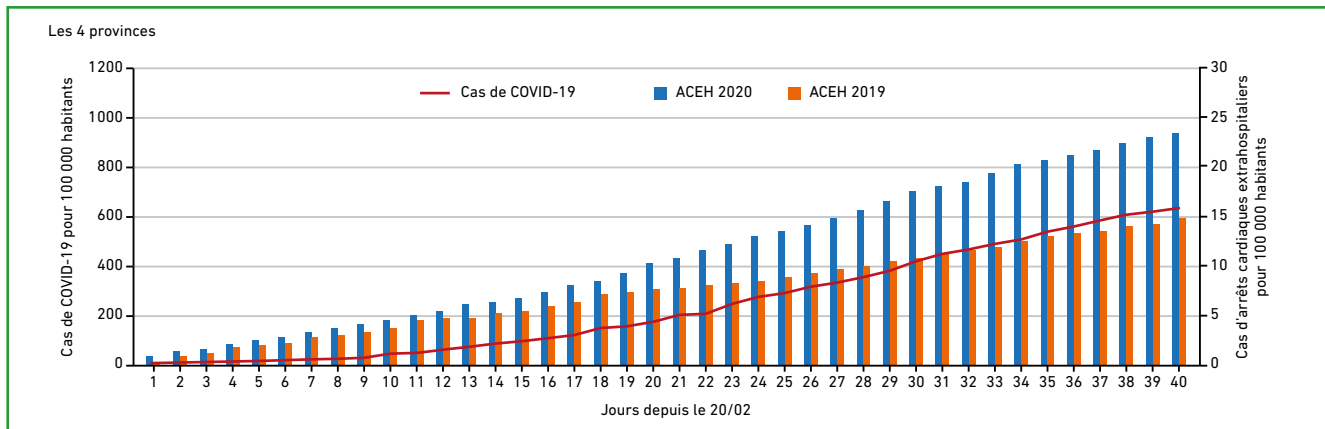


Fig. 1 : Incidence cumulée de COVID-19 et de cas d'arrêts cardiaques extrahospitaliers (ACEH) des 4 provinces de Lombardie, durant les 40 jours suivant le 20 février 2020. D'après [3].

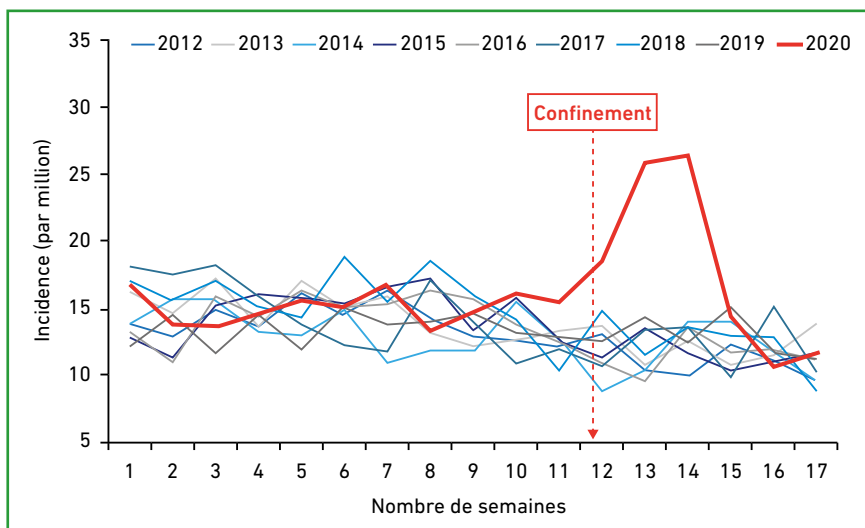


Fig. 2 : Incidence brute des cas d'arrêts cardiaques extrahospitaliers des 4 départements de la petite couronne (Paris, Hauts-de-Seine, Seine-Saint-Denis, Val-de-Marne) par semaine, en comparant chaque année depuis 2011. D'après [3].

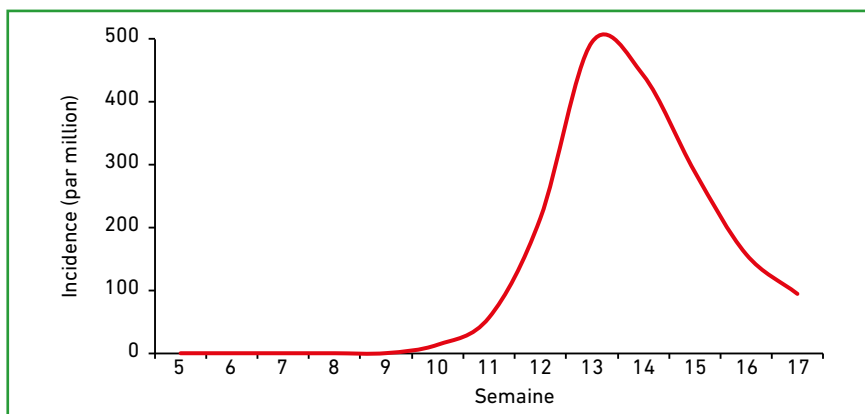


Fig. 3 : Incidence des hospitalisations (médecine et réanimation) liées à la COVID-19 dans les 4 départements franciliens.

collecte de façon exhaustive tous les cas d'arrêts cardiaques extrahospitaliers depuis le 15 mai 2011 grâce à la collaboration des premiers secours (Brigade des Sapeurs-Pompiers/BSPP et Service d'Aide Médicale Urgente) et de l'Institut médico-légal dans les 4 départements franciliens (75, 92, 93, 94). La collecte se fait quasiment en temps réel. Pendant la période de confinement (depuis le 17 mars, 12:00), nous avons observé une augmentation très marquée (doublée), mais transitoire, du nombre d'arrêts cardio-respiratoires (ACR). Au total, durant la période de confinement (16 mars au 26 avril 2020), 521 arrêts cardiaques ont été pris en charge, avec un pic d'incidence à la semaine 14. Ce sursaut a été suivi d'un retour à la normale 2 semaines plus tard (fig. 2).

Quand nous analysons l'épidémiologie de la COVID-19 dans cette région du Grand Paris, le nombre d'hospitalisations maximal pour la maladie a été atteint aux semaines 13 et 14, tandis que le pic de mortalité hospitalière liée à la COVID-19 a été observé aux semaines 14 et 15 (fig. 3).

Cette augmentation d'incidence était répartie de façon inégale dans le territoire francilien (fig. 4). Les départements ayant une concentration de structures médicales d'urgence plus faible avaient une augmentation plus importante

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

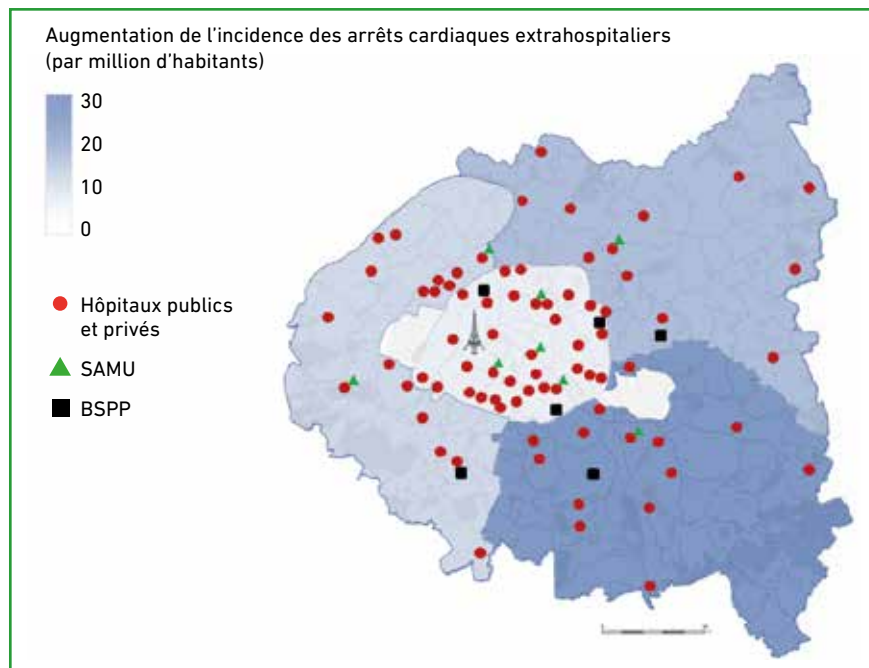


Fig. 4 : Concentration de structures de soins d'urgence et augmentation des arrêts cardiaques extrahospitaliers, à Paris et petite couronne.

du nombre de cas d'arrêts cardiaques (Seine-Saint-Denis et Val-de-Marne).

En comparant l'expérience italienne et l'expérience francilienne, on constate également des résultats similaires entre les circonstances de survenue et de prise

en charge au cours de la période de pandémie [6, 7]. Entre 2020 et les années précédentes, les caractéristiques des patients étaient relativement similaires, en termes d'âge et de sexe (69 ans d'âge moyen, 2/3 d'hommes). À l'inverse, lieux de survenue, prise en charge de

l'arrêt par le témoin et les premiers secours ont significativement changé : plus souvent au domicile, avec moins de témoins enclins à débiter un massage cardiaque, avec des délais plus longs de prise en charge et moins de rythme choquable à l'arrivée des premiers secours. Au total, 1 patient sur 2 n'était pas réanimé par les premiers secours (contre 1/3 habituellement) et seulement 12 % étaient transportés vivants à l'hôpital (comparés à en moyenne 23 % les années précédentes). Ces chiffres sont revenus à leur niveau habituel à la fin de la période d'étude (fig. 5).

Quelle prise en charge pendant la pandémie ?

Les équipes de secours ont dû adapter leurs pratiques en prenant en compte le risque de contagion tout en suivant les recommandations internationales. Dans les West Midlands en Angleterre, certaines équipes ont rapporté avoir pour consigne de ne pas débiter de réanimation chez les patients en arrêt cardiaque s'ils étaient suspects de COVID-19, à moins que le patient ne soit aux urgences et que le personnel soignant ne soit équipé d'une protection complète [8], un des points de controverse étant la génération d'aérosol par le massage cardiaque et le risque potentiellement élevé de contamination lors des manœuvres de réanimation [9]. Devant ces disparités de pratiques, une version dédiée de ces recommandations a été publiée durant la pandémie [10], rappelant l'importance du massage cardiaque tout en soulignant la nécessité de se protéger de la part des soignants.

À Paris, le régulateur de la BSPP ainsi que l'équipe soignante envoyée sur place étaient chargés de recueillir les potentiels signes d'infection virale, au moment de l'appel téléphonique initial et sur place en cas de témoins présents. Si une COVID-19 était suspectée ou confirmée, le personnel intervenant devait se préparer en portant un équi-

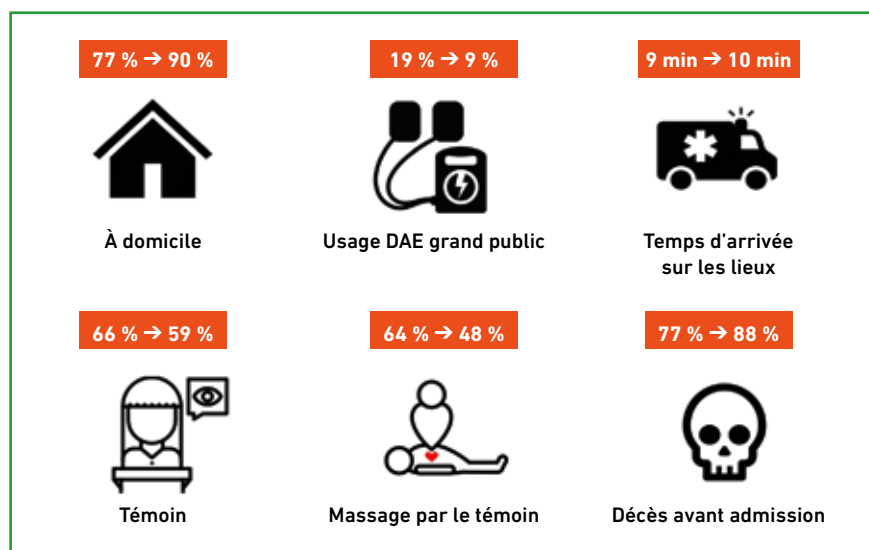


Fig. 5 : Variations entre 2020 et les années précédentes des conditions de survenue des arrêts cardiaques, à Paris et petite couronne. DAE : défibrillateur automatisé externe.

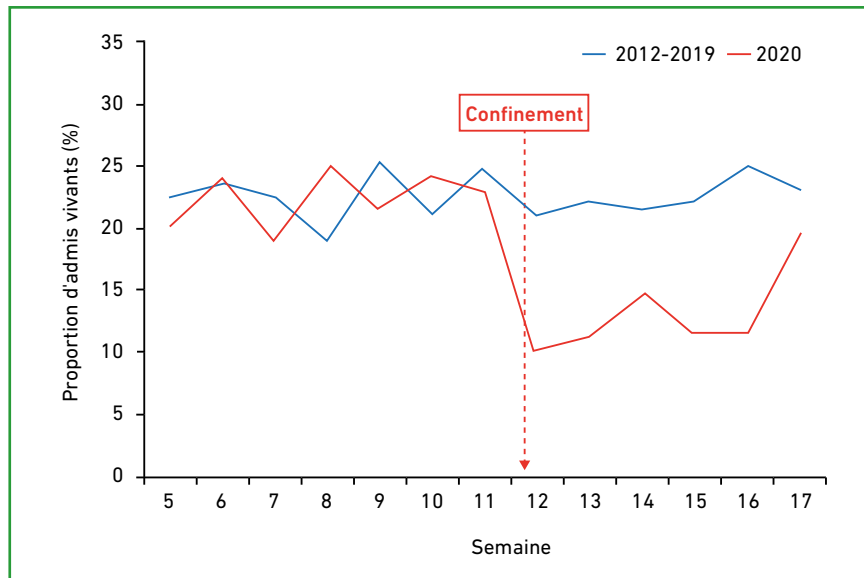


Fig. 6 : Proportion de patients admis vivants à l'hôpital, entre les périodes allant de la semaine 5 à la semaine 17, année 2020 comparée à la moyenne des années précédentes.

pement protecteur personnel avant de débiter les manœuvres de réanimation. Au total, seulement 42 patients avaient des critères de certitude ($n = 25$) ou de suspicion ($n = 17$) de COVID-19, laissant estimer qu'environ 1/3 de cette augmentation d'arrêts cardiaques était associé à la COVID-19. Par ailleurs, la période 2020 a été très significativement associée à une surmortalité, même après avoir pris en compte toutes les différences de prise en charge initiale ($OR = 0,36$; $IC\ 95\ \% : 0,24-0,52$; $p < 0,001$). Il existe bien d'autres facteurs expliquant cette surmortalité pendant la période de pandémie. Au total, 16 patients sont sortis vivants, soit 25 % des admis vivants (**fig. 6**).

■ Quelles causes ?

Au total, bien que ces résultats puissent être liés à l'effet direct de la COVID-19, ils suggèrent fortement des effets indirects, collatéraux, *via* le confinement, les modifications de comportement et le bouleversement des offres de soins [11].

Les manifestations létales de la COVID-19 sont aujourd'hui bien décrites, que

ce soit par atteinte respiratoire aiguë, état d'hypercoagulabilité ou réponse immunitaire excessive [12]. Il est possible qu'une certaine proportion des arrêts cardiaques observés soit d'origine respiratoire parmi les patients COVID-19 non hospitalisés. De plus, la COVID-19 peut provoquer des lésions cardiovasculaires et des myocardites. Les traitements expérimentaux comme l'hydroxychloroquine et l'azithromycine peuvent aussi être à l'origine d'une part de ces arrêts cardiaques. La Lombardie a été victime du virus précocement par rapport au reste des pays européens [3]. Le système de soins a été surchargé, menant à un tri des patients admis en réanimation, pouvant expliquer cette proportion extrêmement élevée de cas confirmés ou suspects décédés subitement hors hôpital.

Parmi les patients non infectés, le changement de comportement et la réorganisation des soins ont pu accroître le nombre d'arrêts cardiaques. Avec le confinement et la fermeture de nombreux cabinets de médecine de ville, les patients ont eu des difficultés pour consulter. Il faut aussi noter un sentiment de peur de

se rendre à l'hôpital devant le risque d'infection. Enfin, consultations et chirurgies programmées ont été reportées pour recentrer les activités liées à la COVID-19 et éviter un risque de contagion aux patients sains. L'activité de téléconsultation a mis un certain temps à se mettre en place...

■ En pratique

Il a été constaté une chute du taux d'admis vivants parmi les arrêts cardiaques extrahospitaliers. Les témoins ainsi que les intervenants des premiers secours ont pu être réticents à l'idée de délivrer une réanimation cardio-pulmonaire chez des patients potentiellement infectés [13]. Certains hôpitaux ont émis des directives recommandant la délivrance des manœuvres de réanimation seulement si le personnel était équipé, ce qui peut paraître impraticable en ville. Par ailleurs, les arrêts cardiaques ont eu lieu plus fréquemment au domicile, avec comme témoins probables les membres de la famille, connus comme étant moins à même de débiter un massage cardiaque [14, 15].

Les dernières semaines ont vu un retour progressif à la normale de l'incidence d'arrêt cardiaque extrahospitalier et du taux d'admis vivants. Les équipes mobiles de soins se sont réorganisées pour répondre de façon plus adaptée aux pathologies non COVID-19.

■ Conclusion

En conclusion, il a été observé une augmentation importante du nombre d'arrêts cardiaques extrahospitaliers durant la pandémie de COVID-19 à Paris, associée à une baisse du nombre d'admis vivants. Bien que ces décès puissent être en partie liés à l'effet direct de la COVID-19, les effets indirects associés au confinement et à la réorganisation des systèmes de santé apparaissent non négligeables.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

BIBLIOGRAPHIE

1. Johns Hopkins University. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed May 20, 2020.
2. ROSENBAUM L. The untold toll-the pandemic's effects on patients without COVID-19. *N Engl J Med*, 2020. Doi:10.1056/NEJMms2009984. [Epub ahead of print]
3. BALDI E, SECHI GM, MARE C *et al.* Lombardia CARE Researchers. Cardiac Arrest during the COVID-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*, 2020 Apr 29. Doi: 10.1056/NEJMc2010418. [Epub ahead of print]
4. MARIJON E, KARAM N, JOST D *et al.* Out-of-Hospital Cardiac Arrest During the COVID-19 Pandemic: A Population-Based Study in the Great Paris Area. *Lancet Public Health*, 2020 May 27. Doi: 10.1016/S2468-2667(20)30117-1 [Epub ahead of print]
5. BOUGOUIN W, LAMHAUT L, MARIJON E *et al.* Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population- based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med*, 2014;40:846-854.
6. ODOE A, DELMONTE D, SCOGNAMIGLIO T *et al.* COVID-19 deaths in Lombardy, Italy: data in context. *Lancet Public Health*, 2020. pii: S2468-2667(20)30099-2. [Epub ahead of print]
7. Santé Publique France. Infection au nouveau Coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, France. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/>
8. MAHASE E, KMIETOWICZ. COVID-19: Doctors are told not to perform CPR on patients in cardiac arrest. *BMJ*, 2020;368:m1282.
9. HASSAN AS. COVID-19: Are chest compressions an aerosol generating procedure or not? *BMJ*, 2020;369:m1825.
10. PERKINS GD, MORLEY PT, NOLAN JP *et al.* International Liaison Committee on Resuscitation: COVID-19 Consensus on Science, Treatment Recommendations and Task Force Insights. *Resuscitation*, 2020;151:145-147.
11. MURRAY SL. Fear and the Front Line. *NEJM*, 2020;382:1784-1785.
12. FRIED JA, RAMASUBBU K, BHATT R *et al.* The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation*, 2020. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164. [Epub ahead of print]
13. DEFILIPPIS EM, RANARD LS, BERG DD. Cardiopulmonary resuscitation during the COVID-19 pandemic: a view from trainees on the front-line. *Circulation*, 2020. Doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047260. [Epub ahead of print]
14. WEISFELDT ML, EVERSON-STEWART S, SITLANI C *et al.* Ventricular tachyarrhythmias after cardiac arrest in public versus at home. *N Engl J Med*, 2011;364:313-321.
15. SATO N, MATSUYAMA T, KITAMURA T *et al.* Disparities in bystander cardiopulmonary resuscitation performed by a family member and a non-family member. *J Epidemiol*, 2020. Doi:10.2188/jea.JE20200068. [Epub ahead of print]

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

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

De la contagiosité à la valeur prédictive positive. Quelques rappels et leurs implications pratiques

*“Cette femme venait d’éternuer pour au moins la trois centième fois.
Elle me dit : « Il doit y avoir quelque chose dans l’air ». « Oui, vos germes ».”*

~ Linda Herskovic.



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Au sortir du confinement, le cardiologue reprend progressivement une activité professionnelle plus habituelle et est confronté à ses propres interrogations mais aussi à celles de ses patients, à l’interprétation à donner aux messages véhiculés dans les grands médias, qu’ils soient ou non sociaux.

Au sein des informations à décrypter, plusieurs touchent deux domaines importants : l’épidémiologie et les tests diagnostiques. Avec des interrogations du type “*Docteur, est-ce que je suis à risque d’attraper la maladie ? Est-ce que je suis à risque d’avoir une forme grave ?*” et “*Pourquoi ne fait-on pas des tests à tout le monde ? Est-ce que je pourrais avoir un test ?*”, “*Pourquoi tel laboratoire fait des tests, même non remboursés, et tel autre ne les fait pas ?*”.

Dans ce contexte, il a paru utile de proposer quelques rappels de notions parfois lointaines ou confuses concernant certaines données d’épidémiologie appliquée aux maladies contagieuses et concernant les tests diagnostiques de celles-ci.

■ Contagiosité

La contagiosité est le caractère de ce qui est contagieux, transmissible. Si la définition est simple, ce qui importe dans le contexte d’une épidémie est d’évaluer le taux de transmission d’un agent pathogène d’une personne vers d’autres personnes, permettant de déterminer un degré de contagiosité.

1. Calculs et comparaisons

Les épidémiologistes et les infectiologues utilisent le terme **R₀** lorsqu’ils évaluent la contagiosité d’un agent infectieux. Le R signifie que l’on parle de taux de “reproduction” d’une maladie infectieuse, c’est-à-dire du nombre moyen de personnes qu’une personne contagieuse peut infecter. Le 0 (zéro) signifie que ce taux s’applique et se calcule à partir d’une population qui est entièrement susceptible d’être infectée, c’est-à-dire qui n’est pas encore immunisée contre l’agent infectieux, que ce soit par immunité naturelle ou vaccinale.

Le R₀ se calcule avec une équation, $R_0 = \beta \cdot c \cdot d$ dans laquelle β représente la

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

probabilité de transmission, c, le taux de contact (ou nombre de contacts par unité de temps) et d, la durée de contagiosité. Ce taux permet entre autres de calculer le temps de doublement d'une épidémie et d'approcher le pourcentage de la population (P) qui devrait être immunisée (par l'infection naturelle ou par vaccination) pour empêcher le déclenchement ou la persistance d'une épidémie ($P = 1 - 1/R_0$).

Le R_0 du SARS-CoV-2 a été évalué comme étant compris entre 2 et 3, c'est-à-dire qu'une personne contaminée en contamine en moyenne 2 à 3 pendant sa période de contagiosité. Ce chiffre est une valeur moyenne, certains sujets "hyper-contamineurs" pouvant contaminer plusieurs dizaines de personnes, d'autres étant faiblement contamineurs.

En estimant que le R_0 moyen du SARS-CoV-2 était de 2,5, il a été calculé que le nombre de personnes contaminées doublerait tous les 4 à 5 jours, l'épidémie aura donc une évolution exponentielle. Et il a aussi été calculé qu'il faudrait que 60 à 70 % de la population soit immunisée pour que l'épidémie soit stoppée. Pour atteindre ce taux et en l'absence de vaccin, des millions de personnes doivent donc être infectées ce qui, dans le cas du SARS-CoV-2, pose un problème car, même si l'infection est le plus souvent bénigne, même si le risque de formes graves voire de décès est inférieur à 1 % voire à 1 ‰ (taux non connus au moment de prendre des décisions majeures en matière économique et de santé publique), des milliers de personnes seront hospitalisées en réanimation ou décéderont si l'on souhaite atteindre ce taux par infection naturelle.

À titre comparatif, si la contagiosité du SARS-CoV-2 est définie par un R_0 compris entre 2 et 3 sans mesures barrières et sans vaccin, pour la grippe le R_0 a été évalué à 1,4, pour la rougeole entre 12 et 18, pour la variole entre 5 et 7, comme pour la poliomyélite, pour les oreillons, entre 4 et 7, pour le VIH entre 2 et 5 et pour le SARS-CoV-1 entre 2 et 5 (fig. 1).

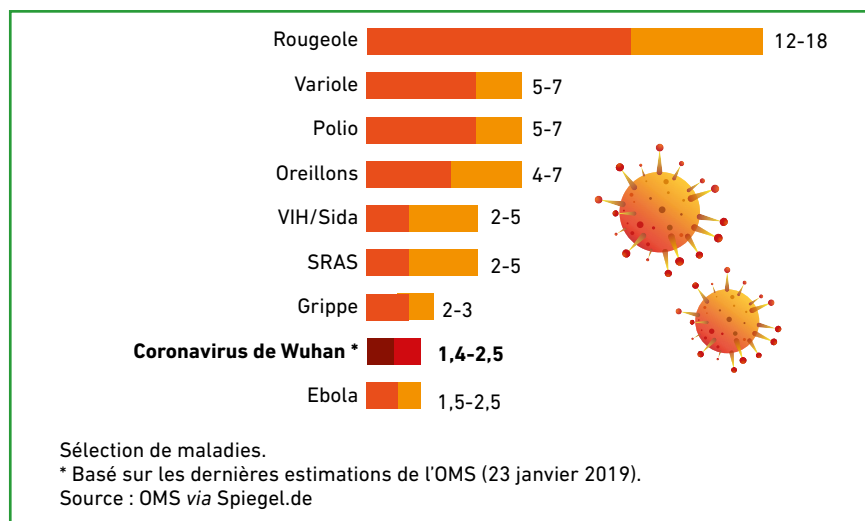


Fig. 1 : Contagiosité comparée de quelques virus désignés soit par leur nom, soit par la maladie dont ils sont responsables.

2. En pratique

La mise en place de mesures barrières a pour objectif de réduire le taux de contagion de la maladie ou R_0 . D'après le site Infovac-France, les mesures visant à limiter la contamination ont une action sur la hauteur du pic de la maladie en l'abaissant, mais, théoriquement, elles ne modifieraient pas l'aire sous la courbe (le nombre de patients) si le virus persiste au sein de la population. C'est ce mode de raisonnement qui avait incité certains pays européens (Hollande, Suède, Angleterre dans un premier temps...) à ne pas renforcer les mesures barrières de façon aussi drastique que ce qui a été fait en France et dans de nombreux autres pays. Le ralentissement de la contagion est pourtant jugé fondamental pour permettre au système de santé de faire face à l'arrivée massive de malades, notamment des plus graves. De plus, ces mesures pourraient permettre d'attendre une baisse "naturelle" du R_0 , si l'agent pathogène se transmet moins facilement pendant la saison chaude.

Enfin, en période de déconfinement, plusieurs commentateurs ont fait part que l'objectif était d'atteindre un R_0 inférieur à 1 et de s'y maintenir. Pourquoi ce chiffre ? Il résulte de ce qui a été dit

précédemment : un R_0 inférieur à 1 signifie qu'une personne contagieuse en contamine en moyenne moins d'une autre. De ce fait, l'épidémie devrait donc s'éteindre progressivement.

■ Létalité ou taux de mortalité

Le taux de mortalité est le rapport entre le nombre de personnes décédées des suites de leur contamination et le nombre total de cas contaminés confirmés. C'est donc une valeur statistique indiquant le risque potentiel qu'une substance ou un agent pathogène peut provoquer au niveau d'un effet secondaire qui serait fatal. En d'autres termes, dans le contexte de la pandémie en cours, c'est la probabilité de décéder suite à une contamination par le SARS-CoV-2.

S'agissant d'un rapport, il y a donc un numérateur, le nombre de décès, et un dénominateur, le nombre de personnes contaminées. Dans l'absolu au numérateur, il est pris en compte des patients dont le diagnostic de contamination par le virus est certain et dont la mortalité est due spécifiquement à ce virus, et au dénominateur, il est pris en compte l'ensemble des personnes dont la contamination est certaine, quelle que soit la

forme clinique qu'elles développent. On comprend donc que le taux de létalité du SARS-CoV-2 est difficile à évaluer pour plusieurs raisons et quelques-unes seront citées ci-après. Ces raisons rendent compte qu'un taux de mortalité n'est qu'un indicateur et qu'il est imparfait.

Parmi les difficultés rencontrées, il y a le fait que le dénominateur est tributaire de la définition choisie des cas (suspects cliniquement, positifs au test de dépistage ou au sérodiagnostic, symptomatiques, hospitalisés...) et de l'outil de mesure de ce qui le compose. Ces critères s'appliquent aussi au numérateur, qui lui est de plus tributaire de l'imputabilité du virus dans la survenue du décès.

En phase précoce d'une nouvelle épidémie, le dénominateur est surtout constitué par les cas les plus graves ou cliniquement très évocateurs. À ce stade, il n'est pas possible de prendre en compte tous les cas de contamination, les sujets asymptomatiques n'étant pas dépistés et les sujets peu symptomatiques ne consultant pas, ou bien leurs symptômes étant faussement rattachés à une autre cause, partageant des signes cliniques communs, comme la grippe par exemple. Il est donc normal qu'en phase précoce d'une nouvelle épidémie, en s'appuyant sur des cas déjà graves, la létalité soit estimée comme plus élevée qu'elle ne l'est réellement. Si des tests diagnostiques sont largement effectués, des cas asymptomatiques ou peu graves seront progressivement ajoutés au dénominateur et le taux de létalité en sera mécaniquement diminué. Lors des premiers mois d'une épidémie, le taux de létalité de l'agent contaminant va donc fluctuer et être assez incertain.

Concernant le numérateur, comme on l'a vu, si ne sont prises en compte que les personnes décédées en milieu hospitalier, la létalité sera plus faible que si sont prises en compte, en plus, les personnes décédées en d'autres milieux comme dans les EPHAD par exemple. La variation du taux de létalité dépendra cependant du fait

que le dénominateur augmente ou non en proportion et de la vulnérabilité des cas nouvellement comptabilisés. Ainsi, si la nouvelle population incluse dans le dénominateur fait partie des groupes les plus vulnérables, par exemple en ayant un âge élevé, inclure cette population augmentera le taux de létalité.

1. Incertitudes

Outre l'outil de mesure, quelle définition retenir pour inclure les cas au numérateur : uniquement les patients décédés d'une complication spécifiquement induite par le SARS-CoV-2, ce qui est retenu par définition ? Mais faut-il aussi, par logique, y ajouter les personnes décédées d'une autre cause mais pour laquelle l'infection à SARS-CoV-2 a constitué un facteur précipitant ou aggravant ? Un patient testé positif pour le SARS-CoV-2 et décédant d'un infarctus du myocarde typique doit-il être compté uniquement au dénomi-

nateur ou aussi au numérateur ? Enfin, faut-il aussi prendre en compte ce que l'on peut appeler les victimes collatérales, c'est-à-dire les personnes décédées du fait d'un retard de prise en charge d'un événement aigu, retard qui serait par exemple imputable à la crainte du patient d'être contaminé ou à la saturation d'une filière de soins ?

La létalité devrait être ajustée à des cofacteurs tels l'âge, le genre et certaines comorbidités. Cela permettrait, pour une part, de gommer des différences entre pays qui seraient dépendantes des structures d'âges notamment, structures reflétées par la pyramide des âges du pays.

Prenant en compte toutes ces limites, les données actuelles indiquent pour le SARS-CoV-2 que le taux de létalité pour 1 000 personnes contaminées en population générale serait compris entre 10 et 30, donc 1 à 3 %, ce qui est relativement faible (*fig. 2*).

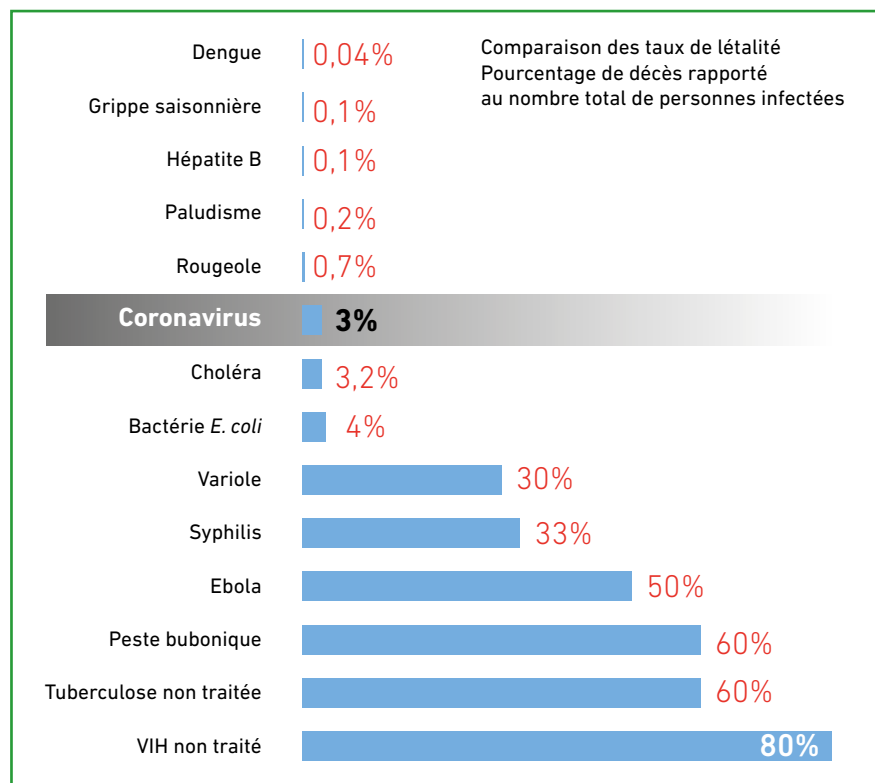


Fig. 2 : Comparaison des taux estimés de létalité de différentes maladies contagieuses.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

2. Deux questions courantes

Dans ce chapitre, essayons de répondre à deux questions fréquemment posées par les consommateurs de réseaux sociaux.

>>> La première question est : pourquoi la mortalité est-elle aussi faible en Afrique alors qu'elle est très élevée en France ?

Cette question a comme intérêt d'illustrer le rôle de la variable "âge" sur la mortalité totale, notamment sur la mortalité comparée entre pays.

La première réponse à la question est qu'une telle affirmation ne peut être recevable en l'état : quand on veut faire une comparaison, il faut que les données comparées soient... comparables. Ainsi, quand on parle de mortalité, s'agit-il d'un nombre absolu et donc uniquement d'un numérateur ? ou s'agit-il d'un taux rapporté au nombre de patients contaminés et donc d'une létalité ? ce taux est-il ajusté à l'âge ? à la densité de population ? à la population ?

Admettons cependant l'assertion. De nombreux éléments pourraient expliquer une éventuelle différence. En premier

lieu, il reste possible qu'il y ait un biais de mesure tendant à sous-estimer la mortalité en Afrique. Ensuite, il est possible que les systèmes de soins soient différents, que les modes de vie soient différents comme par exemple vivre en communauté *versus* vivre isolément, que les comorbidités soient différentes... Mais surtout, afin de comparer ce qui est comparable, le facteur de risque majeur de mortalité pour le SARS-CoV-2 étant l'âge, il paraît crucial de comparer les structures des âges entre les pays africains et la France.

Dans un pays comme la France, la pyramide des âges a un aspect rectangulaire

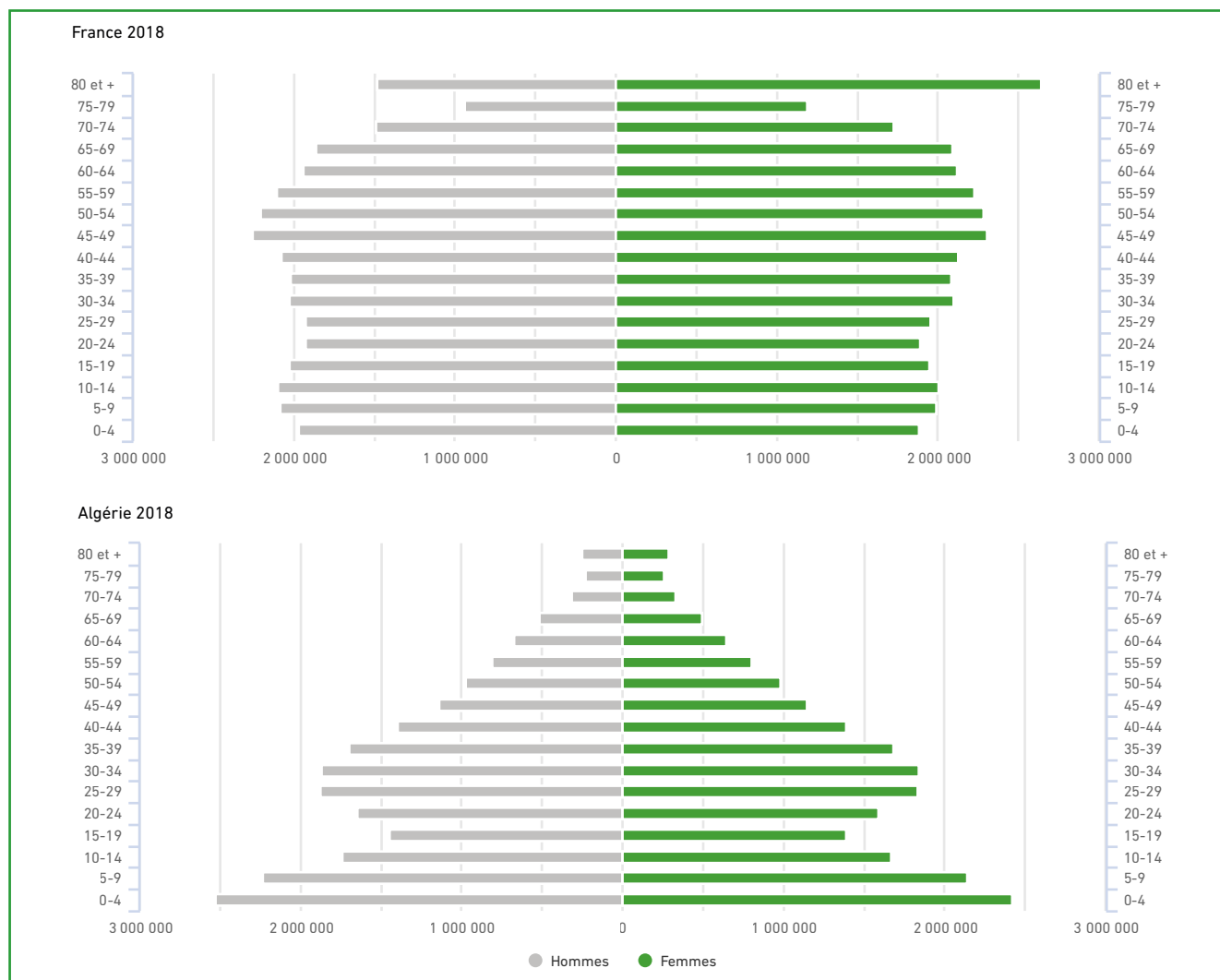


Fig. 3 : Comparaison des pyramides des âges en France et en Algérie en 2018. Perspective monde, date de consultation: 4/6/2020, source: Banque mondiale.

rendant compte que le nombre de personnes de plus de 45 ans est élevé. Si la létalité est proportionnelle à l'âge, et en supposant que chaque tranche d'âge soit également touchée, assurément la mortalité sera plus élevée en France que dans un pays où la pyramide des âges a un aspect triangulaire à base très large. Ce dernier aspect indiquant que le nombre de personnes de plus de 45 ans est très faible alors que l'immense majorité de la population a moins de 45 ans.

La **figure 3** montre les pyramides des âges telles qu'elles étaient en 2018 en France et en Algérie. La simple comparaison visuelle, à supposer que chaque tranche d'âge soit contaminée de façon égale par le virus, rend compte que la mortalité absolue sera beaucoup plus élevée en France qu'en Algérie. Si en France, il y a 10 fois plus de personnes âgées de plus de 80 ans qu'en Algérie, si tous les patients de plus de 80 ans dans les deux pays sont contaminés, la mortalité en France pour cette tranche d'âge sera 10 fois plus grande qu'en Algérie, ce qui influencera la mortalité totale du pays de façon notable. Imaginons un pays où le nombre de personnes âgées de plus de 80 ans est de 5 millions alors qu'il serait de moins de 500 000 dans un autre pays. Si ces tranches d'âge étaient entièrement touchées par le virus dans chacun des deux pays avec une mortalité de 20 %, en nombre absolu, il y aurait donc 1 million de morts dans le premier pays et moins de 100 000 dans le second.

La **figure 4** illustre graphiquement le rapport entre la part qu'une tranche d'âge occupe dans une population et celle qu'elle a occupée dans la mortalité totale hospitalière par la COVID-19 en France. Elle superpose la pyramide des âges et la répartition des décès dus à la COVID-19 dans les hôpitaux par classe d'âge et par rapport à la mortalité totale due à la COVID-19. En ne considérant que les hommes, ce graphique montre que les hommes d'au moins 90 ans représentent 0,4 % de la population mais 9,4 % de la mortalité due à la COVID-19, ceux âgés de 80 à 89 ans représentent 1,9 % de la population mais 21,4 % des décès alors que ceux âgés de 40 à 49 ans représentent 6,3 % de la population mais 0,8 % des décès.

>>> La seconde question est : le fait que la mortalité dans la région de Marseille soit quasi nulle ne démontre-t-il pas que l'hydroxychloroquine, qui y est largement prescrite, est efficace ?

C'est une question type rencontrée sur les réseaux prétendument très sociaux mais fondamentalement très mal informés. Et pour cause, en prenant les chiffres réels plutôt que la supposition selon laquelle la mortalité serait quasi nulle à Marseille, il est possible de faire croire l'inverse du message contenu dans la question, et donc "de démontrer" que si l'hydroxychloroquine est essentiellement et majoritairement utilisée à Marseille (ce qui reste à prouver), alors... elle est nocive. En effet, les

lignes suivantes rapportent les chiffres d'hospitalisations, d'hospitalisations en réanimation et de décès par million d'habitants en prenant quelques départements français, celui comprenant Marseille, 3 départements limitrophes, 1 département proche comportant de fortes densités d'habitants (avec notamment les villes de Nice et Cannes) et 2 départements du centre de la France :

- Bouches-du-Rhône : 328 hospitalisations, 58 hospitalisations en réanimation et 227 décès ;
- Gard : 130 hospitalisations, 26 hospitalisations en réanimation et 102 décès ;
- Var : 197 hospitalisations, 19 hospitalisations en réanimation et 114 décès ;
- Hérault : 56 hospitalisations, 16 hospitalisations en réanimation et 97 décès ;
- Alpes-Maritimes : 187 hospitalisations, 19 hospitalisations en réanimation et 148 décès ;
- Charente : 8 hospitalisations, 2 hospitalisations en réanimation et 34 décès ;
- Tarn-et-Garonne : 30 hospitalisations, 26 hospitalisations en réanimation et 15 décès.

Le message véhiculé sur les réseaux sociaux est donc faux dans toutes ses composantes (prémises, déduction...) et relève au mieux d'une croyance au pire d'une désinformation.

Cet exemple illustre aussi, à partir de données issues d'un seul pays où les mesures de confinement sont homogènes, qu'il sera difficile de juger de leur effet réel sur les conséquences de l'épidémie tant les variables pouvant expliquer de telles différences entre départements sont potentiellement nombreuses.

3. En pratique

La contagiosité et la létalité des virus sont variables selon les virus, l'état sanitaire de leurs populations cibles, le mode de vie de celles-ci (notamment la densité d'habitants) et le système sanitaire dans lequel elles évoluent. La létalité est un indicateur très imparfait mais probable-

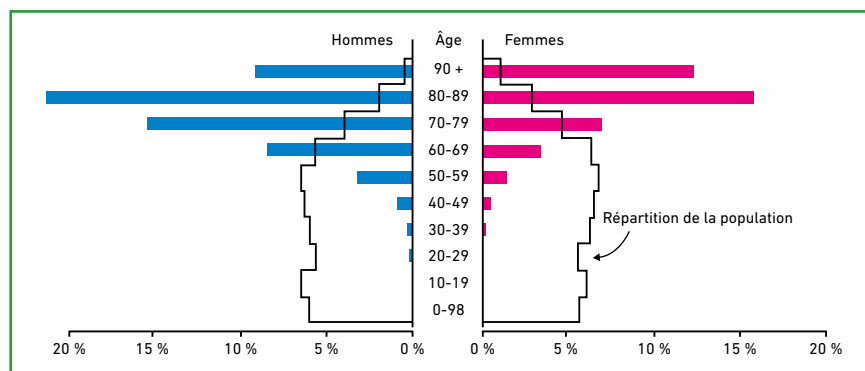


Fig. 4 : Rapport entre la part qu'une tranche d'âge occupe dans la population et celle qu'elle a occupée dans la mortalité totale hospitalière par la COVID-19 en France. Données au 26 mai 2020.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

ment symbolique et donc médiatique, elle comprend une importante marge d'erreur et justifie d'être rapportée à une tranche d'âge pour pouvoir être comparée notamment entre pays et systèmes sanitaires et pour évaluer les mesures de politique sanitaire.

Concernant les 3 grandes épidémies de coronavirus jugées fortement létales et apparues au XXI^e siècle, elles ont été causées par 3 types différents de coronavirus qui ne se trouvent pas naturellement chez l'homme mais chez des mammifères :

>>> Le premier virus a été le SARS-CoV, agent pathogène du SRAS épidémique de 2002 à 2004. Cette épidémie a débuté en Chine, *a priori* par la consommation dans un restaurant d'un animal sauvage, la civette palmiste masquée. La maladie aurait contaminé 8 098 personnes dont 5 327 en Chine et 774 morts lui ont été imputés (10 % environ des personnes atteintes). Elle est considérée comme éradiquée depuis 2004.

>>> Le deuxième virus est le MERS-CoV, dont l'épidémie a débuté en Arabie saoudite en 2012. Son taux de mortalité a été évalué à 35 %, et 449 décès lui ont été imputés, chiffre absolu relativement faible du fait du faible nombre d'individus atteints (n = 1 212 dont 2 cas en France en 2013). Elle aurait été déclenchée par la consommation de lait de chamelle et par la proximité avec les chameaux. Cette maladie existe toujours car, pour pouvoir l'éradiquer, il faudrait que les populations qui utilisent traditionnellement des chameaux puissent s'en passer.

>>> Enfin, le troisième est le SARS-CoV-2, celui de la pandémie en cours. La consommation de viande de pangolin et de chauve-souris (vendues pour l'alimentation en Chine) pourrait en être à l'origine. Son taux de létalité est très évolutif et difficile à estimer compte tenu d'un nombre encore très incertain de cas asymptomatiques. Pour l'heure, il reste

assez faible avec une valeur globale estimée à 3 % mais plus précisément entre 2,3 % et 2,6 % par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies.

Il n'y a actuellement aucun vaccin disponible pour ces 3 virus. De plus, la faible durée de la première épidémie de SRAS et le relatif faible nombre de patients contaminés par le MERS-CoV ont eu deux conséquences :

- la première est qu'ils n'ont pas permis d'effectuer des essais thérapeutiques contrôlés concluants pour évaluer une thérapeutique contre ce type de virus ;
- la seconde est qu'une grande partie des connaissances relatives à l'immunité contre les coronavirus ne provient pas de l'analyse des épidémies dues à ces 2 virus mais des coronavirus qui se propagent chaque année, provoquant des infections respiratoires allant du rhume à la pneumonie.

Les incertitudes concernant l'évolution de la pandémie en cours ne permettent pas de juger de la pertinence de développer un vaccin à l'encontre du SARS-CoV-2.

■ Sur les examens diagnostiques

1. Tests diagnostiques du SARS-CoV-2 ou de la COVID-19

Ce sont les examens permettant d'affirmer la présence du SARS-CoV-2, signant donc la contamination, ou d'indiquer que la personne a été antérieurement contaminée par le virus (sérodiagnostic). C'est un domaine de recherche très actif. Ainsi, d'après la revue *Prescrire*, au 22 avril 2020, 278 tests de RT-PCR visant à déceler la présence du SARS-CoV-2 dans des sécrétions nasopharyngées et 233 tests sérologiques permettant de révéler celle d'anticorps dans le sang, dont 84 tests rapides, ont été commercialisés dans le monde et déclarés auprès d'une organisation à but non lucratif chargée de centraliser les données sur ces tests : la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND).

En pratique, de par leurs modalités de conception qui peuvent différer et de par leur nombre, ces tests diagnostiques ont des sensibilités et des spécificités variables. Dans une période de tension épidémique, comme la période actuelle, commercialisation ou mise à disposition ne signifie donc pas qualité car il y a des compromis à adopter entre une mise à disposition aussi rapide que possible de ces tests et une évaluation adaptée de leur qualité. Cette évaluation est cependant indispensable mais elle est complexe et ne peut pas être faite rapidement. Ainsi, par exemple, l'ARN et certains composants d'autres coronavirus que le SARS-CoV-2 peuvent avoir des homologues importantes pouvant atteindre 70 % avec l'ARN et certains composants du SARS-CoV-2, et ainsi potentiellement être à l'origine de réactions croisées avec les tests diagnostiques du SARS-CoV-2, ce qui en diminue la spécificité. L'utilisation de ces tests est conditionnée par leur nature (automatisables ou unitaires), leurs performances (notamment en matière de sensibilité et spécificité) et leur intérêt, à savoir leur indication et place dans la stratégie de prise en charge.

2. RT-PCR ou PCR

C'est une méthode permettant d'identifier du matériel génétique dans un échantillon contenant de la matière biologique. RT-PCR est un acronyme signifiant *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*. Cette méthode permet de lire l'ADN ou l'ARN par transcription inverse et d'amplifier le signal de lecture par une réaction en chaîne par polymérase afin d'être perçu. Décelant la présence de matériel génétique propre au virus, ce test atteste donc de sa présence et se fait au moyen d'un prélèvement à un site susceptible de contenir du virus. Chez un patient infecté, sa sensibilité dépend de plusieurs facteurs comme, par exemple, la présence du virus au moment du prélèvement (et donc entre autres du délai entre la contamination et le prélèvement, et cet élément est majeur pour évaluer la sensibilité d'un test), le

site (la sensibilité est légèrement plus élevée pour un prélèvement nasal que pour un prélèvement pharyngé) et la qualité du prélèvement ainsi que la durée et les moyens de transport du prélèvement. Un résultat négatif ne signifie donc pas que le patient n'a pas le virus et ne permet pas de conclure quant à sa contamination ou non et quant à sa contagiosité ou non.

La sensibilité des tests disponibles serait relativement faible et rarement supérieure à 70 % même si dans un travail, au moment le plus opportun et en faisant des tests répétés, elle a pu atteindre 98 %. La **figure 5** illustre le taux de faux négatifs du test RT-PCR à partir des données de 2 études ayant inclus 633 patients. Ce travail prend comme hypothèse que la contamination a eu lieu 5 jours avant le début des symptômes. Dans ce travail, la probabilité d'un faux négatif entre le 1^{er} et le 4^e jour suivant la contamination diminue, allant de 100 % (IC 95 % : 69-100) à J1 à 61 % (IC 95 % : 18-98) à J4. Le jour où apparaissent les premiers symptômes, le taux de faux négatifs est calculé à 39 % (IC 95 % : 16-77) et ce taux diminue jusqu'à 26 % (IC 95 % : 18-34) à J8 pour remonter ensuite progressivement jusqu'à 61 % (IC 95 % : 54-67) à J21. Ce même travail fournit une valeur prédictive positive mais elle ne sera pas rapportée ici car elle prend en compte 2 hypothèses supplémentaires (une prévalence de 11 % et une spécificité du test de 100 %).

Il est à noter qu'une publication a montré qu'en faisant un séquençage du génome complet du virus il y avait différents génotypes dans les prélèvements de gorge et les crachats. Ces résultats pourraient s'expliquer par une réplication virale indépendante dans la gorge et les poumons. Cet élément modifie-t-il la sensibilité du test ?

Le virus SARS-CoV-2 se réplique activement dans la gorge pendant les 5 premiers jours après l'apparition des symptômes puis le taux de réplication devient faible. À partir du 8^e jour après l'apparition des symptômes, il n'y pas d'association entre la détection de l'ARN viral issu de prélèvements nasopharyngés et le caractère infectant du virus. En d'autres termes, le virus pourrait être détecté, car présent, mais ne se répliquerait plus.

En pratique, la sensibilité de la RT-PCR pour le SARS-CoV-2 est faible, estimée entre 65 et 70 %, ce qui signifie que la méthode ne détecte pas 30 à 35 % des patients portant le virus. Son résultat nécessite un certain délai (de 6 à 8 heures), même s'il a été raccourci par la méthode de la PCR en temps réel (délai porté à 3 heures). En conséquence, quand une prise en charge médicale nécessite des mesures d'urgence (comme, par exemple, une angioplastie primaire pour un infarctus du myocarde), il a été préconisé de considérer le patient comme

étant contaminé et de lui faire suivre une filière de soins spécifique aux patients contaminés, puis de l'orienter secondairement vers la filière adaptée en fonction des résultats des tests diagnostiques.

Par ailleurs, chez un patient ayant des signes cliniques évocateurs d'une contamination, il a été préconisé de considérer le patient comme contaminé et de lui faire suivre la filière hospitalière spécifique jusqu'au retour du résultat des tests diagnostiques. Plus encore, si la suspicion de contamination est forte et que les résultats des premiers prélèvements sont négatifs, il est préconisé d'en refaire d'autres rapidement en maintenant le patient dans une filière adaptée aux patients contaminés jusqu'à obtention des nouveaux résultats. Enfin, il est admis que si le triptyque "contact avec un patient contaminé, symptômes évocateurs et lésions évocatrices au scanner thoracique" est suffisamment parlant, il peut suffire à retenir le diagnostic de contamination par le SARS-CoV-2, même en cas de résultats négatifs de la RT-PCR.

3. Sérodiagnostic

C'est une méthode permettant de détecter des anticorps dirigés contre un antigène. Réaliser un sérodiagnostic permet donc, en théorie, de savoir si le patient a été exposé à l'antigène (en l'occurrence, ici, une partie antigénique du virus) et s'il a développé des anticorps contre celui-ci. Le sérodiagnostic pose toutefois de multiples problèmes :

>>> Le premier problème est celui du délai dans lequel apparaissent (séroconversion) ou sont mesurables les anticorps.

Les premières publications ont indiqué que les taux de séroconversion étaient les suivants pour les différentes immunoglobulines : Ab 99 %, IgM 94 % et IgG 94 % avec un temps de séroconversion médian de 15, 18 et 20 jours après l'exposition et de 9, 10 et 12 jours après le

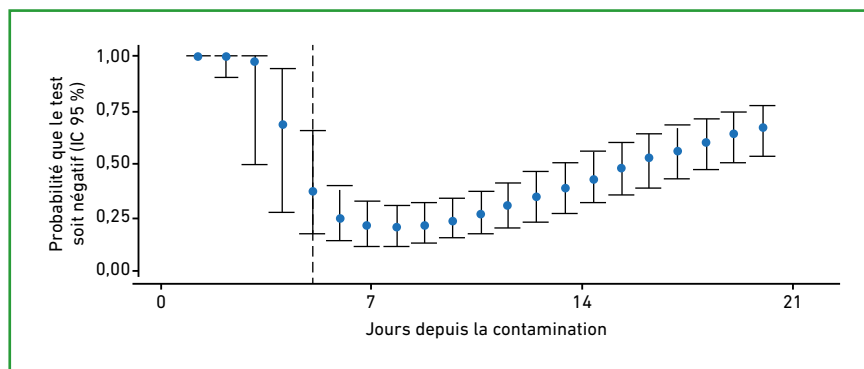


Fig. 5 : Probabilité qu'un test RT-PCR soit négatif chez un patient contaminé par le SARS-CoV-2 en fonction du délai depuis la contamination. La barre hachurée verticale indique le jour du début des symptômes (d'après *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M20-1495).

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

début des symptômes. La sensibilité du test dépend donc du délai entre la contamination et du type d'anticorps mesuré. Elle est initialement forte pour les Ab, faible pour les IgG puis atteint 100 % pour les différents anticorps **après au moins 2 semaines** mais peut diminuer ensuite.

>>> Le deuxième problème est celui de la spécificité des anticorps par rapport au SARS-CoV-2 : comme il existe des formes endémiques de coronavirus, responsables notamment des rhumes communs, il faut être certain qu'il n'y ait pas de réaction croisée, c'est-à-dire que l'anticorps détecté soit bien spécifique au SARS-CoV-2 et non pas à un autre coronavirus ayant certaines caractéristiques communes.

>>> Un troisième problème est celui de savoir si la présence d'anticorps traduit une protection contre le virus, et ce avec deux perspectives. :

– la première est de savoir si les anticorps détectés sont actifs contre l'infection en cours, en d'autres termes, s'ils sont neutralisants. Il semble que le caractère neutralisant des anticorps dépende tout à la fois de l'âge des patients et de la forme clinique de la maladie qu'ils ont développée ;

– la seconde est de savoir, si, une fois guéri de l'infection, le sujet est immunisé contre ce virus, en d'autres termes s'il est susceptible d'être de nouveau contaminé et malade, c'est-à-dire si les anticorps sont immunisants. À ce jour, on ne sait pas si le fait d'avoir été contaminé et d'avoir produit des anticorps vis-à-vis du SARS-CoV-2 confère une immunité contre une nouvelle contamination ou contre ses conséquences, dont sa contagiosité, et si, le cas échéant, cette immunité est durable. On ne sait pas s'il y a une immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus.

>>> Enfin, un ultime problème est celui de l'utilité ou de la place du sérodiagnostic dans la stratégie de prise en charge individuelle ou populationnelle.

En pratique, il semble utile de rappeler quelques-unes des conclusions fournies par la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les tests sérologiques dans son rapport du 1^{er} mai 2020. Une des plus importantes est que **les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus**. La présence des anticorps détectée par les tests disponibles ne permet pas de déterminer leur activité neutralisante et ne permet pas de statuer quant à la contagiosité de la personne. Il n'y a pas de corrélation établie entre production d'anticorps et présence du virus infectieux.

La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients contaminés qu'à partir de la 2^e semaine suivant l'apparition des symptômes, les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 lors de la 1^{re} semaine suivant l'apparition des symptômes.

Enfin, si les patients guéris ont déclenché une réponse immunitaire contre le virus, celle-ci n'est pas systématiquement synonyme de protection contre une nouvelle infection par ce même virus. Et donc, une protection certaine à moyen terme, durable ou définitive n'est pas garantie, ce qui fait que la survenue de réinfection ou de réactivation du virus ne peut être exclue, comme c'est le cas pour d'autres coronavirus. Toutefois, si le risque de développer des formes graves en cas de réinfection paraît faible, une personne ayant des anticorps reste susceptible de se réinfecter et donc de contaminer son entourage.

Par conséquent, les tests sérologiques auraient potentiellement une place dans la surveillance épidémiologique, dans l'identification des personnes étant ou ayant été en contact avec le virus (en complément de la RT-PCR qui reste le test de 1^{re} intention pour le diagnostic de la phase aiguë de la COVID-19) mais

pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus.

4. Tests rapides (TROD et autotest)

Ce sont des tests révélant de façon qualitative la présence ou l'absence d'IgM et d'IgG dirigés contre le SARS-CoV-2 à partir de sang total, de sérum ou de plasma. TROD est un acronyme signifiant "test rapide d'orientation diagnostique". Ces tests s'apparentent aux tests rapides de grossesse et donnent des résultats en moyenne en une dizaine de minutes.

Ces tests ne fournissent que des résultats préliminaires, du type présence ou absence d'anticorps, et le diagnostic doit être confirmé par une ou plusieurs méthodes de test alternatives, analysées en fonction des données cliniques. Ces tests sont effectués par méthode immunochromatographique, utilisant des antigènes recombinants conjugués qui, mis en présence d'anticorps, modifient la couleur d'un réactif spécifique. Ces tests peuvent détecter les IgM et/ou les IgG anti-SARS-CoV-2 et donc indiquer une positivité pour une Ig ou les deux.

Ces tests peuvent donner des résultats erronés en cas d'insuffisance de l'échantillon prélevé, en cas de quantité d'anticorps anti-SARS-CoV-2 présents dans l'échantillon inférieure aux limites de détection du test, en fonction du délai à l'application de l'échantillon sur le test, en cas de conservation du test dans un milieu non approprié en matière de température ou d'humidité et parfois en cas d'anomalies sanguines particulières (comme la présence d'anticorps hétérophiles ou de facteur rhumatoïde par exemple). Ils ne peuvent révéler la présence d'Ig qu'au-delà de 2 à 3 semaines après la contamination.

Leur méthode d'élaboration et les données préalablement exposées rendent compte que ces tests ont le plus souvent une forte spécificité mais une sensibilité variable.

5. Valeurs prédictives positives et négatives d'un test diagnostique

Un test diagnostique n'a d'intérêt que si l'on connaît ses valeurs prédictives positives et négatives ou, en d'autres termes, s'il permet d'approcher la probabilité d'avoir ou d'avoir eu ou pas la maladie en fonction de son résultat : si le résultat d'un test est positif, suis-je certain d'avoir ou d'avoir eu la maladie ? Inversement, s'il est négatif, suis-je certain de ne pas avoir ou de ne pas avoir eu la maladie ?

Les valeurs prédictives dépendent de la sensibilité et de la spécificité des tests mais aussi et **surtout de la prévalence de la maladie**. Ce dernier élément peut laisser dubitatif sur l'utilité d'un dépistage de masse dans une population où la prévalence serait faible, notamment de l'ordre de 1 % par exemple. Or, en France, mi-mai 2020, le nombre de cas confirmés était de l'ordre de 2 100 pour 1 million d'habitants, ce qui fait une prévalence à 0,2 %...

Pour ceux qui l'auraient oublié, il est simple de comprendre l'influence de la prévalence sur les valeurs prédictives d'un test diagnostique. Utilisons un exemple simple pour comprendre le défi posé par la prévalence. Soit un test diagnostique dont les caractéristiques peuvent être jugées acceptables, comme par exemple, un test ayant une sensibilité de 100 % et une spécificité de 90 %, soit une population totale d'un pays qui serait de 100 millions de personnes, pays dans lequel la prévalence de la maladie serait de 1 %. Une telle prévalence signifie donc que 99 millions de personnes n'ont pas ou n'ont pas eu la maladie et que 1 million l'a ou l'a eue. En appliquant le test à toute la population, comme la spécificité est de 90 %, il y aura 10 % de faux positifs chez les patients n'ayant pas ou n'ayant pas eu la maladie, donc le test sera positif chez 9,9 millions de sujets sains, et il sera positif chez 1 million de patients contaminés, puisque sa sensibilité est de 100 %.

La conséquence est simple : en cas de test positif, la probabilité de ne pas avoir été contaminé est pratiquement 10 fois plus élevée que celle d'avoir été contaminé (valeur prédictive positive ou VPP : 9,17 %). Par le même calcul, si la prévalence est de 10 %, la probabilité d'être ou d'avoir été contaminé en cas de test positif est proche de 1 sur 2. Maintenant, imaginez le résultat en cas de prévalence à 0,2 %. Changeons les caractéristiques du test, qui aurait maintenant une sensibilité de 100 % et une spécificité de 98 % (comme le demande le référentiel de la HAS concernant la spécificité), la valeur prédictive positive du test devient acceptable, puisqu'elle passe à 85 % en cas de prévalence à 1 %, mais ne l'est toujours pas en cas de prévalence égale à 0,2 %.

Maintenant, si l'on garde une spécificité élevée (à 98 %) et que l'on diminue la sensibilité à 90 %, la VPP passe à 31 % si la prévalence de la maladie dans la population est de 1 % : donc là encore, il y a plus de probabilité de ne pas être ou de ne pas avoir été contaminé lorsqu'un tel test donne un résultat positif.

En changeant de perspective, si la question prioritaire est de savoir si le patient est indemne de contamination, la sensibilité du test prend une plus grande part : si elle est par exemple de 70 %, cela veut dire que 30 % des personnes malades auront un résultat de test négatif et seront considérées à tort comme indemnes de contamination.

Enfin, si l'on veut établir la prévalence réelle de la contamination dans une population, il est utile que la spécificité du test soit aussi proche que possible de 100 %. Du fait de réactions croisées possibles avec des anticorps qui seraient, par exemple, la conséquence d'une contamination ancienne du sujet par un coronavirus endémique responsable du rhume courant, il pourrait être conclu à tort que la prévalence de la contamination par le virus étudié est élevée et ceci de façon inversement proportionnelle à la spécificité, faisant aussi conclure à tort à

une grande incidence de contaminations asymptomatiques par le virus étudié.

En pratique, concernant les tests diagnostiques, on aura compris qu'ils posent plusieurs types de problèmes et qu'ils peuvent parfois poser plus de problèmes qu'ils n'apportent de solutions : ils doivent donc être interprétés de façon adaptée.

Leur usage dans le langage politique ou populaire semble plus relever de croyances ou d'un usage symbolique ou emblématique que d'une réelle compréhension de leurs apports et limites. Ils ne peuvent être envisagés comme la solution au problème du déconfinement ou à celui de la prise en charge de la population. Il est ainsi stupéfiant d'entendre un dirigeant politique corse envisager de ne pas autoriser l'accès à l'île corse aux personnes n'ayant pas passé un test diagnostique. En effet, début mai, Gilles Simeoni, président du conseil exécutif de Corse, a proposé que chaque personne souhaitant venir en Corse doive présenter à l'aéroport ou au port un test de dépistage négatif datant de moins de 7 jours avant le départ. Si le test est positif, les voyageurs ne pourront pas embarquer et leur réservation (billets d'avion et logement) pourra être prise en charge par une assurance annulation COVID. Ce faisant, il semble donc permettre que viennent en Corse des personnes très contagieuses, car si la RT-PCR est utilisée, au moins 30 % des personnes contaminées ont des résultats négatifs, répondant ainsi aux critères politiquement requis mais sont très contagieuses, et si le sérodiagnostic est utilisé, les personnes contaminées depuis moins de 7 jours auront le virus mais ni la fièvre ni les anticorps, et satisferont donc à la demande en présentant un sérodiagnostic négatif.

Enfin, concernant l'utilité des sérodiagnostics, il est utile de rappeler certaines des propositions du cahier des charges de la HAS les concernant et qui constituent une exigence supplémentaire par rapport à la norme CE :

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

- la spécificité des sérodiagnostics doit être au moins de 98 % ;
- les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes ;
- les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité de la personne ;
- les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2. De

plus, la Commission nationale de biologie médicale (CNMB) vient de recommander de n'utiliser que des tests PCR ou sérologiques dont les techniques ont été validées par un Centre National de Référence, comme l'est par exemple l'Institut Pasteur.

■ Conclusion

Même si les indicateurs relatifs à une épidémie sont entachés d'une certaine marge d'erreur, ils fournissent des

indications utiles pouvant permettre des prévisions et des comparaisons. L'utilisation des tests diagnostiques ne doit être conçue qu'en en connaissant les limites et l'utilité dans la stratégie diagnostique.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Épidémiologie de la COVID-19

“Il n’y a peut-être rien eu dans notre histoire de si éphémère que la confiance dans le pouvoir.”

~ Hannah Arendt. *Condition de l’homme moderne*, 1961.

RÉSUMÉ : L’épidémie de COVID-19 s’achève en Europe. Elle a cessé dans 50 pays et régions du monde. Cette phase aura un bilan mondial comparable aux épidémies de grippe saisonnière sévères. La recrudescence de la pandémie n’est qu’une hypothèse parmi d’autres : elle peut aussi s’arrêter spontanément. Les conséquences sociales, économiques et sanitaires du confinement généralisé vont être considérables. L’ensemble de ces effets entraînera un recul de l’espérance de vie.



J.-F. TOUSSAINT

Professeur de Physiologie, Université de PARIS ;
Directeur de l’IRMES.

En ce début du mois de juin, il est utile de dresser un premier bilan, transitoire certes, mais instructif de l’épidémie de COVID-19. Elle s’achève en effet dans près de 70 pays, soit 1/3 de ceux qui ont déclaré au moins 1 cas. Sur le continent européen, cette phase aboutit actuellement à une diminution de 90 % du nombre quotidien de contaminations et de décès. Par rapport aux

maxima établis le 16 avril, cette réduction est désormais de plus de 50 % dans le monde et de 70 % en Amérique du Nord. En 6 mois, cette vague atteindra probablement un total mondial proche de 600 000 décès, à comparer aux 28 millions de décès survenus dans le même temps pour d’autres causes et aux 600 000 morts qu’entraînent les épidémies annuelles d’orthomyxovirus (**fig. 1**).

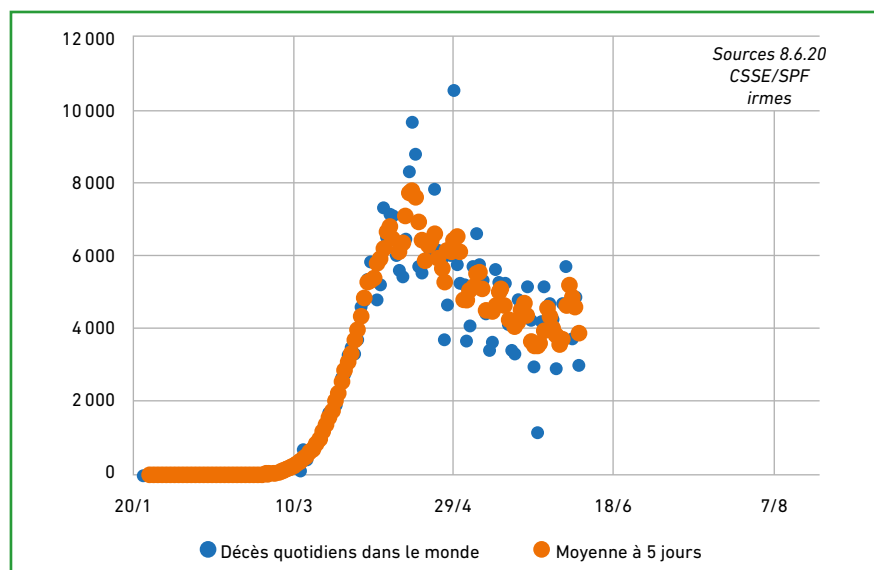


Fig. 1 : Évolution de la mortalité mondiale. COVID-19, nombre de décès par jour.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Il faut donc maintenant comprendre vers quoi nous nous dirigeons. Et dans quel état.

Le principal facteur pronostique de cette maladie est l'âge, et de très loin¹. Un précédent épisode, la canicule de 2003, avait déjà montré les vulnérabilités de nos anciens : nous ouvrons les yeux sur une vie fragile et des succès éphémères.

■ Aider la décision par l'évaluation du risque réel

Cet événement sanitaire s'inscrit dans une phase qui se prolonge autant dans le futur que dans le passé. Pour bien l'appréhender, il faut scruter le réel, fouiller le terrain, disséquer le temps et ne tenir compte que de la réalité sans l'obscurcir de conceptions erronées ou de simulations falsifiées.

La nature du risque réel est le seul indicateur qui doit guider notre décision. Dans un environnement (température, renouvellement de l'air, altitude...) non modifiable le plus souvent, le risque dépend principalement de deux facteurs : la circulation virale (contagiosité) et la vulnérabilité des personnes atteintes.

Même si elle reste fort peu mortelle (au moins 998 sur 1 000 personnes contaminées y survivent), il ne faut pas minimiser les spécificités de cette épidémie. Elle fut unique par sa vitesse de propagation et la célérité avec laquelle se déstabilisaient les patients ayant une forme sévère. Il faut ici encore rendre hommage au rôle majeur des soignants, praticiens de ville, équipes hospitalières, publiques ou privées, et à leur engagement sans faille ni tergiversation, ainsi qu'à ceux qui les ont soutenus.

Mais, dès le début, certaines choses ont été prises pour ce qu'elles n'étaient pas. Nous n'étions pas en guerre, nous n'étions pas en position de suicide col-

lectif, nous n'étions pas en situation de renoncer aux règles élémentaires et d'écarter la rigueur de l'analyse. Celle-ci aurait dû continuer de guider nos actions si nous n'avions malheureusement pas succombé à la panique.

L'erreur a certes pu venir d'abord des difficultés à organiser un recueil fiable des données. À plusieurs reprises, les chiffres officiels français furent en désaccord avec eux-mêmes et avec ceux que le gouvernement transmet à l'OMS (depuis le 12 avril, le nombre de contaminations diffère chaque jour de 22 000 à 35 000 cas entre ces deux sources). Les récentes soustractions de 342 décès en maisons de retraite (le 19/5, après celles des 13 et 15 mai) montrent à quel point il faudra reprendre le compte exact de décès mal attribués pour comprendre la réalité de ce qu'a été la COVID-19. Par ailleurs, les attributions sont également sujettes à de grandes difficultés : à New York, dans la panique initiale, plusieurs milliers de décès d'origine cardiaque – et non infectieuse – ont été attribués à tort à la COVID. Le 25 mai, l'Espagne a également soustrait 1918 décès de son compte initial. La réévaluation nécessaire de tous les bilans prendra du temps mais replacera précisément la COVID sur l'échelle des pandémies. Elle pourrait montrer *a posteriori* le prix de la peur dans nos décisions.

■ Simulateurs et prédications

La décision principale a été guidée par des estimations qui furent présentées le 12 mars aux représentants de notre République. Dans ce travail, beaucoup de choses étaient erronées : les modélisations se sont fourvoyées, les projections se sont trompées ; les simulations ne sont toujours pas reproductibles², les justifications restent infondées. Et les études actuellement publiées répètent les mêmes erreurs : des modèles naïfs et

dépassés³, des algorithmes instables, des prédictions inutiles tant l'écart entre les options était grand. C'est pourtant sur de telles simulations que s'est joué le confinement de la moitié de l'humanité. Une réponse inadaptée peut entraîner le décès d'un individu. À l'échelle d'une société, elle peut en provoquer l'effondrement et barrer l'avenir de nos enfants.

■ Stratégies

Nos limites adaptatives étant essentiellement techniques (manque de respirateurs en Lombardie) ou matérielles (masques, surblouses...), deux options s'offraient aux gouvernants :

- Tester et isoler (les malades et les sujets contacts : ce fut le cas en Corée et en Allemagne).
- Paralyser la totalité de la population (en reproduisant la stratégie que la Chine n'avait pourtant déployée que pour 6 % de sa population : celle du Hubei). En l'absence de toute possibilité d'expérimentation randomisée avec groupe contrôle, l'université d'Oxford a fait un travail remarquable, associant des centaines d'étudiants, pour détailler la nature exacte et la temporalité des mesures prises (écoles fermées, interdiction des manifestations collectives, campagnes de tests, etc. synthétisées en un index de stringence afin de comparer les pays entre eux)⁴. Ces études montrent qu'il n'existe aucun lien entre le caractère "strict" des mesures décidées (leur intensité de confinement, avec ou sans encadrement militaire par exemple) et la gravité de l'épidémie. L'OMS pourrait donc s'être trompée en suggérant cet unique moyen de réponse à la pandémie ; il faudra comprendre les raisons qui ont poussé sa direction à maintenir jusqu'en mai⁵ la nature menaçante de l'épidémie pour l'humanité, justifiant ainsi un confine-

² <https://github.com/mrc-ide/covid-sim/issues/116>

³ <https://covid.irsan.eu/fr/documentation/index/voir/2-11-mars-2020--Une-epidemie-deconcertante>

⁴ <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/projects/coronavirus-government-response-tracker>

⁵ <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

¹ La médiane au décès, de 84 ans, est similaire dans la plupart des pays.

ment dont on mesure pourtant l'absence de gain supplémentaire par rapport aux mesures de dépistage et de distanciation, voire sa capacité à amplifier la contamination dans les maisons de retraite.

Par temps de circulation virale importante ou accélérée (au début de la phase épidémique sub-exponentielle), seule la distanciation fait la preuve de son efficacité : – gestes barrières, masques, distance de 2 mètres entre les personnes ; – suspension des circonstances de foules (transports en commun, matchs en stade ou salles fermées, concerts...) ; – interdiction des lieux sans renouvellement d'air (salles confinées, recirculation aérienne par climatisation...).

De même, les plages atlantiques furent interdites d'accès pendant 2 mois (en confusion complète avec les bandes de sable bondées de la Côte d'Azur en juillet). Éric Caumes déclarait le mardi 5 mai : *"Je ne comprends pas que les plages ne soient pas accessibles."* Ce membre du Conseil scientifique COVID-19 montre que les mesures ne sont pas en rapport avec le risque : le confinement favorise la transmission familiale et la contagion entre les personnes confinées (EHPAD) alors que le renouvellement de l'air, surtout en extérieur, est la meilleure garantie d'une diminution de la propagation virale. Les plages sont, avec les forêts et les grands espaces ouverts (montagnes, parcs nationaux...), l'endroit où le risque de contamination est nul en l'absence de rencontres entre personnes. S'y promener seul (en maintenant toute rencontre éventuelle à plus de 2 mètres) ne doit donc non seulement pas être proscrit pendant la phase la plus active de la pandémie mais doit même être recommandé pour maintenir sa condition physique, seul rempart thérapeutique contre la maladie.

Fallait-il confiner ?

Aucun surplus d'efficacité n'était prouvé dans la littérature scientifique internationale au-delà des mesures de

distanciation décrites ci-dessus. Sur cette évidence, la Suède a développé un plan de réponse à l'épidémie très différent et, en l'absence de toute possibilité d'expérimentation, seule la comparaison "historique" entre pays reste ouverte à l'interprétation, malgré tous les biais possibles. Or, à cette aune, le confinement global n'apparaît pas favorable aux populations qui l'ont pratiqué. En Europe, le taux moyen des pays qui n'ont pas confiné est actuellement de 176 décès par million d'habitants contre 450 pour les pays qui ont confiné. De même, les régions similaires limitrophes (entre Suède et Norvège par exemple) ne montrent pas de différence en termes de taux de contamination. Enfin, l'analyse des coefficients montre que la mise en place des mesures de confinement ne change pas les taux de croissance des phases "explosives" de l'épidémie⁶.

■ Caractéristiques

Il existe une évolution spontanée de la maladie. On la comprend mieux maintenant que les pays non confinés achèvent leur parcours. Les promesses catastrophiques qui leur étaient faites n'ont pas été observées chez eux. Mais ces perspectives étaient déjà présentes dans les 30 régions chinoises hors Hubei qui n'ont pas contraint leur population à un régime aussi sévère qu'à Wuhan. Le Brésil enfin, qui a franchi le cap des 100 décès par million d'habitants (la Belgique a atteint la valeur 800 au même moment), donne également des clefs de compréhension de l'évolution "naturelle" de la pandémie en l'absence de réponse coordonnée par un État.

Pourquoi cette épidémie ne concerne-t-elle que 5 à 6 % (en valeur estimée) des populations dans les régions qui ont confiné et pas plus de 20 à 25 % (en valeur sérologique mesurée) dans les très rares États qui ont fait le choix de l'immunité collective ? Nul ne le sait encore, mais il est probable que ce trait soit spécifique de l'interaction virome-génome humain du SARS-CoV-2 et que la nature fractale de l'évolution sub-exponentielle de son taux de croissance⁷ soit à l'origine d'une limitation de l'extension que ce virus peut prendre.

■ Perceptions

D'où vient l'écart entre la réalité morbide de la COVID-19 (l'ordre de grandeur de l'effet à la fin de cette phase pandémique sera comparable à celui d'un orthomyxovirus, loin de celle du VIH ou des diarrhées infectieuses qui emportent des millions d'enfants chaque année dans le monde) et la perception d'une maladie comparable à la peste de 1347⁸ ? Les boucles de renforcement positif, par la répétition d'un seul message (la mort, le nombre de morts, le risque de mortalité, les morts prématurées, les morts hospitalisées, les morts cachées, les morts oubliées...) finissent par saturer l'espace cognitif. Le développement des techniques d'information instantanée et la concurrence des moyens de communication [9]⁹ qui y contribuent provoquent un déluge auquel notre cerveau n'est pas préparé ; il n'est alors plus en mesure de faire le tri. L'analyse d'Hannah Arendt se précise : *"Face à ceux qui ne veulent plus s'en remettre à leur expérience, parce qu'elle ne leur permet plus de s'y retrou-*

⁶ Meunier TAJ. Full lockdown policies in Western Europe countries have no evident impacts on the COVID-19 epidemic. MedRxiv, 2 mai 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.24.20078717v1>

⁷ Michael Levitt. UnHerd. 4 mai 2020. https://www.youtube.com/watch?time_continue=22&v=bl-sZdfLcEk&feature=emb_logo

⁸ Le 25 avril, Jérôme Salomon, DGS, rapproche les grandes pandémies historiques et la COVID-19 qui "peut être comparée à la pandémie de peste de 1347 ou à celle de grippe espagnole en 1917". Or, la peste de 1347 a coûté la vie d'un tiers de la population européenne. À l'échelle mondiale en 2020, une pandémie comparable aurait supprimé 2 milliards d'êtres humains. Celle-ci provoquera 500 000 décès, soit 4 000 fois moins. Dans quel but le directeur général de la Santé fait-il cette comparaison ? Souhaite-t-il éclairer ou obscurcir le débat ?

⁹ Depuis février, on assiste à la traditionnelle course aux records dans les journaux et les chaînes d'information continue pour savoir qui annoncera le plus grand nombre de décès en Chine, en Iran, en Italie, en Espagne, à New York puis au Brésil.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

ver, surgit la contrainte qu'on s'impose à soi-même d'être entraîné par le courant irrésistible des forces surhumaines, naturelles ou historiques."¹⁰

Enfin, l'émergence d'une propriété, non incluse dans les simulations initiales mais liée à la synchronisation des modes de réponse (le confinement de la plupart de pays touchés aboutit à la paralysie d'une moitié de la population humaine), entraîne l'effondrement économique et son cortège de conséquences sociales et sanitaires.

■ Évolution

Pour préserver une capacité de réponse adaptative optimale, il faut garder en tête tous les avènements possibles. Et pouvoir jongler d'une forme de réponse à une autre selon la réalité qui sera observée sur le terrain. Ce virus peut disparaître (ce fut le cas du SARS en 2003), persister (à bas bruit) ou prendre une cyclicité (hypothèse de saisonnalité) avec alternance hivernale hémisphère nord-hémisphère sud.

Avec ces trois hypothèses, une quatrième (la persistance à un niveau élevé de contaminations) semble déjà écartée puisque tous les pays et toutes les régions qui ont subi cette vague ont connu la même dynamique :

1. Une phase de mise en place non décelée (possiblement dès l'automne 2019 – plusieurs athlètes de différents pays européens ont en effet eu des syndromes grippaux particulièrement sévères à leur retour des championnats du monde militaires disputés à Wuhan du 18 au 27 octobre 2019).

2. Une phase explosive (celle de février/mars en Europe) d'environ 4 semaines, qui se produit lorsque des conditions, multiples, sont réunies (reste à savoir lesquelles : température, vulnérabilités,

seuil d'expansion de la période précédente, concurrence microbiologique...?).

3. Un pic (31 mars en France, 16 avril dans le monde).

4. Puis une décroissance qui s'étend sur 8 semaines pouvant aboutir à la cessation de l'épidémie.

La disparition complète et définitive est également peu probable puisque ce virus, s'il s'arrête de circuler, devrait rester en culture dans certains laboratoires P4, habilités à le maintenir sous très haute surveillance, comme le sont les virus de la variole ou du SARS.

La deuxième vague n'est pour l'instant qu'une hypothèse parmi les autres¹¹ et on ne la voit apparaître dans aucun pays du monde. Cependant, si elle advenait, ce pourrait être le retour d'un foyer maintenu actif durant l'hiver austral dans l'un des pays d'Amérique du Sud. La surveillance sanitaire s'y intéresse de très près. Mais cette vague devrait être

à la hauteur de la première. Au pic, le monde a connu près de 100 000 contaminations et 10 000 décès quotidiens. La France a culminé à 10 000 cas et 1 440 décès quotidiens début avril ; elle est parvenue à 343 nouveaux cas et 13 décès le 8 juin. Nous en sommes donc actuellement loin (fig. 2).

■ Perspectives

Nous avons dans le même temps assisté à une redistribution phénoménale des efforts de réflexion et des forces expérimentales. Tout le monde, en sciences biomédicales comme dans beaucoup d'autres, ne travaille plus que sur le coronavirus. Dans tous ces domaines de recherche, comme dans les médias, il faudra apprendre à se désintoxiquer. Mais il faudra aussi se réhabituer à la mort. D'abord parce qu'arrive à un âge avancé dans nos pays toute la génération née après la Seconde Guerre mondiale. Ensuite parce que, depuis une décennie, nous approchons les plafonds de nos capacités et,

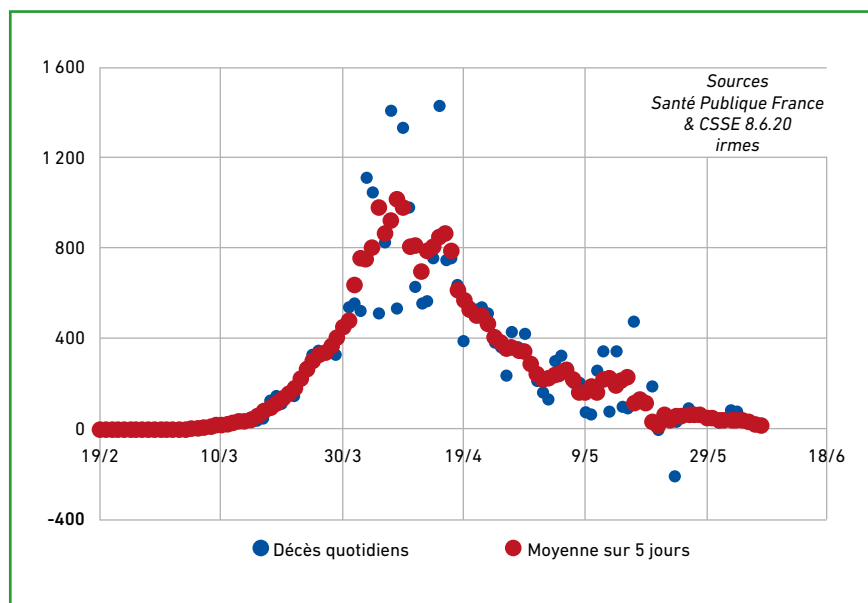


Fig. 2 : France. Décès totaux COVID-19 (décès hospitaliers + EHPAD).

¹⁰ Idéologie et Terreur, Hannah Arendt, 1953.

¹¹ "Pour l'instant rien n'indique que ce virus va réapparaître pendant l'hiver" selon Maria Van Kerkhove, OMS, Health Emergencies Programme Leader, Conférence de presse du 25 mai 2020.

peut-être, les limites de notre évolution. Cette dernière hypothèse restera sans réponse du point de vue de l'humanité mais qu'elle trotte régulièrement au fond de nos arrière-pensées en dit long sur la somme de connaissances engrangées allant toutes en ce sens. L'espérance de vie ne pourrait alors plus que se maintenir ou reculer, surtout si nos décisions contribuent à l'aggraver.

Enfin, surtout parce que de violentes contraintes (infectieuses, climatiques, économiques...) vont se reproduire maintenant à des fréquences de plus en plus élevées. Le réarmement de nos prédateurs primaires (virus, bactéries, parasites et champignons) et l'élévation de leurs capacités de résistance à tout notre arsenal thérapeutique montrent que l'équilibre atteint en notre faveur n'était que transitoire et précaire. La

balance a toute chance désormais de revenir à leur avantage.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Ce n'est pas parce qu'ils sont nombreux à avoir tort qu'ils ont raison

"Je m'intéresse à l'avenir parce que c'est là que je vais passer le reste de ma vie"

~ Charles Franklin Kettering (1876-1958).



F. DIEVART
ELSAN clinique Villette, DUNKERQUE.

Au terme de ce numéro spécial de *Réalités Cardiológicas* consacré à la pandémie de COVID-19, il semble utile de porter un regard sur les décisions prises lors de celle-ci, sur certaines de leurs conséquences et de faire un peu de prospective.

■ Faire face à l'incertitude

Les premières décisions prises au début de la pandémie, c'est-à-dire en phase de grande incertitude concernant la COVID-19, ont été guidées par les déterminants connus de celle-ci. Il s'agissait principalement de connaissances virologiques fondamentales, soit spécifiques au virus en cause, soit générales et permettant des raisonnements par analogie ou modélisation. Il s'agissait aussi des premières données provenant de Chine qui indiquaient que la maladie avait une contagiosité de type exponentielle, susceptible de doubler le nombre de cas tous les 5 jours, et une morbidité initialement évaluée comme élevée, notamment en matière de prise en charge en lits de réanimation, et ce, pour une durée supérieure à celle du doublement de la prévalence.

Ces données faisaient envisager qu'il allait y avoir un recours croissant à des unités de réanimation dont le nombre est fixe et limité bien qu'adaptable mais avec une marge de manœuvre non exten-

sible à volonté. Enfin, d'autres éléments étaient aussi importants à prendre en compte comme la létalité, estimée initialement entre 1 et 3 %, et les facteurs de risque de complications et de décès, tels certaines vulnérabilités et l'âge.

1. Options sanitaires

Que faire ? Quelles étaient les options ? Et ce, tout en sachant qu'aucun traitement spécifique n'existait et n'existe à l'heure où ces lignes sont écrites, et que la situation était inédite à cette échelle.

● Première grande option : attendre

C'est-à-dire, attendre un traitement efficace, attendre un vaccin, attendre une immunité naturelle des 2/3 de la population, attendre que le virus disparaisse "naturellement"... Ces options sont possibles, mais au moins en limitant les foyers à fort potentiel contagieux pour les personnes les plus à risque de décès ou de complications. Et même dans ce cas, il faut accepter éventuellement et préalablement qu'il puisse y avoir à la fois un nombre croissant de patients justifiant un séjour en réanimation et un nombre important de décès.

Pour la France, en prenant un taux moyen de létalité de 2 % et en l'appliquant aux 2/3 de la population française estimée à près de 67 millions d'habitants, le nombre de morts dus à la mala-

die pendant l'épidémie pouvait donc être estimé, sans mesure préventive, à 900 000, nombre à rapporter à la mortalité annuelle de l'ordre de 610 000. Ne rien faire et attendre conduisait donc à envisager une mortalité multipliée par pratiquement 2,5 en 2020.

● **Deuxième grande option : limiter la propagation**

Plusieurs mesures sont possibles : elles peuvent être plus ou moins importantes et, pour certaines, non exclusives l'une de l'autre.

>>> Une option est de promouvoir les gestes barrières : port du masque, tenue d'une distance suffisante entre les personnes, lavage des mains fréquent notamment avec des solutions hydro-alcooliques et... tant pis pour les vestes en cachemire ou les blousons en cuir, éternuer dans son coude (sans oublier de retirer son masque...). Prise seule, cette option suppose que, soit l'épidémie diminuera voire pourra donner l'impression de disparaître (mais pour combien de temps ?), soit le virus finira par disparaître "naturellement" sinon il faudra continuer indéfiniment à adopter ces gestes barrières, soit que, progressivement et de façon lissée, les 2/3 de la population finiront par être immunisés sans avoir eu à saturer les services de réanimation.

>>> Une autre option est de faire le diagnostic de la maladie, sélectivement ou à l'échelle de la population, puis d'effectuer un traçage des contacts, puis d'isoler ou confiner les seuls cas malades. Cela suppose que toute la population accepte d'être surveillée et qu'il existe des tests diagnostiques, et que ceux-ci soient suffisamment fiables, notamment en matière de sensibilité.

>>> Une autre option est de diminuer plus ou moins fortement les contacts entre les membres d'une population. Une version minimale peut consister à interdire la fréquentation de lieux où les contacts

sont multiples ou très rapprochés (écoles, manifestations sportives et culturelles, restaurants...). Le stade ultime est l'isolement complet de la population par la méthode du confinement, les sorties n'étant autorisées qu'en ayant recours aux gestes barrières et pour des activités ou besoins indispensables. Cela suppose de sacrifier sélectivement une grande partie de l'activité économique. Un stade intermédiaire est le confinement sélectif, comme celui des personnes vulnérables par exemple. Cela suppose de disposer précocement de marqueurs de vulnérabilité spécifiques à cette épidémie et que les personnes ainsi ciblées acceptent cette sorte de discrimination.

2. Les choix

Chaque pays a fait des choix spécifiques et une majorité a eu recours au confinement plus ou moins complet de tout ou partie de son territoire. À un extrême, il y a eu le confinement drastique de certaines régions comme en Chine, en Italie, en Espagne, au Mexique ou en Algérie (Blida). L'extrême semble avoir été atteint aux Philippines où le président Rodrigo Duterte a demandé aux forces de l'ordre d'abattre toute personne à l'origine de "troubles" dans les régions placées en confinement. Pendant la période de confinement, les Philippines n'ont pas pu assister aux obsèques de leurs proches et les morts de la COVID-19 ont été incinérés sans que les parents n'aient pu voir leur corps. Mais, à l'autre extrême, il y a eu des choix très particuliers chez certains dirigeants, comme au Turkménistan, dont les dirigeants ont été jusqu'à nier la réalité du virus et interdire l'utilisation du mot coronavirus. Ou comme en Biélorussie, où le président Alexandre Loukachenko a assuré que le virus n'était pas présent dans le pays et que, de toute façon, il suffisait de boire un verre de vodka pour s'en prémunir.

Au total, il a été estimé que plus de 3 milliards de personnes ont été soumis à un confinement plus ou moins important durant la pandémie, soit la moitié de la

population mondiale, un événement encore jamais vu. L'importance de ce chiffre est en partie due à la décision du Premier ministre indien Narendra Modi qui a ordonné mardi 24 mars un confinement total de l'Inde pour son 1,3 milliard d'habitants, et ce au moins jusqu'au 17 mai.

La Chine a adopté précocement des mesures drastiques de confinement dans les régions soumises à l'épidémie. Les pays européens ont été les premiers à ordonner le confinement de la totalité de leurs populations. L'Italie a été la première, à partir du 11 mars, rapidement suivie par l'Espagne, l'Autriche et la France, puis par presque tous les pays de la zone européenne. L'Espagne a transitoirement renforcé son plan de confinement en n'autorisant les sorties que pour les professionnels de la santé, de l'alimentaire et les forces de l'ordre. Quelques pays ont appliqué un confinement partiel dans certaines villes ou portions de leur territoire, telle l'Allemagne. En Europe, seuls la Suède et les pays baltes n'ont pas adopté de mesures de confinement mais ont fait interrompre plusieurs activités, comme les activités scolaires et sportives, et ont fait fermer les grandes surfaces commerciales.

La Corée du Sud et Singapour, pays pourtant proches de la Chine, n'ont adopté aucune mesure de confinement. Mais cela est relatif car, par exemple, en Corée du Sud, il y a eu une application massive de tests de dépistage à l'ensemble de la population, conduisant à isoler tous les porteurs du virus, même asymptomatiques. Ce choix particulier est expliqué par le fait que la Corée du Sud avait été touchée en 2015 par une épidémie de MERS-CoV et qu'elle s'était ensuite préparée à une nouvelle épidémie de ce type en multipliant les laboratoires pouvant produire et distribuer des tests diagnostiques.

Alors que s'est propagée une rumeur suggérant que l'Afrique noire avait un taux de mortalité très faible en n'ayant pris

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

aucune mesure, et que cela serait dû à une forte consommation d'antipaludéens, donc d'hydroxychloroquine qui aurait joué un effet préventif, la réalité est tout autre. De nombreux pays d'Afrique noire ont bien adopté des mesures de confinement plus ou moins strictes et de tout ou partie de leurs territoires : il en a ainsi été, par exemple, du Botswana (confinement du 2 avril au 30 mai), du Congo-Brazzaville, de Kinshasa en République démocratique du Congo, du Kenya, de la Gambie. Mais aussi de nombreux autres pays d'Afrique comme l'Algérie, le Maroc (confiné du 20 mars au 20 mai), la Lybie ou l'Afrique du Sud, pays d'Afrique le plus touché par l'épidémie.

En Israël, il avait été initialement adopté une politique de dépistage systématique afin de n'isoler que les cas malades, mais le 17 mars, les dirigeants ont interdit les déplacements "non essentiels", les habitants ne pouvant sortir de chez eux que pour *"aller acheter de la nourriture et des médicaments, consulter un médecin ou se rendre à leur travail, où il ne doit pas y avoir plus de 10 personnes"*.

Aux États-Unis, seuls 8 États ruraux n'ont pas eu recours à des mesures de confinement.

Les modalités choisies pour faire face à la pandémie ont donc été très diverses selon les pays, mais les territoires et populations y sont tout aussi divers, notamment en matière de densité de population et de moyenne d'âge. Il sera donc probablement très difficile d'évaluer comparativement l'effet des mesures prises pour juger de leur efficacité réelle, et ce, même si plusieurs études ont été débutées dans cet objectif et si de tels travaux sont essentiels pour l'avenir.

3. Confinement et activité économique : trois critères guidant les choix

Dès lors que l'option d'un confinement plus ou moins sélectif, plus ou moins large d'une population d'un pays est

choisie, il y a un effet collatéral : sacrifier une partie de l'activité économique. Que mettre alors dans l'équation, en d'autres termes, sur quels critères décider d'arrêter plus ou moins complètement l'activité d'un secteur économique ?

Trois éléments semblent pouvoir tout à la fois expliquer certains des choix faits, les différences d'évolution des divers secteurs économiques et certaines conséquences de la pandémie : le caractère **indispensable** ou non d'une activité, le fait qu'elle puisse ou non être maintenue et donc **substituable** en garantissant la distance entre les personnes, ce que permet le télétravail par exemple, et enfin, le fait qu'elle évite ou pas, et plus ou moins le **regroupement** de personnes.

>>> À l'aune de ces trois critères, il était possible d'envisager une première grande conséquence de la maladie, quasi indépendante des choix qui auront été faits : les personnes dépendantes, notamment âgées et institutionnalisées, allaient devoir payer le plus lourd tribut à l'épidémie. En effet, l'aide aux personnes dépendantes est indispensable, donc non sacrificable, elle ne peut faire l'objet d'une activité de substitution, le contact pour les soins et la toilette est direct et, enfin, ces personnes sont regroupées en institution. Il fallait donc s'attendre, dès le début de l'épidémie, à ce que la mortalité dans les institutions regroupant des personnes vulnérables, et au premier rang les EPHAD, soit particulièrement élevée. Et ce, quelles que soient les mesures prises, mesures cependant indispensables pour limiter ces conséquences prévisibles. Quant à l'atteinte des personnes dépendantes et vivant à leur domicile, elle allait dépendre de l'importance des gestes barrières adoptés au niveau individuel, et du nombre et de la source des contacts permettant de satisfaire les besoins de ces personnes.

>>> Une deuxième conséquence prévisible est relative au premier critère. Apprécier le caractère indispensable d'une activité justifie de prendre en

compte plusieurs éléments et d'établir des priorités. Parmi ces dernières figurent ce qui est indispensable à la vie (alimentation) et à la santé, ou mal substituable (telles la promenade des animaux de compagnie, l'activité physique), mais aussi certaines activités de la cité (obligations juridiques ou de travail non substituable comme la gestion des déchets, ordures...). En la matière, les priorités ont semblé être assez relatives. En France, cette évaluation a conditionné les modalités du confinement comme les sorties possibles et les activités économiques pouvant se maintenir sans substitution. En Chine, dans la ville de Wuhan, aucune sortie du domicile n'a parfois été possible, les besoins essentiels comme l'accès aux denrées alimentaires devant se faire par un intermédiaire.

>>> Une troisième conséquence est liée au fait que chacun des trois critères cités repose plus ou moins sur des éléments subjectifs, notamment le caractère indispensable ou non d'une activité, qu'elle soit économique ou non. Cela explique que, quels que soient les choix faits lors d'un confinement mais plus encore lors d'un déconfinement, ils s'exposent à la critique. En effet, le caractère indispensable d'une activité économique pourrait être analysé à titre personnel ou catégoriel avec un modèle simple : *"Cette activité est indispensable car elle est indispensable à ma propre survie économique et à celle de mon secteur économique", "toutefois, par nécessité vitale collective, j'accepte qu'une partie plus ou moins grande de mes capacités économiques soit amputée tant que l'urgence sanitaire est effective"*. Il convient donc pour qu'une personne accepte d'arrêter de travailler qu'elle ressente cette urgence sanitaire comme étant prépondérante mais aussi qu'elle ait ou espère avoir une compensation pour accepter un arrêt d'activité économique. Le caractère indispensable ou nécessaire d'une activité peut donc être diversement apprécié, ce qui explique plusieurs révoltes populaires faisant

que certaines personnes ont souhaité continuer à travailler et que l'activité économique ne se soit pas arrêtée, quelles qu'en soient les conséquences pour leur santé. Ce fut le cas dans plusieurs pays pauvres, mais aussi aux États-Unis et en Chine.

>>> Autre conséquence, guidés par ce mode d'analyse, les groupes de pression agissant pour des secteurs s'estimant lésés par les choix adoptés n'ont alors cessé de rappeler auprès des responsables et de l'opinion publique quel poids le secteur qu'ils défendent occupe dans le PIB, quel poids il représente en matière d'emplois et quel est son poids social et psychologique. Plusieurs acteurs économiques, à partir du moment où un déconfinement sélectif a été mis en place, ont ainsi entamé une litanie reposant sur ces éléments. Si cette litanie n'a pas porté pendant la période de confinement durant laquelle l'économie était quasiment à l'arrêt, c'est que, soit elle ne s'est pas exprimée, du fait de l'acceptation du confinement par sidération devant les conséquences potentielles de l'épidémie, et donc par nécessité, soit qu'elle a été étouffée par une information dévolue au comptage journalier des passages en réanimation et des décès, la rendant par là même inappropiée.

Même s'il n'était pas exprimé, le ressentiment existait chez certains et s'est accru lors du déconfinement sélectif, alimenté par une vision très personnelle du caractère indispensable d'une activité : *"pourquoi tel secteur est-il autorisé à reprendre une activité et pas le mien ?"*, *"Pourquoi ne puis-je pas rouvrir mon restaurant ou mon café alors que les écoles ouvrent ?"*, *"En plus, l'école peut être faite en télétravail alors que mon métier ne peut pas l'être"*, etc.

Mais en cela, la comparaison avancée est souvent sélective et oublie plusieurs éléments pour ne retenir que ceux nécessaires à nourrir sa déception ou mettant en évidence un éventuel para-

doxe. Ainsi, prenons comme exemple un paradoxe parfois avancé entre l'activité de restauration, toujours à l'arrêt, et l'activité scolaire, reprenant progressivement : pourquoi une telle différence de traitement peut-on se dire ? Mais tous les éléments de comparaison sont-ils pris en compte quand on analyse sommairement un paradoxe apparent ? En effet, une partie de l'activité de restauration peut aussi s'adapter en allant vers une sorte de télétravail, par exemple, en composant des plats spécifiques et en les faisant livrer *via* des plateformes Internet et des applications. Pourquoi cela ne se ferait-il pas dès lors que l'école a rapidement su s'adapter au modèle du télétravail ? Ce faisant, on oublie aussi qu'en rouvrant les écoles, on libère les parents qui peuvent reprendre leur activité économique. Et on oublie que l'école n'est pas seulement un lieu d'apprentissage et de connaissance mais aussi un lieu de sociabilisation.

On oublie aussi une chose, l'effet économique de la scolarité à distance, et qu'une patiente m'a signalée : elle est enseignante et a 3 enfants d'âge scolaire, ce qui signifie pour elle, dans le cadre d'une activité scolaire en télétravail, de disposer de 4 ordinateurs ou équivalents (tablette, téléphone adapté) à la maison. Elle s'est par ailleurs aperçue en recevant par mail les copies de ses élèves que la possession d'un ordinateur n'était pas systématique chez les collégiens.

De façon simple, lorsqu'un secteur met en avant ses avantages potentiels pour expliquer en quoi il serait injustement traité, notamment par rapport à un autre, et pas obligatoirement dans une analyse subjective et intéressée, il oublie souvent des pans entiers de raisonnement qui modifient les termes d'une comparaison.

Quoiqu'il en soit, outre les effets économiques propres, la situation de confinement – et plus encore celle de déconfinement progressif – peut être un vecteur de tensions sociales.

On retiendra de tout cela que, lorsque le choix d'un confinement total d'une population est fait, il semble logique que l'activité qui peut être permise ou non repose sur des critères pour lesquels 3 notions sont à prendre en compte : le caractère indispensable, le caractère non substituable et l'ampleur des regroupements qu'elle nécessite. L'appréciation de chacun de ces critères a une part de subjectivité. Cette dernière, couplée aux conséquences économiques de la pandémie, pourrait avoir des effets sur les modes et choix de vie et sur les choix électoraux et politiques.

Après une crise sanitaire, y aura-t-il une crise économique et une crise sociale ?

4. Incertitudes

De tout cela, on comprend qu'il y aura plusieurs conséquences à la pandémie de SARS-CoV-2, dont la nature propre et l'ampleur sont difficiles à prévoir.

>>> Une première conséquence importante sera probablement économique et ce, tant au niveau public que privé. Quels seront le poids de la dette publique et les conséquences de celle-ci ? Les prévisions du FMI pour la France indiquent que la dette publique passera en 2020 de 100 % à 120 % du PIB, voire plus si le PIB diminue. Quel sera le frein imposé par cette dette aux investissements sanitaires envisagés ?

>>> Une deuxième conséquence sera potentiellement sociale, nourrie d'un certain ressentiment avec de possibles conséquences politiques.

>>> Enfin, pour justifier les choix faits, notamment en matière économique, un gouvernement dispose de plusieurs leviers qu'il utilisera diversement : renforcer la notion de nécessité "vitale", utiliser la pédagogie et donc la communication, compenser les pertes et donc indemniser et creuser plus encore la dette publique... Chacun de ces moyens aura aussi ses conséquences spécifiques mais mal prévisibles.

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

■ L'avenir ou l'incertitude à l'état brut...

Nul ne peut actuellement prévoir l'évolution de l'épidémie et plusieurs scénarios coexistent.

Une équipe d'épidémiologistes de Harvard a proposé 5 scénarios possibles (*Science*, 10.1126/science.abb5793 2020) en se basant sur des données de saisonnalité, d'immunité et de réactions croisées avec deux autres coronavirus humains responsables du rhume courant. Le scénario le plus optimiste fait état d'un deuxième pic épidémique au

deuxième semestre 2020, puis d'une extinction de la maladie. Les 4 autres scénarios comprennent tous des pics récidivants, comme des vaguelettes, et les scénarios ne diffèrent que par la hauteur des pics, leur durée plus ou moins longue et leur périodicité plus ou moins régulière.

En faisant reposer leurs modèles sur les connaissances concernant la grippe, en prenant en compte plusieurs prémisses et hypothèses, au Minnesota, le Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) envisage 3 grands scénarios. Les prémisses sont que la COVID-19 a une période d'incubation

plus longue, une dispersion plus asymptomatique et un R_0 plus élevé que celui de la grippe. Il faudra donc qu'il y ait plus de personnes infectées et développant une immunité avant que l'épidémie ne cesse. En se référant aux connaissances sur la grippe, une fin d'épidémie ne peut pas être envisagée avant 18 à 24 mois, et en tout cas, pas avant que 60 à 70 % de la population soit immunisée. De ce fait, l'épidémie continuera et, selon les mesures préventives adoptées, elle pourrait prendre 3 allures différentes caractérisées par la hauteur et l'intervalle entre les pics épidémiques entre janvier 2020 et au moins janvier 2022 (**fig. 1**). Les auteurs indiquent que les autorités sanitaires devraient baser leur politique de prise en charge sur le pire des 3 scénarios, celui comprenant le pic le plus élevé.

Mais, d'autres équipes, en utilisant une analogie avec le SARS-CoV et les premières observations post-déconfinement, jugent que l'épidémie va s'éteindre progressivement et naturellement. Cela signifie-t-il que ce virus sera éradiqué ou seulement en attente ?

■ ...mais imprévisibilité relative

Même si les lignes qui vont suivre appliquent strictement une des lois de Murphy citée en épigramme du billet introductif de ce numéro spécial, à savoir "On ne peut prédire les choses qu'une fois qu'elles se sont produites", et même si l'on ne peut prévoir ou prédire l'évolution de la pandémie en cours, je pense que l'on pouvait prédire sa survenue. Plus encore, maintenant, je pense que l'on peut envisager comme hautement probable la survenue de nouvelles pandémies à d'autres virus dans les prochaines années. La pandémie actuelle était un scénario à degré de probabilité croissante, comme l'est une prochaine possible autre pandémie. Un peu comme lorsque l'on prédit qu'une personne est plus à risque d'infarctus qu'une autre, sans pouvoir affirmer que l'infarctus sur-

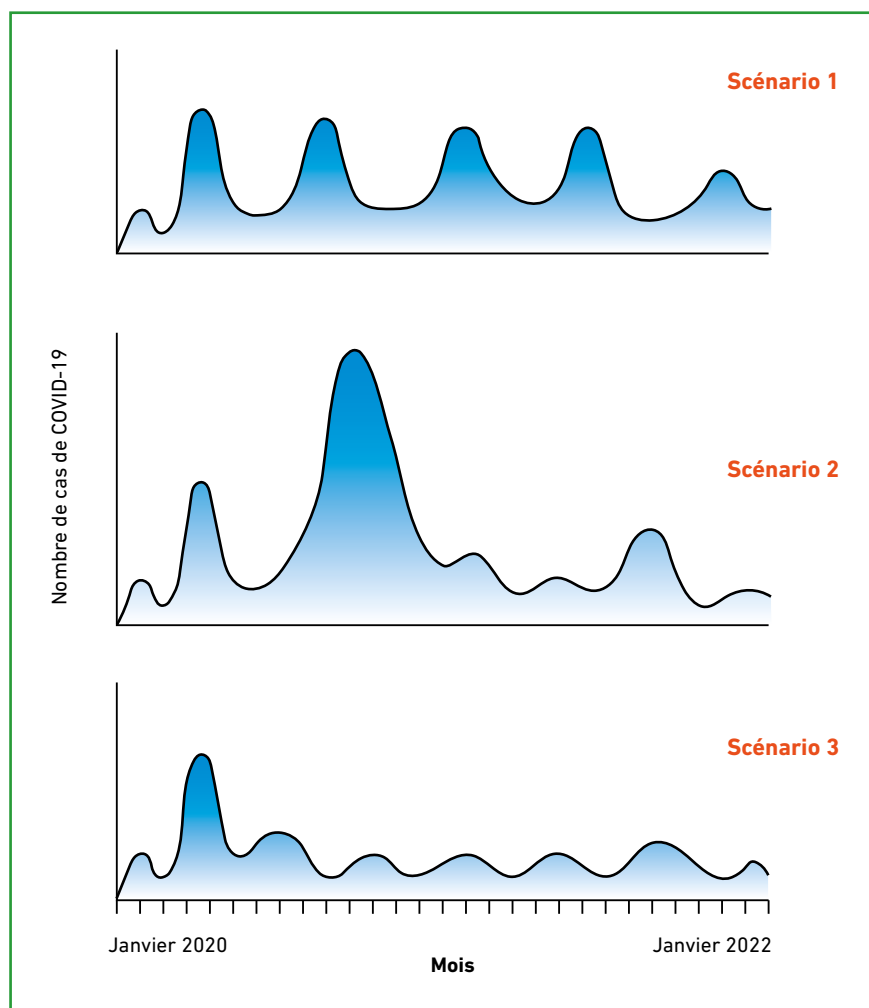


Fig. 1 : Les 3 scénarios d'évolution de la pandémie fournis par le CIDRAP (Center for Infectious Disease Research and Policy) de l'Université du Minnesota aux États-Unis. (réf: https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/cidrap-covid19-viewpoint-part1_0.pdf)

viendra, ni quand, ni quelles en seront les conséquences.

Quatre éléments pouvaient faire envisager qu'une telle pandémie aurait lieu et font envisager que d'autres pandémies auront lieu. Ces 4 éléments sont le caractère très mutant de certains virus, l'urbanisation, l'internationalisation et les exemples récents. Ajoutons-y un élément faisant envisager que les taux de mortalité des futures épidémies pourraient encore croître : dans de nombreux pays, les progrès sanitaires ont contribué à augmenter le nombre de personnes âgées ou ayant une maladie chronique, et donc le nombre de personnes vulnérables et susceptibles d'avoir une complication grave ou de décéder lors d'une nouvelle menace sanitaire.

>>> Le premier élément cité prend en compte le fait que par "vocation" les virus se répliquent et que les virus à ARN (cas des coronavirus, du virus Ebola, des virus influenza H1N1...) ont une assez forte propension à muter, ce qui leur permet éventuellement de franchir la barrière d'espèce et donc potentiellement d'infecter l'homme.

>>> Le deuxième élément est qu'en conséquence de l'augmentation de la

population mondiale et de l'urbanisation croissante, la densité des populations a fortement augmenté dans certaines régions lors des dernières années. À titre indicatif, il y a maintenant dans le monde plus de 50 villes ou agglomérations de plus de 10 millions d'habitants dont 4 dépassent les 35 millions (Hong Kong : 65 millions ; Tokyo : 42 millions ; São Paulo : 36 millions ; Jakarta : 35 millions). On pourrait donc paraphraser Staline qui disait *"La mort d'un homme est une tragédie. La mort d'un million d'hommes est une statistique"* en disant *"Un virus qui mute au milieu du désert, c'est une anecdote, un virus qui mute dans une ville surpeuplée, c'est une épidémie"*.

>>> Le troisième élément est l'augmentation du nombre de voyages internationaux. Lors des 20 dernières années, la croissance des vols aériens internationaux a crû en moyenne de 5 à 7 % par an, et en 2018, et uniquement pour des raisons touristiques, 1,4 milliard de personnes a franchi une frontière au moyen d'un transport aérien. Dès lors, si l'on compare la situation de 2002 (première épidémie de SRAS) à celle de 2019, le nombre de personnes franchissant des frontières par voie aérienne a plus que doublé, et ce qui

n'aurait pu être qu'une épidémie peut devenir une pandémie.

>>> Enfin, quatrième élément, en moins de 20 ans, il y a eu au moins 5 virus qui ont donné lieu à des épidémies : le SARS-CoV, le virus EBOLA, le virus influenza A (H1N1), le MERS-CoV et le SARS-CoV-2.

Dès lors, on peut envisager, hélas, que le scénario qui vient de se produire se reproduira et que l'ordre des priorités pourrait en être modifié. Comment ne pas être d'accord avec Bill Gates qui affirmait : *"Si quelque chose tue plus de 10 millions de gens dans les prochaines décennies, ça sera probablement un virus hautement contagieux plutôt qu'une guerre. Pas des missiles, mais des microbes. On a investi énormément dans la dissuasion nucléaire, mais très peu dans un système pour arrêter les épidémies. Le monde doit s'y préparer. Nous ne sommes pas prêts pour la prochaine."*

Il va donc falloir adapter les politiques sanitaires et économiques, dans un premier temps pour vivre avec le SARS-CoV-2, et ce pour une durée non déterminable, puis surtout pour atténuer l'effet des prochaines pandémies à défaut de pouvoir les éviter.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Du SARS-CoV-2 à la COVID-19 en passant par le coronavirus : le cardiologue, l'infectiologie et la sémantique

- COVID-19 est de genre féminin et il est donc préférable pour être précis de dire et écrire la COVID-19 ou une COVID-19.
- SARS-CoV-2 et COVID-19 sont des acronymes qui désignent, pour le premier, le virus ou agent infectieux et, pour le second, la maladie due au virus. De ce fait, il est préférable de dire et écrire "avoir une COVID-19" et "avoir une infection ou avoir une contamination par le SARS-CoV-2" plutôt que "avoir une infection ou une contamination par la COVID-19".
- Le D de COVID-19 signifie maladie et le V de SARS-CoV-2 signifie virus, et il est préférable de ne pas dire ou écrire "la maladie COVID-19" ou "le virus SARS-CoV-2" mais "la COVID-19" et "le SARS-CoV-2".
- Le SARS-CoV-2 est un coronavirus d'origine animale ayant muté pour passer la barrière d'espèce et atteindre l'homme. C'est un virus à ARN enveloppé.
- Un virus se réplique et les virus à ARN ont une plus grande probabilité de modifier leur génome en se répliquant que les virus à ADN.
- Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des coronavirus et est le 3^e virus de cette famille issu d'une mutation d'un virus animal qui, au XXI^e siècle, a franchi la barrière d'espèce pour atteindre l'homme et engendrer une épidémie de grande ampleur avec des complications parfois létales. Par raisonnement analogique, il est vraisemblable qu'il surviendra d'autres épidémies voire pandémies de zoonoses virales.

Bloqueurs du système rénine-angiotensine et SARS-CoV2

- SARS-CoV-2 se lie à l'ACE2 pour pénétrer dans les cellules qu'il infecte.
- L'ACE2 est surexprimée chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.
- Les bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine augmentent l'expression et l'activité de l'ACE2 alors que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'ont probablement pas d'effet sur l'ACE2.
- Les traitements par les bloqueurs du système rénine-angiotensine ne doivent pas être interrompus pour diminuer la probabilité d'infection ou la gravité de la COVID-19.

Facteurs de risque et maladies cardiovasculaires exposant à une augmentation du risque de complication lors de la contamination par le SARS-CoV-2

Les cardiologues sont régulièrement interpellés par leurs patients pour savoir s'ils font partie de la population à haut risque de complication en cas de COVID-19. Faute de données claires, il faut faire preuve de bon sens dans les discussions avec les patients. Quelques éléments peuvent guider les discussions :

- L'HTA, le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires ont été trouvées comme comorbidités dans les formes graves de COVID-19.
- Cette association n'est pas élucidée : la présence plus importante de maladies cardiovasculaires chez les sujets âgés, qui sont plus à risque de formes graves, peut expliquer ces constatations.

Facteurs de risque et maladies cardiovasculaires exposant à une augmentation du risque de complication lors de la contamination par le SARS-CoV-2 (suite)

- Il est essentiel d'analyser le dossier de chaque patient pour chercher tous les autres facteurs de risque de forme grave de COVID-19 : âge > 65 ans, obésité, diabète, tabagisme, asthme.
- Le conseil d'un confinement prolongé, d'un arrêt de travail éventuel se prendra en fonction de l'ensemble de ces facteurs de risque, les téléconsultations seront privilégiées ainsi que le télétravail.
- Les gestes barrières doivent être expliqués et renforcés.
- La prise régulière du traitement médical et la prévention secondaire doivent être poursuivies dans cette période difficile. Il peut être utile de rappeler que plus de personnes décèdent dans le monde des complications du tabagisme que d'une COVID-19.

Syndrome coronaire aigu et contamination par le SARS-CoV-2

- Chute du nombre de SCA hospitalisés dans les délais (peur des patients, saturation du 15, retard, défaillances diverses...).
- Gravité accrue des formes de présentation.
- SARS-CoV-2 possiblement responsable d'une atteinte myocardique aiguë s'exprimant sous de multiples tableaux.
- Accroissement de la morbi-mortalité immédiate et possiblement à distance.
- Nécessité des registres institutionnels.

Insuffisance cardiaque et infection au SARS-CoV-2

- Les insuffisants cardiaques chroniques seraient plus à risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 et de développer des formes sévères de pneumopathies.
- L'âge avancé, le sexe masculin et les comorbidités de l'insuffisance cardiaque (IC) – HTA, obésité, diabète, coronaropathie, insuffisance rénale, BPCO – aggravent le pronostic en cas d'infection au SARS-CoV-2.
- L'atteinte myocardique au cours d'une infection au SARS-CoV-2 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 au cours d'une infection au SARS-CoV-2 en fonction des anomalies structurelles cardiaques préexistantes, de la phase évolutive de l'infection et de la sévérité du tableau : une IC à fraction d'éjection préservée, une IC à fraction d'éjection réduite et une IC aiguë *de novo* due à une myocardite fulminante ou à un syndrome de Tako-Tsubo.
- L'élévation des peptides natriurétiques et/ou de la troponine doit être interprétée avec prudence en tenant compte de la clinique et l'échocardiographie demeure l'examen clé.
- Le traitement de l'IC ou d'une HTA sévère doit être poursuivi en période d'épidémie de SARS-CoV-2, en dehors des patients hospitalisés pour une forme sévère de l'infection.
- Une information spécifique et une surveillance attentive des patients insuffisants cardiaques est nécessaire en période épidémique, faisant une place importante à la téléconsultation.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Arrêt cardio-respiratoire en période d'épidémie de COVID-19 : l'expérience francilienne

- Pendant la pandémie de COVID-19, il y a eu 2 fois plus d'arrêts cardiaques extrahospitaliers et 2 fois moins de transportés vivants à l'hôpital.
- Les circonstances de survenue ont été différentes par rapport à avant la pandémie avec moins de témoins, une survenue plus souvent à domicile et moins de réanimation.
- Conséquences directes et indirectes de la COVID-19 : 1/3 seulement de cette augmentation est potentiellement associé à la COVID-19.

De la contagiosité à la valeur prédictive positive. Quelques rappels et leurs implications pratiques

- La contagiosité est le nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse peut infecter. Pour le SARS-CoV-2, la contagiosité a été estimée en moyenne entre 2 et 3.
- La létalité est un rapport comprenant au numérateur le nombre de personnes décédées par un agent infectieux après en avoir été contaminées et, au dénominateur, le nombre total de personnes ayant été contaminées.
- Pour le SARS-CoV-2, la létalité étant directement proportionnelle à l'âge, son taux ne peut pas être fourni en valeur fixe et universelle, quel que soit le pays, car il dépend de la structure d'âge du pays.
- Pour interpréter un test diagnostique, l'élément majeur à prendre en compte lorsque ni la sensibilité du test ni sa spécificité ne sont très proches de 100 % est la prévalence de la maladie qu'il est censé diagnostiquer.
- La production d'IgM et/ou d'IgG n'étant détectable chez les patients contaminés qu'à partir de la 2^e semaine suivant l'apparition des symptômes, les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection au SARS-CoV-2 lors de la 1^{re} semaine suivant l'apparition des symptômes.
- Concernant le SARS-CoV-2, ni sa prévalence, ni la sensibilité et la spécificité des tests ne sont déterminées avec précision. Dont acte.

Épidémiologie de la COVID-19

- L'épidémie de COVID-19 s'achève en Europe. Elle a cessé dans 50 pays et régions du monde. Cette phase aura un bilan mondial comparable aux épidémies de grippe saisonnière sévères.
- La recrudescence de la pandémie n'est qu'une hypothèse parmi d'autres : elle peut aussi s'arrêter spontanément.
- Les conséquences sociales, économiques et sanitaires du confinement généralisé vont être considérables. L'ensemble de ces effets entraînera un recul de l'espérance de vie.

[Se connecter](#) | [S'inscrire gratuitement à la version en ligne](#)

réalités
CARDIOLOGIQUES



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

ACCUEIL | DOSSIERS | ARTICLES | ANNÉE CARDIOLOGIQUE | FORMATION | RECOMMANDATIONS | REVUE DE PRESSE | ANALYSE ARTICLE



Fermeture du foramen ovale perméable et infarctus cérébral: actualités

Par J.-L. Mas

REVUES GÉNÉRALES

DOSSIER : IC À FRACTION D'EJECTION PRÉSERV...



Rôle des comorbidités

Conduite à tenir devant une cardiomyopathie hypertrophique découverte chez le sujet âgé



Le diagnostic au clinicien

BILLET DU MOIS



11 MAI 2020

Sur l'hydroxychloroquine dans les maladies dues au coronavirus

Actualité oblige - et quelle actualité ! - la série "30 ans de cardiologie" est transitoirement interrompue pour faire place à une mise au point sur la polémique médiatique récente concernant l'éventuelle efficacité de l'hydroxychloroquine dans les maladies dues à un coronavirus dénommé SARS-COV-2. Pour rappel, COVID-19 est le nom de la maladie due au virus et non celui du virus. Par simplification, le nom générique "coronavirus", plus usuel et plus facile à prononcer, sera utilisé dans ce billet pour parler du SARS-COV-2.



16 AVRIL 2020

30ans de cardiologie, 30ans de **Réalités Cardiologiques** (épisode 3: le LDL reprend ses droits et les cardiologistes font ce qu'ils savent faire le mieux...)



10 MARS 2020

30 ans de cardiologie, 30 ans de **Réalités Cardiologiques** (épisode 2, la saga des statines)



10 FÉVRIER 2020

30ans de cardiologie, 30ans de **Réalités Cardiologiques** (épisode 1)



3 JANVIER 2020

ISCHEMIA: chacun y verra midi à sa portée



ARCHIVES NUMEROS >



COURS : IMAGERIE ET CARDIOMYOPATHIE DE TAKO-TSUBO



15 MAI 2018

Cas Clinique 2 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo



30 AVRIL 2015

Cas clinique 1 - Imagerie et cardiomyopathie de Tako-Tsubo

LES ÉDITIONS SPÉCIALES >



+ riche + interactif + proche de vous



Le petit cœur à prendre !

Comprimé d'aspirine gastro-résistant en forme de cœur
disponible en 2 dosages : en 75 et 100 mg⁽¹⁾



INDICATIONS CHEZ L'ADULTE ⁽¹⁾ :

Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien (PAC) ou un pontage infra-inguinal
Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ⁽²⁾ :

Prévention secondaire en dehors de la prise en charge de la phase aiguë du fait de sa formulation gastro-résistante induisant une libération différée de l'aspirine

Remboursement Séc. Soc. 65% - agréé Collect.

(1) Mentions légales Résitune® * AMM à la date du 28/04/2015

(2) Avis de la Commission de la Transparence Résitune®, 4 novembre 2015



Pour plus d'information, reportez-vous au Résumé de Caractéristiques du Produit, ainsi qu'aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM et de la HAS de juin 2012 sur le bon usage des agents antiplaquettaires (disponibles sur www.ansm.sante.fr et sur www.has-sante.fr)

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR Code : ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

