

I Revues générales

Atteintes cardio-pulmonaires de la COVID-19

RÉSUMÉ : La *coronavirus disease 2019 (COVID-19)* est une pathologie infectieuse due au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Son tropisme principal est pulmonaire du fait d'une transmission respiratoire et de l'invasion ciblée des cellules du système respiratoire à l'origine d'une atteinte pulmonaire pouvant aller de formes pas ou peu symptomatiques au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

À côté de l'atteinte pulmonaire, la COVID-19 peut être à l'origine d'un ensemble de lésions du système cardiovasculaire via l'invasion directe des cardiomyocytes ou une atteinte indirecte par des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques causant des atteintes variées : lésion myocardique, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.

Enfin, la COVID-19 peut être à l'origine de conséquences cardiovasculaires à long terme.



A. TRIMAILLE

Service de Cardiologie,
Nouvel Hôpital Civil, CHU de STRASBOURG.

Depuis 2019, le monde fait face à une pandémie due à un nouveau coronavirus, le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, à l'origine d'une maladie infectieuse appelée *coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Bien que l'atteinte initiale de la COVID-19 soit pulmonaire, avec une sévérité allant de formes pauci-symptomatiques ou de syndrome pseudo-grippal au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le SARS-CoV-2 peut également être à l'origine d'un ensemble d'atteintes cardiovasculaires par l'invasion cellulaire du virus et via des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques, ainsi que par l'aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes. On peut ainsi classifier les atteintes cardiopulmonaires de la COVID-19 en atteintes pulmonaires, atteintes cardiaques directes et atteintes cardiaques indirectes (*fig. 1*).

Les atteintes pulmonaires de la COVID-19

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin de polarité positive, enve-

loppé, de transmission essentiellement par les microgouttelettes et aérosols, et dont le tropisme principal est le système respiratoire [1]. Son récepteur cellulaire est l'*angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)*, exprimé notamment au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales. Après liaison à son récepteur, le clivage de sa protéine S par des protéases de l'hôte, telles la *transmembrane protease serine protease 2 (TMPRSS2)*, la cathepsine L ou la furine, déclenche l'internalisation du SARS-CoV-2 dans la cellule puis sa réplication et sa migration à l'origine d'une forte réponse immunitaire et de dommages cellulaires. De ce mécanisme découle l'atteinte pulmonaire de la COVID-19 qui peut aller jusqu'au SDRA.

Dans sa forme classique, un SDRA peut être en rapport avec une agression directe alvéolaire épithéliale, comme c'est le cas lors d'une pneumonie bactérienne ou virale, ou indirecte endothéliale lors d'une pancréatite aiguë par exemple. Dans les deux cas, cette agression provoque une activation des macrophages alvéolaires à l'origine d'une réponse inflammatoire pulmonaire, d'une aug-

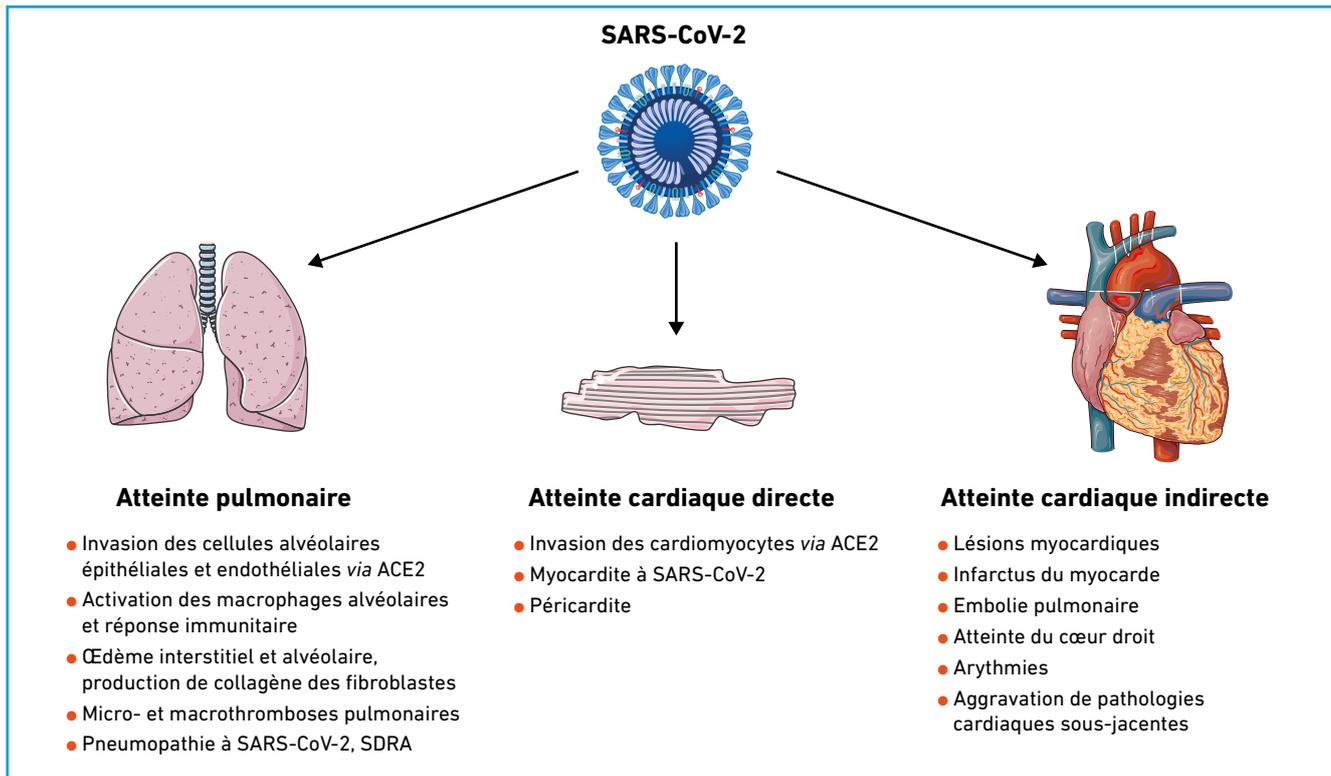


Fig. 1 : Atteintes cardiopulmonaires de la COVID-19. ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë. © Servier Medical Art (smart.servier.com).

mentation de la perméabilité capillaire pulmonaire et de la destruction de la membrane alvéolo-capillaire. Au plan histologique, on observe un œdème interstitiel et alvéolaire riche en fibrine, des lésions endothéliales et épithéliales, une réaction exsudative des fibroblastes avec une intense production de collagène, puis un processus de cicatrisation pouvant évoluer vers la fibrose pulmonaire. Au plan clinique, cette atteinte alvéolo-interstitielle provoque des anomalies des échanges gazeux ainsi qu'une baisse de la compliance pulmonaire avec augmentation des pressions inspiratoires, le tout provoquant une détresse respiratoire nécessitant des mesures de réanimation lourdes [2].

Bien que les formes les plus sévères d'atteinte pulmonaire de la COVID-19 répondent aux critères cliniques de SDRA, il existe certaines particularités physiopathologiques intéressantes à

noter. Premièrement, on observe chez les patients avec COVID-19 une hypoxémie marquée associée à une compliance pulmonaire pouvant être conservée, à l'origine de la distinction entre deux formes de SDRA associées à la COVID-19, un type L (*low elastance*) et un type H (*high elastance*), avec des différences en termes d'aspect scannographique et de gestion de la ventilation [3]. Deuxièmement, l'atteinte endothéliale et l'activation intense de la coagulation au cours de la COVID-19 entraînent la formation de microthromboses capillaires pulmonaires qui aggravent les rapports ventilation-perfusion, voire de macrothromboses à l'origine d'une embolie pulmonaire. Enfin, l'atteinte des cellules endothéliales du lit vasculaire pulmonaire est à l'origine d'une altération de la régulation de la vasomotricité et de la régulation du débit sanguin pulmonaire, compromettant également le rapport ventilation-perfusion.

Les atteintes cardiaques primaires de la COVID-19

L'expression d'ACE2 par les cardiomyocytes a rapidement fait suspecter la possibilité de myocardites secondaires à l'invasion directe du myocarde par le SARS-CoV-2. Dès le début de la pandémie, de nombreux cas de myocardites secondaires à la COVID-19 ont été rapportés. Il faut néanmoins souligner ici que la majorité des diagnostics de myocardite étaient portés sur l'association d'un contexte clinique évocateur (PCR SARS-CoV-2 positive, douleur thoracique, dyspnée), de perturbations biologiques consistant en une élévation de la troponine et un syndrome inflammatoire, et en des anomalies objectivées sur des imageries cardiaques (principalement des échocardiographies, parfois des imageries par résonance magnétique [IRM]). Or, selon le groupe de travail de la Société européenne de

I Revues générales

cardiologie portant sur les pathologies myocardiques et péricardiques, le *gold standard* pour le diagnostic de myocardite est la biopsie endomyocardique [4].

Les preuves anatomopathologiques de l'atteinte directe du myocarde par le SARS-CoV-2 restent néanmoins rares. Une étude autopsique de 39 cas de COVID-19 avait révélé dans 41 % des cas la présence d'au moins 1 000 copies virales au sein du myocarde mais sans qu'aucun diagnostic de myocardite n'ait pu être retenu selon les critères histologiques de Dallas [5]. Dans une revue systématique de la littérature, une équipe américaine a observé un taux de diagnostic de myocardite à SARS-CoV-2 confirmé histologiquement d'uniquement 4,5 % parmi des cas fortement suspects sur des critères cliniques, biologiques et d'imagerie [6]. La myocardite à SARS-CoV-2 ne semble donc pas être un mécanisme classique d'atteinte cardiaque, et la réaction inflammatoire systémique et l'orage cytokinique qui peuvent survenir au cours de la COVID-19 représentent probablement le principal mode d'atteinte cardiaque. Il semble donc plus correct de parler de myocardite associée à la COVID-19.

En pratique clinique, le recours à une biopsie endomyocardique pour confirmer le diagnostic de myocardite associée à la COVID-19 n'est probablement pas raisonnable à titre systématique, eu égard au caractère invasif et aux risques de cet examen. Le diagnostic doit donc être posé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie. Le contexte clinique a son importance car la myocardite associée à la COVID-19 semble survenir plus fréquemment chez les sujets de moins de 45 ans [7]. De plus, l'imagerie multimodale est particulièrement d'intérêt dans ce contexte avec l'échocardiographie qui doit rester l'examen de première ligne et l'IRM cardiaque qui doit venir en complément pour évaluer l'atteinte tissulaire, préciser la fonction ventriculaire gauche, chercher un œdème myocardique ou encore un

réhaussement tardif sous-endocardique en cas de fibrose séquellaire [8].

Une péricardite peut également survenir au cours de la COVID-19 [9]. Aucune étude n'a spécifiquement étudié cette complication qui semble se manifester de manière relativement rare, ce diagnostic ayant été retenu chez moins de 1 % des patients du registre français Critical COVID-19 France (CCF) [7]. Les mécanismes de la péricardite au cours de la COVID-19 ne sont pas clairement élucidés mais on peut au moins suggérer l'atteinte directe du myocarde et du péricarde par le virus qui a été retrouvé dans le liquide péricardique de patients en tamponnade [9], et la réponse péricarditique à la réaction inflammatoire systémique.

Les atteintes cardiaques secondaires de la COVID-19

Elles représentent la majorité des atteintes cardiaques de la COVID-19 et correspondent aux lésions cardiaques indirectement causées par l'infection : lésion myocardique, infarctus du myocarde (IDM), embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.

1. Lésions myocardiques et infarctus du myocarde

Selon la 4^e définition de l'IDM, le terme de lésion myocardique doit être utilisé en présence d'une élévation de la troponine au-delà du 99^e percentile d'une population de sujets sains [10]. Les lésions myocardiques sont fréquemment rencontrées au cours de la COVID-19, en particulier dans les formes les plus sévères. Une méta-analyse portant sur plus de 6 000 patients a retrouvé une prévalence de lésions myocardiques allant de 15 à 42 % selon l'âge et la sévérité de la maladie [11].

Les mécanismes de lésion myocardique au cours de la COVID-19 sont multiples : inflammation systémique, orage

cytokinique, état prothrombotique, déséquilibre entre les besoins et les apports myocardiques en oxygène secondaire à l'atteinte de la fonction respiratoire et toxicité virale directe. Il est intéressant de noter que la présence d'une lésion myocardique au cours de la COVID-19 est associée à une augmentation de la mortalité [11]. Le dosage de la troponine revêt donc une valeur pronostique qui peut être particulièrement intéressante chez les patients hospitalisés.

Le terme d'IDM doit être retenu lorsqu'il existe des signes cliniques, électrocardiographiques ou d'imagerie en faveur d'une ischémie myocardique aiguë [10]. Un syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST (STEMI) peut être la première manifestation de la COVID-19, sans que le résultat de la PCR SARS-CoV-2 soit toujours connu au moment du diagnostic [12]. Une étude espagnole a démontré qu'un diagnostic de COVID-19 chez des patients hospitalisés pour STEMI augmente le risque de mortalité intra-hospitalière (23,1 % vs 5,7 % respectivement ; $p < 0,0001$), de thrombose de stent (3,3 % vs 0,8 % ; $p = 0,020$) et de choc cardiogénique (9,9 % vs 3,8 % ; $p = 0,007$) en comparaison avec des patients sans COVID-19 [13].

Enfin, on peut signaler ici comme autre cause potentielle de lésion myocardique la publication de plusieurs cas de syndrome de Tako-Tsubo au cours de la COVID-19 qui peut jouer le rôle de *trigger* sans qu'aucun mécanisme spécifique ni valeur pronostique particulière n'ait été démontrés pour le moment.

2. Embolie pulmonaire

Très rapidement après le début de la pandémie, une fréquence anormalement élevée d'événements thromboemboliques veineux a été observée, en particulier chez les patients avec formes sévères hospitalisés en réanimation [14, 15]. Une méta-analyse incluant plus de 3 300 patients a observé un taux d'embolie pulmonaire de 16,5 %

POINTS FORTS

- L'atteinte pulmonaire de la COVID-19 découle de la présence d'ACE2, récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2, au niveau des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales des capillaires pulmonaires.
- Elle peut aller de formes pas ou peu symptomatiques jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
- La COVID-19 peut également se compliquer d'une atteinte cardiaque directe à l'origine de myocardite et péricardite.
- L'atteinte cardiaque peut aussi être indirecte, secondaire à des mécanismes immuno-inflammatoires et thrombotiques, à l'origine de multiples atteintes : lésion myocardique, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, atteinte du cœur droit, arythmie et aggravation de pathologies cardiaques sous-jacentes.
- La COVID-19 entraîne un risque significativement augmenté d'atteinte cardiovasculaire à long terme.

chez des patients hospitalisés pour COVID-19 [16]. Sa physiopathologie au cours de la COVID-19 est spécifique et fait appel au concept d'immunothrombose [17]. En effet, l'endothélite secondaire à l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires *via* son récepteur ACE2 est à l'origine de la perte des propriétés antiagrégantes et anticoagulantes de l'endothélium. De plus, l'intense réaction inflammatoire systémique au cours de la COVID-19 entraîne des anomalies des paramètres de la coagulation ainsi qu'une activation des leucocytes et des plaquettes à l'origine d'une augmentation marquée du risque thrombotique [17, 18].

Les facteurs de risque de cette forme particulière d'embolie pulmonaire incluent le sexe masculin, un taux de CRP élevé, un délai important entre le début de l'infection et l'hospitalisation, et l'absence de thromboprophylaxie [14, 15]. De nombreux essais cliniques randomisés ont été publiés ou sont en cours pour identifier le bon niveau de thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés pour COVID-19. À l'heure actuelle, les données sont en faveur de

l'utilisation d'une thromboprophylaxie par héparine à dose préventive standard chez tout patient hospitalisé. Les patients hospitalisés en soins conventionnels pourraient bénéficier d'une héparine à doses thérapeutiques.

En revanche, pour ceux hospitalisés en soins intensifs et réanimation, l'utilisation de doses thérapeutiques semble limitée par le risque hémorragique. Dans tous les cas, les mesures générales de prévention antithrombotique sont recommandées comme la mobilisation précoce et le recours à des compressions pneumatiques intermittentes, en particulier en cas de contre-indication à l'anticoagulation.

3. Impact de la COVID-19 sur le cœur droit

L'atteinte du cœur droit au cours de la COVID-19 est à la fois la conséquence de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire, des lésions micro-et macrothrombotiques pulmonaires et de la potentielle atteinte cardiaque directe ou indirecte. Plusieurs études ont démontré que la dilatation et la dysfonction du ventricule droit étaient

fréquemment présentes au cours de la COVID-19 et constituaient des facteurs pronostiques indépendants de mortalité chez des patients hospitalisés [19].

4. Arythmies

La possibilité d'arythmies au cours de la COVID-19 peut être suspectée si l'on se réfère au triangle de Coumel qui explique la pathogénèse d'une arythmie. En effet, la COVID-19 peut jouer le rôle de *trigger* et augmenter l'activité sympathique, ce qui pourrait agir sur un substrat comme une cardiopathie sous-jacente pour déclencher des arythmies.

L'incidence des arythmies ventriculaires chez des patients hospitalisés pour COVID-19 avoisine les 5 % et concerne principalement ceux avec les formes les plus sévères de la maladie [20]. Concernant les arythmies supra-ventriculaires, la fibrillation atriale est la plus fréquemment rencontrée au cours de la COVID-19. Dans une méta-analyse de 31 études, des auteurs ont démontré qu'une fibrillation atriale au cours de la COVID-19 était associée à une augmentation significative du risque de décès [21].

5. Aggravation de pathologies cardiaques chroniques

Les comorbidités cardiaques sont rapidement apparues comme des facteurs de risque majeurs de formes sévères de COVID-19. En plus d'aggraver le pronostic de l'infection, ces pathologies chroniques peuvent elles-mêmes être décompensées par le SARS-CoV-2. L'insuffisance cardiaque apparaît comme l'une des plus fréquentes. Qu'elle soit à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) préservée ou altérée, sa présence entraîne une augmentation significative du risque de développer une forme sévère de COVID-19 et du risque de décès [22]. Cette association est expliquée en partie par le fait qu'ACE2 est up-régulée au sein des cardiomyocytes des cœurs défailants [23].

Revue générale

Il convient de rappeler ici que, contrairement à ce qui a pu être pensé au début de la pandémie, il n'est pas recommandé d'arrêter les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19, leur interruption semblant associée à une augmentation du risque de mortalité [24].

Les atteintes cardiovasculaires à long terme

Au-delà de la phase aiguë, la COVID-19 peut entraîner des conséquences cardiovasculaires à long terme, comme l'a démontré une récente étude américaine (fig. 2) [25]. En comparant plus de 150 000 patients ayant contracté une COVID-19 de gravité variable (non hospitalisés, hospitalisés en secteur conventionnel, hospitalisés en réanimation) avec plus de 10 millions de sujets contrôles, les auteurs ont observé

que les patients avec COVID-19 avaient un risque significativement augmenté de présenter, dans les 12 mois suivant l'infection, une cardiopathie ischémique ou non ischémique, une insuffisance cardiaque, une arythmie, un événement thromboembolique, une pathologie neurovasculaire, une péricardite ou une myocardite.

Ce risque était présent y compris chez les patients ayant souffert d'une forme légère de COVID-19 sans nécessité d'hospitalisation mais augmenté de manière proportionnelle à la sévérité de l'infection initiale. Il existait quels que soient l'âge, le sexe ou la présence de facteurs de risque cardiovasculaire ou de cardiopathie préalable. Ces données mettent ainsi en avant le risque d'atteintes cardiovasculaires à long terme après COVID-19 et démontrent l'importance de suivre de manière rapprochée et prolongée les patients après l'épisode infectieux.

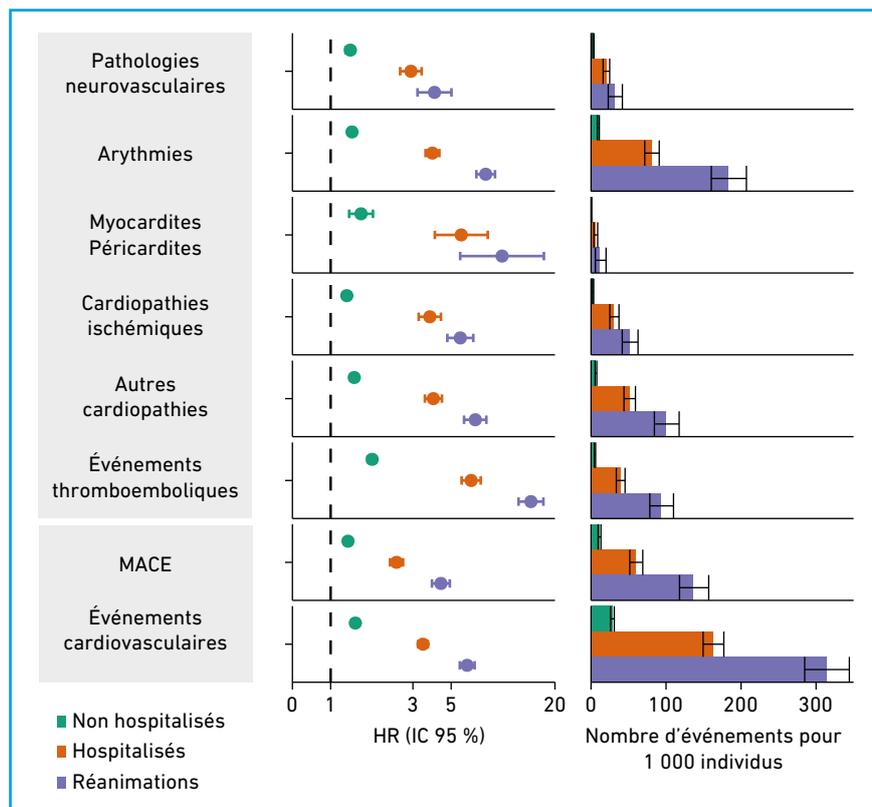


Fig. 2 : Risque d'événements cardiovasculaires dans les 12 mois suivant le diagnostic de COVID-19. Adapté de [25].

BIBLIOGRAPHIE

- HU B, GUO H, ZHOU P *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*, 2021;19:141-154.
- SWENSON KE, SWENSON ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*, 2021;37:749-776.
- GATTINONI L, COPPOLA S, CRESSONI M *et al.* COVID-19 Does Not Lead to a 'Typical' Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020;201:1299-1300.
- CAFORIO ALP, PANKUWEIT S, ARBUSTINI E *et al.* Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*, 2013; 34:2636-2648, 2648a-2648d.
- LINDNER D, FITZEK A, BRÄUNINGER H *et al.* Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*, 2020; 5:1281-1285.
- KAWAKAMI R, SAKAMOTO A, KAWAI K *et al.* Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2021;77:314-325.
- TRIMAILLE A, RIBEYROLLES S, FAUVEL C *et al.* Cardiovascular Characteristics and Outcomes of Young Patients with COVID-19. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021; 8:165.
- AGRICOLA E, BENEDEUCE A, ESPOSITO A *et al.* Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020;13:1792-1808.
- GHOSH S, PANDA P, SHARMA YP *et al.* COVID-19 presenting as acute pericarditis. *BMJ Case Rep*, 2022;15:e243768.
- THYGESEN K, ALPERT JS, JAFFE AS *et al.* Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 2018;138:e618-651.
- FU L, LIU X, SU Y *et al.* Prevalence and impact of cardiac injury on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*, 2021;44:276-283.
- STEFANINI GG, MONTORFANO M, TRABATTONI D *et al.* ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*, 2020;141:2113-2116.
- RODRIGUEZ-LEOR O, CID ALVAREZ AB, PÉREZ de Prado A *et al.* In-hospital outcomes of COVID-19 ST-elevation myocardial infarction patients. *EuroIntervention*, 2021;16:1426-1433.

14. FAUVEL C, WEIZMAN O, TRIMAILLE A *et al.* Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*, 2020;41:3058-3068.
15. TRIMAILLE A, CURTIAUD A, MARCHANDOT B *et al.* Venous thromboembolism in non-critically ill patients with COVID-19 infection. *Thromb Res*, 2020;193: 166-169.
16. SUH YJ, HONG H, OHANA M *et al.* Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*, 2021;298:E70-E80.
17. TRIMAILLE A, BONNET G. [COVID-19 and venous thromboembolism]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2020;69:370-375.
18. CAILLON A, TRIMAILLE A, FAVRE J *et al.* Role of neutrophils, platelets and extracellular vesicles and their interactions in Covid-19-associated thrombopathy. *J Thromb Haemost*, 2022;20:17-31.
19. SOULAT-DUFOUR L, FAUVEL C, WEIZMAN O *et al.* Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with COVID-19: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022;23:569-577.
20. TURAGAM MK, MUSIKANTOW D, GOLDMAN ME *et al.* Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19: Incidence, Mechanisms, and Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020;13: e008920.
21. ROMITI GF, CORICA B, LIP GYH *et al.* Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2021; 10:2490.
22. PANAGIDES V, VINCENT F, WEIZMAN O *et al.* History of heart failure in patients with coronavirus disease 2019: Insights from a French registry. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021;114:415-425.
23. VUKUSIC K, THORSELL A, MUSLIMOVIC A *et al.* Overexpression of the SARS-CoV-2 receptor angiotensin converting enzyme 2 in cardiomyocytes of failing hearts. *Sci Rep*, 2022;12:965.
24. REY JR, CARO-CODÓN J, ROSILLO SO *et al.* Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*, 2020;22: 2205-2215.
25. XIE Y, XU E, BOWE B *et al.* Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*, 2022;28:583-590.

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