

Vaccination anti-COVID-19 et complications cardiovasculaires : revue de littérature.

COVID-19 vaccination and cardiovascular complications: review of the literature.

Amine Bahloul, Selma Charfeddine, Rania Hammami, Leila Abid

Service de Cardiologie, CHU Hedi Chaker Sfax, Faculté de médecine de Sfax.

RÉSUMÉ

Le bénéfice de la vaccination contre la COVID-19 est parfaitement établi et contribue à faire reculer de façon significative cette pandémie, qui a été associée à des complications graves, en particulier respiratoires et cardiovasculaires. En revanche, depuis la mise à disposition des vaccins contre la COVID-19, des effets indésirables cardio-vasculaires ont été rapportés avec une prévalence très faible.

Dans cet article nous faisons le point sur la fréquence des complications cardiovasculaires rapportés après la vaccination contre le COVID-19 et nous discutons les liens de causalité entre le vaccin et ces complications.

MOTS-CLÉS

Covid-19, Vaccin Covid-19, myocardite, complications thrombo-emboliques

SUMMARY

The benefit of COVID-19 vaccines is well established and contributes to significantly reducing this pandemic, which has been associated with serious complications, in particular respiratory and cardiovascular. On the other hand, since the availability of COVID-19 vaccines, cardiovascular adverse effects have been reported with a very low prevalence.

In this article we take stock of the frequency of cardiovascular complications reported after COVID-19 vaccines and we discuss the causal links between the vaccine and these complications.

KEYWORDS

Covid-19, Covid-19 vaccine, myocarditis, thromboembolic complications

Correspondance

Amine Bahloul
Service de Cardiologie, CHU Hedi Chaker Sfax, Faculté de médecine de Sfax.

INTRODUCTION

La COVID-19 peut être associée à plusieurs complications cardiovasculaires graves, telles que les arythmies, les myocardites et les complications thromboemboliques(1). Il est bien établi que le SRAS-CoV-2 provoque une augmentation de la concentration des cytokines pro-inflammatoires entraînant une altération de l'endothélium vasculaire et conduisant dans ses formes graves à une défaillance multiviscérale, impliquant généralement le cœur(2). En plus, l'infection COVID-19 augmente le risque des complications thrombotiques artérielles et veineuses (3).

Dans le cadre de programmes de vaccination de masse dans le monde entier, des effets secondaires des vaccins, parfois cardiovasculaires graves, peuvent apparaître chez certaines personnes vaccinées. Le mécanisme potentiel est la protéine Spike, synthétisée par les cellules ciblées par les vaccins, qui circulent dans le sang en interagissant systématiquement avec les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Ces réactions peuvent conduire à l'agrégation plaquettaire, à la thrombose et à l'inflammation (4).

Les évènements thrombo-emboliques (TE)

Dès le début de la vaccination anti-COVID 19, plusieurs pays européens ont cessé d'utiliser le vaccin à adénovirus ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) en raison de rapports spontanés de thromboses veineuses de présentation et de localisation inhabituelle, survenant au décours de l'administration de ces vaccins (5). En effet, en mars 2021, 39 cas de thromboses veineuses sont rapportés avec le vaccin ChAdOx1 nCoV-19, se manifestant par des thromboses veineuses cérébrales, spléniques, mésentériques, portales chez des femmes de moins de 50 ans et à l'origine d'une mortalité élevée, atteignant 40 %(5). Puis en Avril 2021, 213 cas de phlébite cérébrale sont rapportés en Europe (186 après vaccin ChAdOx1 nCoV-19 d'Astra Zeneca et 27 après un vaccin à ARN messager), accompagnées de 107 thrombocytopénies. Aux Etats-Unis, 161 thromboses compliquent l'évolution de 125 millions de vaccinés(6).

Des évènements thromboemboliques similaires ont été rapportés dans une étude portant sur des patients ayant reçu le vaccin Jhonson and Jhonson(JNJ)(7). En revanche, l'incidence de ces

évènements n'a pas dépassé 1 cas par million de vaccins. Quelques cas de thrombose du système nerveux central ont également été signalés chez des patients ayant reçu les vaccins à ARNm(8).

Les mécanismes concourant à ces thromboses sont complexes et pas totalement élucidés. Ils mettent en jeu des facteurs semblables à ceux impliqués dans les thromboses induites par l'héparine et les purpuras thrombotiques thrombocytopéniques(9). Ce sont le facteur 4 plaquettaire (PF4) (10), le facteur von Willebrand (vWF), l'ADAMTS-13(11), et des anticorps anti-PF4.

L'antigène qui déclencherait la thrombose post-vaccination Covid-19 est suspecté d'être la protéine spike du SARS CoV2, portée en séquence complète par les vaccins à adénovirus, tandis que les vaccins à ARNm n'entraînent qu'une production d'une séquence restreinte. L'un des marqueurs caractéristiques de ces thromboses est la présence d'une thrombopénie et d'anticorps anti PF4, dont l'origine reste encore incomprise. Ces anticorps, une fois fixés sur le PF4 ont une réaction croisée avec le récepteur FcγRIIIa des plaquettes (CD32) et les activent.

La thrombopénie du syndrome serait liée à l'élimination des plaquettes sur lesquelles sont fixés les anticorps anti-PF4 d'une part et aux phénomènes de coagulation intravasculaire, dont témoigne également l'élévation importante des d-dimères et la baisse du fibrinogène associée.

Il est important de préciser que ces évènements TE sont peu fréquents et n'affectent pas l'évaluation globale des risques/bénéfices des vaccins COVID-19. En plus, le rapport d'évènement TE chez un individu après avoir reçu un vaccin n'implique pas systématiquement causalité.

Les myocardites et les péricardites

Le risque de myocardite après la vaccination avec des vaccins à base d'ARNm contre le SRAS-CoV-2 a suscité des préoccupations lorsqu'il a été révélé au début de 2021.

En effet, dès avril 2021, des rapports ont fait leur apparition concernant des cas fortuits de myocardite et de péricardite chez des adolescents et des jeunes

adultes qui avaient reçu un vaccin à ARN messenger (ARNm) contre la COVID-19 (tant celui de Pfizer-BioNTech que celui de Moderna). La présentation clinique a été observée surtout chez des adolescents masculins de 16 ans et plus, plusieurs jours après la vaccination à ARNm contre la COVID-19, le plus souvent après la deuxième dose

Le mécanisme liant les vaccins BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) et en particulier l'ARNm-1273 (Moderna) à l'apparition de la myocardite n'est pas clair, mais un facteur potentiel peut être lié ses particularités épidémiologiques : elle survient préférentiellement chez les hommes jeunes, de 16 à 50 ans. Un excès de risque n'a pas été systématiquement observé chez les femmes, les filles et les hommes plus âgés. Cette observation a conduit à supposer que des niveaux plus élevés de testostérone chez les adolescents et les jeunes hommes pourraient favoriser l'effet indésirable du vaccin, alors que des niveaux plus élevés d'œstrogènes chez les filles et les femmes du même âge pourraient être cardioprotecteurs. L'immense majorité des myocardites survenues après vaccination étaient des formes mineures(12). Elles guérissent le plus souvent spontanément, et sans séquelles. Une autre étude américaine récente a fait une corrélation entre vaccination COVID-19 à ARN messenger et apparition d'une myocardite chez des sujets jeunes et sains. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque montre chez certains une prise de contraste persistante. Mais pas de complications à court ni moyen terme(13).

Étant donné que les lésions myocardiques sont relativement courantes chez les patients atteints de la COVID-19, qu'elles se produisent dans 7 à 23% des cas(14), et qu'elles sont associées à des taux plus élevés de morbidité et de mortalité (14), les taux de myocardite légère signalée après un vaccin sont extrêmement faibles comparativement. Dans une étude populationnelle effectuée en Israël, le risque relatif d'une myocardite était de 3,24 (IC à 95% de 1,55 à 12,44) après un vaccin et de 18,28 (IC à 95 % de 3,95 à 25,12) après une infection au SRAS-CoV2(15). Le rapport bénéfice-risque est donc très largement en faveur de la vaccination, même chez les adolescents de sexe masculin.

L'Infarctus du myocarde

Il y a eu quelques cas rapportés d'infarctus du myocarde après la vaccination avec les vaccins Pfizer, AstraZeneca et Sinovac(16,17). Le délai entre la vaccination et la survenue d'un infarctus du myocarde variant de 15 min à 2 jours(16,17). Cependant, ce risque est nettement inférieur au risque de développer un infarctus de myocarde chez les personnes infectées par le SRAS-CoV-2 (15). Aucune étude n'a déterminé un lien de causalité entre la vaccination et l'infarctus du myocarde. Dans le but de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'infarctus de myocarde après la vaccination contre la COVID-19, une étude récente(18) a inclus cinq cas (quatre hommes et une femme, âge moyen 64 ans, extrêmes 50–76) de mort subite secondaire à un infarctus de myocarde et étroitement lié temporellement à la vaccination contre la COVID-19. Dans chaque cas, des analyses pathologiques macro et microscopiques, y compris l'IRM cardiaque post-mortem, et des analyses toxicologiques ont été effectuées, donnant des résultats négatifs, tandis que l'absence d'anticorps anti-plaquettaire et d'anticorps anti-PF4 ont exclu la thrombocytopenie thrombotique induite par le vaccin. Dans cette même étude, les tests génétiques ont révélé que tous les sujets étaient porteurs d'au moins une mutation pro-thrombotique.

Bien que les cas présentés ne permettent pas d'établir une relation de cause à effet, ils doivent inciter à des recherches plus approfondies pour étudier le lien possible entre la vaccination COVID-19, les génotypes pro-thrombotiques et l'infarctus de myocarde

La cardiomyopathie de Takotsubo

Outre les affections inflammatoires, quelques rares cas de cardiomyopathie de Takotsubo (cardiomyopathie induite par le stress)(20–24) ont été signalés à la suite d'une immunisation avec des vaccins à ARNm COVID-19. L'âge médian des cinq cas de cardiomyopathie de Takotsubo était de 60 ans, dont quatre femmes. Deux patients ont présenté des symptômes après avoir reçu du BNT162b2 (Pfizer), deux après l'ARNm-1273 (Moderna) et un après le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca).

Le délai entre la vaccination et l'apparition des symptômes variait de 15 minutes à 4 jours. Des douleurs thoraciques et des niveaux élevés de troponine étaient présents chez tous les patients. Les anomalies ECG les plus observées étaient le sous décalage du segment ST en latéral et l'inversion de l'onde T. La principale caractéristique de la cardiomyopathie de Takotsubo à l'échographie cardiaque, connue sous le nom d'akinésie ou de dyskinesie apicale (ballonisation apicale), a été observée de tous les sujets. L'IRM cardiaque n'a montré aucune manifestation de rehaussement tardif de Gadolinium. Tous les patients ont été guéris et aucun décès n'est survenu.

Le mécanisme évoqué par les auteurs était une augmentation du taux de catécholamines et de la sensibilité myocardique aux catécholamines en réponse à la réaction inflammatoire induite par le vaccin. Néanmoins, il reste difficile d'établir une relation causale unique entre le vaccin et la cardiomyopathie de Takotsubo.

CONCLUSION

De nombreuses complications cardiovasculaires ont été rapportées après la vaccination COVID avec les différents types de vaccins. En revanche l'association entre la vaccination et ces complications n'a pas été prouvée pour la plupart de ces complications. Les avantages des vaccins en termes de diminution de la mortalité due au COVID-19 l'emportent sur les complications.

REFERENCES

1. Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.
2. Shiravi AA, Saadatkish M, Abdollahi Z, Miar P, Khanahmad H, Zeinalian M. Vitamin D can be effective on the prevention of COVID-19 complications: A narrative review on molecular aspects. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2020;
3. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis research*. 2020;191:9-14.
4. Angeli F, Zappa M, Reboldi G, Trapasso M, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection: one year later. *European Journal of Internal Medicine*. 2021;93:28-34.
5. Mahase E. Covid-19: WHO says rollout of AstraZeneca vaccine should continue, as Europe divides over safety. *British Medical Journal Publishing Group*; 2021.
6. Abrignani MG, Murrone A, De Luca L, Roncon L, Di Lenarda A, Valente S, et al. COVID-19, Vaccines, and Thrombotic Events: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(4):948.
7. Schuchat A, Marks P. Joint CDC and FDA statement on Johnson & Johnson COVID-19 vaccine: the following statement is attributed to Dr. Anne Schuchat, Principal Deputy Director of the CDC and Dr. Peter Marks, director of the FDA's Center for Biologics Evaluation and Research: media statement: for immediate release: Tuesday, April 13, 2021. 2021;
8. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Vol. 384, New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2021. p. 2254-6.
9. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2092-101.
10. Von Hundelshausen P, Lorenz R, Siess W, Weber C. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): targeting pathomechanisms with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Thrombosis and haemostasis*. 2021;
11. Szóstek-Mioduchowska A, Kordowitzki P. Shedding Light on the Possible Link between ADAMTS13 and Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Cells*. 2021;10(10):2785.
12. Mevorach D, Anis E, Cedar N, Bromberg M, Haas EJ, Nadir E, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(23):2140-9.
13. Chelala L, Jeudy J, Hossain R, Rosenthal G, Pietris N, White CS. Cardiac MRI findings of myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination in adolescents. *American Journal of Roentgenology*. 2022;218(4):651-7.
14. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and myocarditis: what do we know so far? *CJC open*. 2020;2(4):278-85.
15. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;
16. Boivin Z, Martin J. Untimely myocardial infarction or COVID-19 vaccine side effect. *Cureus*. 2021;13(3).
17. Tajstra M, Jaroszewicz J, Gąsior M. Acute Coronary Tree Thrombosis After Vaccination for COVID-19. *Cardiovascular Interventions*. 2021;14(9):e103-4.
18. Arianna Baronti I, †, Francesco Gentile 2, †, Alice Chiara Manetti I, Andrea Scatena I, Silvia Pellegrini 3, Angela Pucci

- 4, Maria Franzini 5, Vincenzo Castiglione 2,6, Aniello Maiese I, Alberto Giannoni 2,6, Mauro Pistello 7, Michele Emdin 2,6,*; Giovanni Donato Aquaro 2 and Marco Di Paolo I. Myocardial Infarction Following COVID-19 Vaccine Administration: Post Hoc, Ergo Propter Hoc? 14^eéd. juill 2022; Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/8/1644>
19. Jani C, Leavitt J, Al Omari O, Dimaso A, Pond K, Gannon S, et al. COVID-19 Vaccine-Associated Takotsubo Cardiomyopathy. *American Journal of Therapeutics*. 2021;28(3):361-4.
 20. Crane P, Wong C, Mehta N, Barlis P. Takotsubo (stress) cardiomyopathy after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *BMJ Case Reports CP*. 2021;14(10):e246580.
 21. Berto MB, Spano G, Wagner B, Bernhard B, Häner J, Huber AT, et al. Takotsubo cardiomyopathy after mRNA COVID-19 vaccination. *Heart, Lung and Circulation*. 2021;30(12):e119-20.
 22. Fearon C, Parwani P, Gow-Lee B, Abramov D. Takotsubo syndrome after receiving the COVID-19 vaccine. *Journal of cardiology cases*. 2021;24(5):223-6.
 23. Vidula MK, Ambrose M, Glassberg H, Chokshi N, Chen T, Ferrari VA, et al. Myocarditis and other cardiovascular complications of the mRNA-based COVID-19 vaccines. *Cureus*. 2021;13(6).
 24. Lee E, Chew NW, Ng P, Yeo TJ. A spectrum of cardiac manifestations post Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *QJM*. 2021;114(9):661-2.