LA DYSFONCTION ENDOTHELIALE PIERRE ANGULAIRE DES DEUX ÉPIDÉMIES ?

Pons *et al. Critical Care* (2020) 24:353
https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7

Ouvrir avec

Critical Care

REVIEW Open Access

The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection

Stéphanie Pons[1,2], Sofiane Fodil[3], Elie Azoulay[3] and Lara Zafrani[1,3*]

Abstract

In severe SARS-CoV-2 infections, emerging data including recent histopathological studies have emphasized the crucial role of endothelial cells (ECs) in vascular dysfunction, immunothrombosis, and inflammation. Histopathological studies have evidenced direct viral infection of ECs, endotheliitis with diffuse endothelial inflammation, and micro- and macrovascular thrombosis both in the venous and arterial circulations. Venous thrombotic events, particularly pulmonary embolism, with elevated D-dimer and coagulation activation are highly prevalent in COVID-19 patients. The pro-inflammatory cytokine storm, with elevated levels of interleukin-6 (IL-6), IL-2 receptor, and tumor necrosis factor-α, could also participate in endothelial dysfunction and leukocyte recruitment in the microvasculature. COVID-19-induced endotheliitis may explain the systemic impaired microcirculatory function in different organs in COVID-19 patients. Ongoing trials directly and indirectly target COVID-19-related endothelial dysfunctions: i.e., a virus-cell entry using recombinant angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS-2) blockade, coagulation activation, and immunomodulatory therapies, such as anti-IL-6 strategies. Studies focusing on endothelial dysfunction in COVID-19 patients are warranted as to decipher their precise role in severe SARS-CoV-2 infection and organ dysfunction and to identify targets for further interventions.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Endothelial cells, Endothelial dysfunction, Cytokines, Thrombosis

Page 1 / 8

Le Monde.fr ÉDITION GLOBALE Rechercher

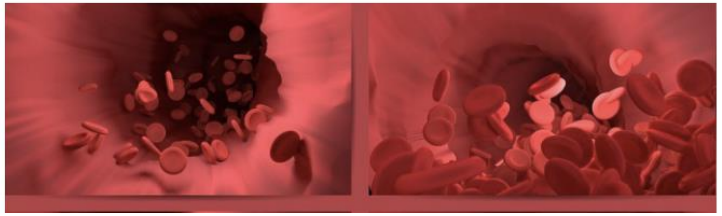
INTERNATIONAL POLITIQUE SOCIÉTÉ ÉCO CULTURE IDÉES PLANÈTE SPORT SCIENCES

Réalités Biomédicales
Rien que de la médecine et de la biologie, mais sous un autre angle

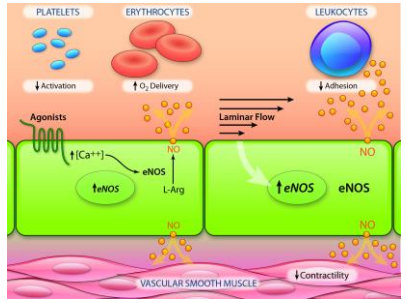
29 AVRIL 2020

Covid-19 est aussi une maladie inflammatoire vasculaire

7,9 K J'aime



SAOS DE SNA SCM



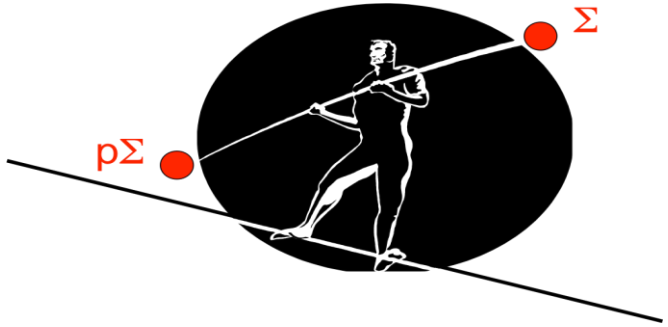
1 / LA DYSFONCTION ENDOTHELIALE : RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

2 / IMPACT DU SAOS

3/ ROLE DU SNA !

4/ UN LIEN PRECOCE

5 / PRISE EN CHARGE MULTIMODALE



DR THOIN FABRICE
Clinique Bouchard Marseille

SAOS
SNA
SCM

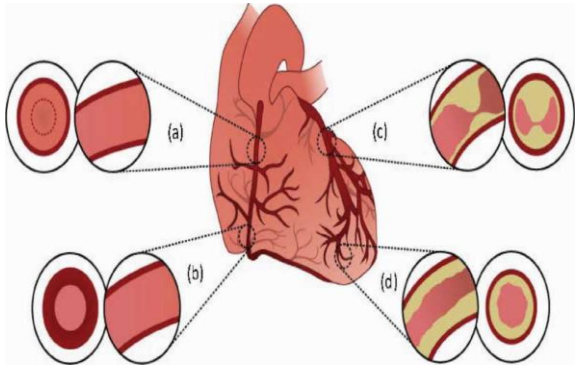
ESC European Society of Cardiology

Cardiovascular Research (2021) **117**, 29–42
doi:10.1093/cvr/cvaa085

REVIEW

Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis

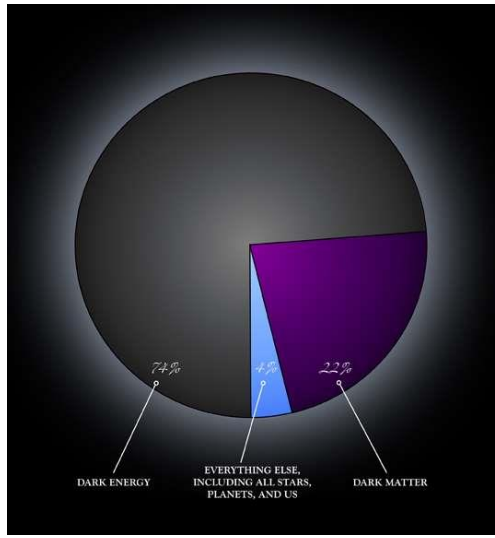
” Endothelial dysfunction has been detected in the coronary epicardial and resistance vasculature as well as in peripheral arteries, so that endothelial dysfunction can be regarded as a **systemic condition**. Importantly, the process of atherosclerosis begins **early in life**, and endothelial dysfunction contributes to atherogenesis **and** **precedes the development of morphological vascular changes** “.



FACTEURS DE RISQUE

ECHEC DU SCORE DE FRAMINGHAM

- **NORMALISATION FDR** ↗ **20 – 45 %** MORBIMORTALITE

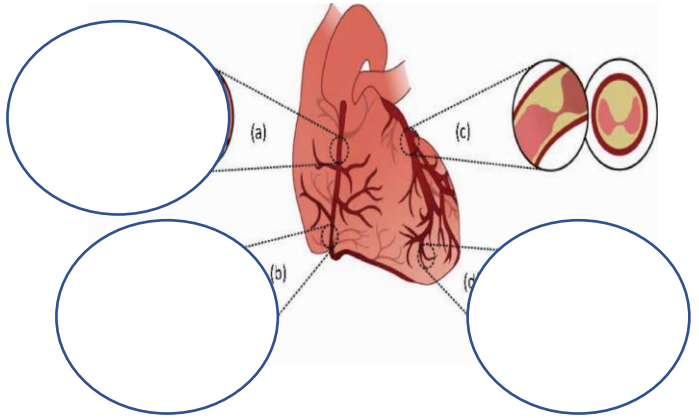


- 80 % FEMME BAS RISQUE < 80 ANS
- 20 % EVT CV FEMME SANS FDR
- FAIBLE CORRELATION DYSFONCTION VASCULAIRE J D. Sara JACC 2015

AMELIORATION de 30% DDF

FACTEUR PRONOSTIQUE EN L ABSENCE D AMÉLIORATION

- RISQUE CARDIO VASCULAIRE X 7
  400 **FEMMES MÉNOPAUSÉES** /
  suivi DDF suivi 67 mois pour HTA



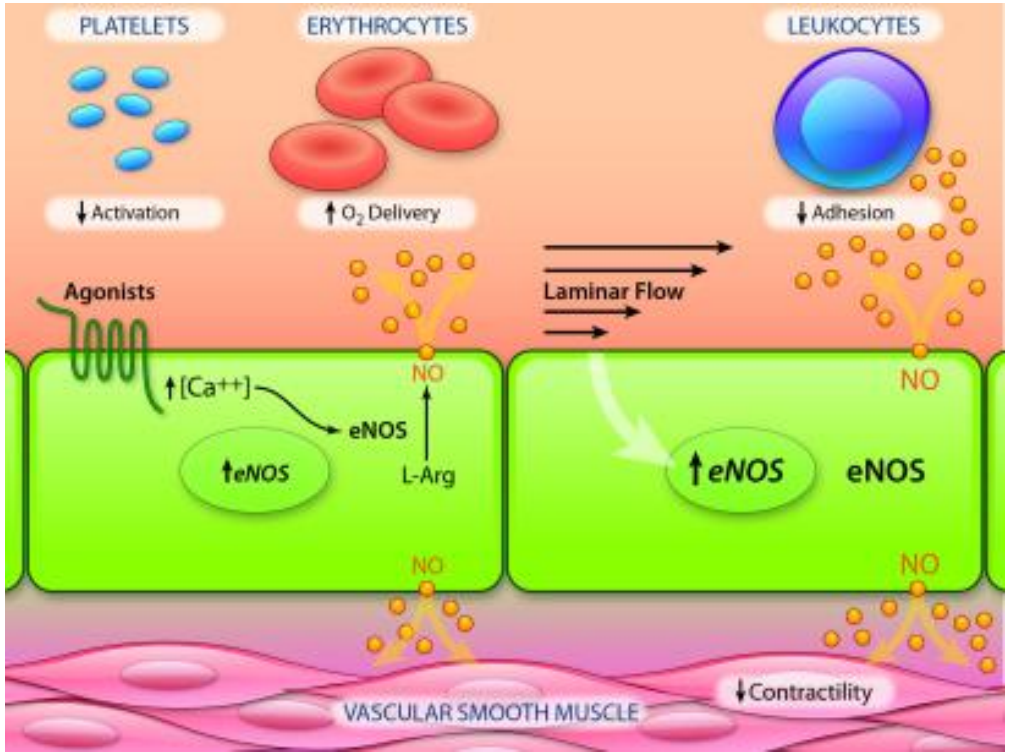
- + 26 % ÉVÈNEMENT CV vs 10 %
  suivi 31 mois **HOMMES** coronariens traités

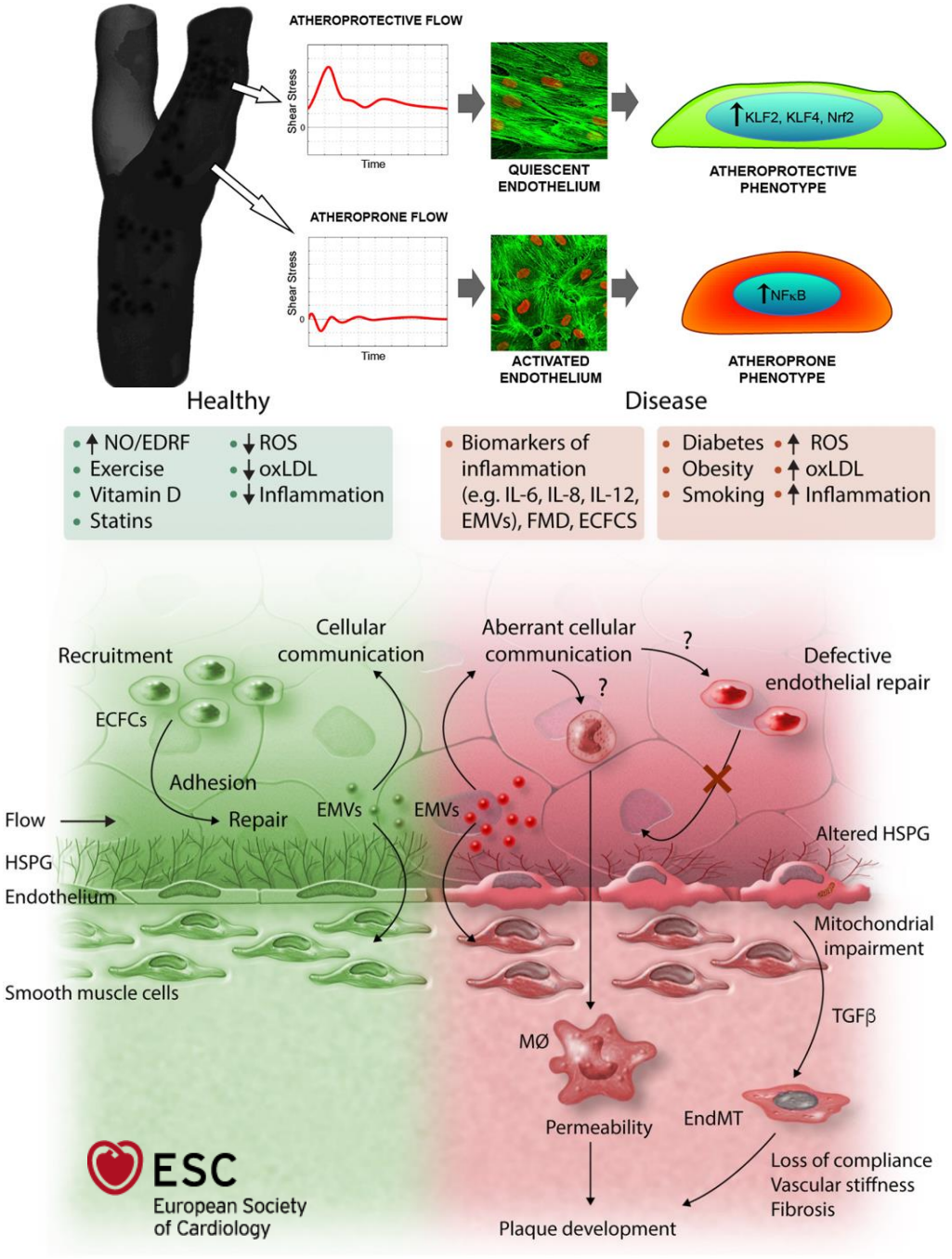
- WISE ➡ 16.5 evts CV A 5 ANS vs 2.5 %
  ➡ 13 % MORTALITE 10 ANS / 2.8 %

Bonetti Arterioscler Thromb Vasc Biol
Kitta Y, J Am Coll Cardiol. 2009
Hirsch L,. J Am Coll Cardiol. 2008

Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis

Michael A Gimbrone Jr[1] AHA 2016





Respir Physiol Neurobiol. 2015 February

SAOS & DYSFONCTION ENDOTHELIALE

For their discovery of NO as a signalling molecule in the cardiovascular system, Ferid Murad, Robert Furchgott, and Louis Ignarro earned the Nobel Prize for medicine in 1998

Dr CHRISTIAN GUILLEMINAULT

Dr PAUL LUDMER

« La mesure de la fonction endothéliale a enrichi la valeur prédictive, ce qui signifie peut-être que nous n'avons pas encore identifié la totalité des facteurs de risque »

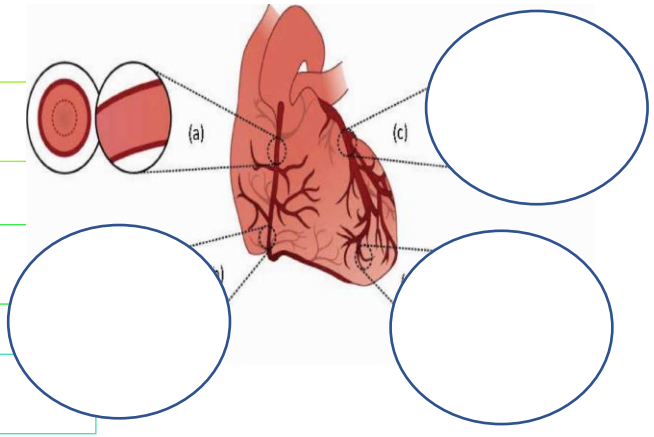
FLAMMER circulation 2012

Années 80

•. 2015

MODIFICATION DE LA DYSFONCTION ENDOTHELIALE

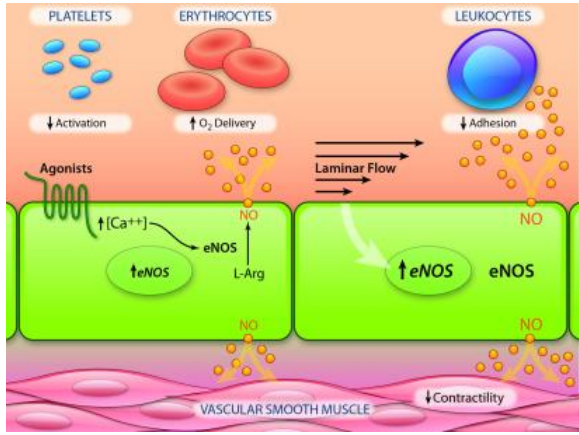
- **3-5 % / CORONARIEN ET SAOS**
- **3,9 % SOUS PPC**
- **1,5 % STATINE**
- **1,3 % IEC**
- **2,1 % SPORT 12 SEMAINES 3 FOIS / SEMAINE 8 MET**
- **2.63 % REGIME MEDITTERANEEN**

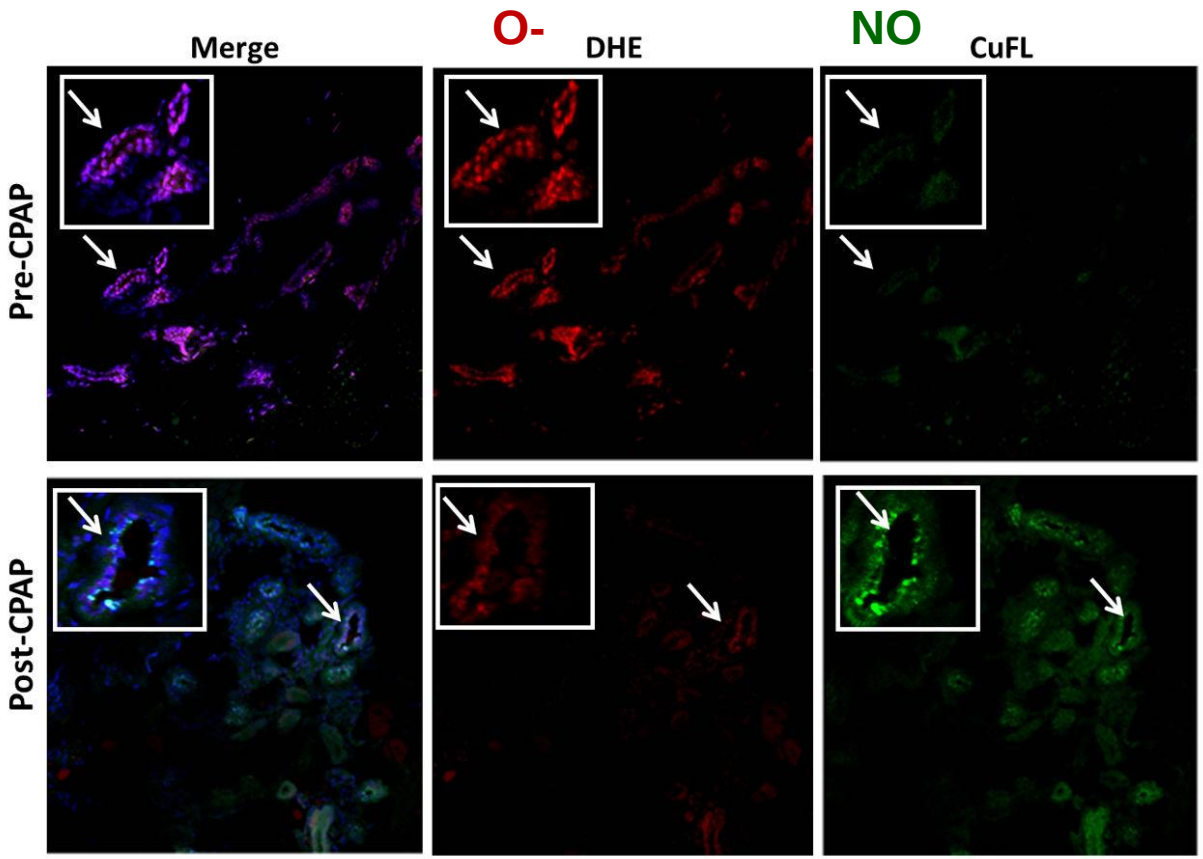


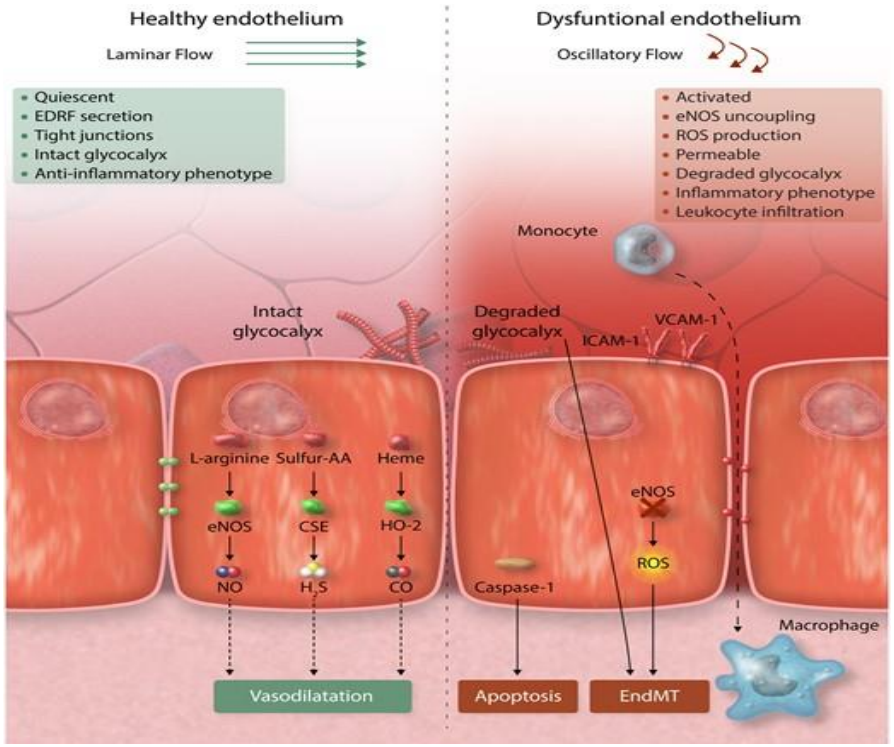
Reriani MK.Eur. J. Cardiovasc. Prev.Rehabil.2011 Schwartz respirology 2015
Shahin Y,.Atherosclerosis2011
Brockow T.Forsch. Komplementmed.2011 Serrano plos Med 2020 PREVIMED

ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE UNCOUPLING: A NOVEL PATHWAY IN OSA INDUCED VASCULAR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Saradhadevi Varadharaj, Ohio State University, Columbus, OH







Respir Physiol Neurobiol. 2015 February

pioneer study, Fletcher et al.(1992) **5 weeks of CIH induced an elevation of blood pressure in rats**
bilateral CB denervation prevented the development of hypertension or 6-hydroxydopamine animals

CB denervation prevented the CIH-induced sympathetic activation (Prabhakaret al., 2005).

This increased CB peripheral drive was reflected by enhanced ventilatory and cardiovascular reflex responses induced by acute hypoxia (Somers et al., 1995; Narkiewicz et al., 1999)

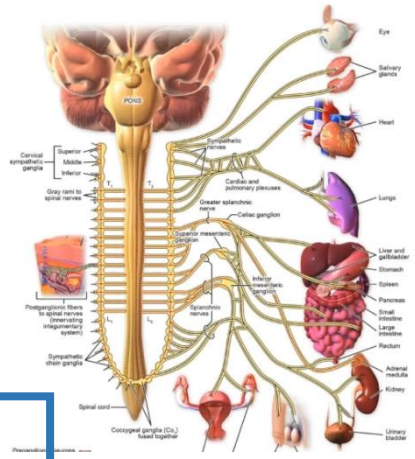
CPAP, BUT NOT NOCTURNAL SUPPLEMENTAL OXYGEN, RESULTED IN A SIGNIFICANT REDUCTION IN BLOOD PRESSURE. gottlieb NEJM 2014

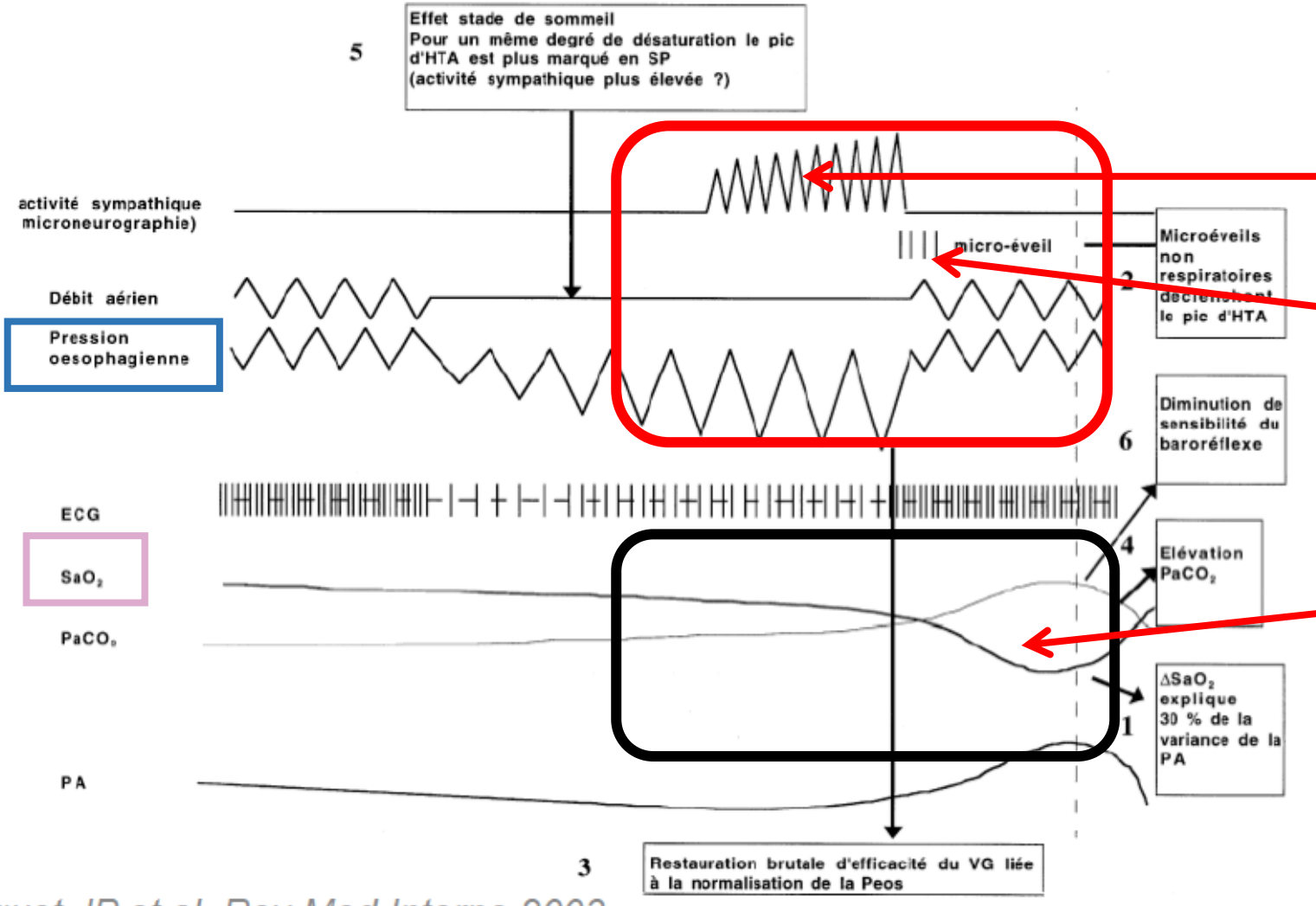
CPAP group had a 20% reduction in the mean level of CRP at 12 weeks

Conde frontier in physiology 2014

Fletcher hypertension 1992

OUTILS DE DETECTION ET SNA

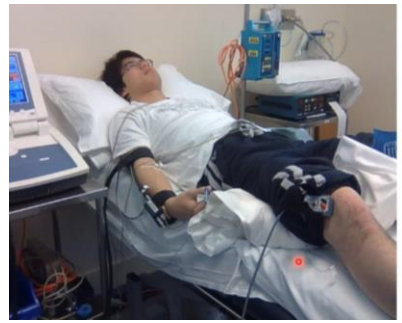


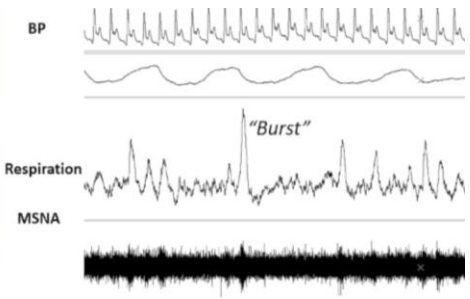


NOUVEAUX OUTILS

POLYSOMNOGRAPHIE

POLYGRAPHIE



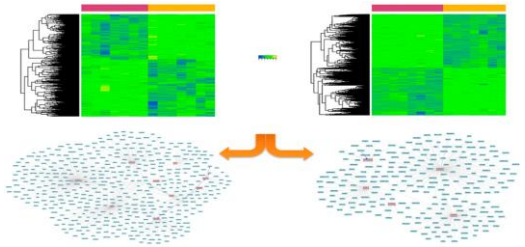


Baguet JP et al. Rev Med Interne 2003

FONCTION ENDOTHELIALE ET SAOS CHEZ L ENFANT
SENSIBILITE A L INSULINE

Circulating Plasma Extracellular Microvesicle MicroRNA Cargo and Endothelial Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea

ENDOTHELIAL FUNCTION IN CHILDREN WITH OSA
EFFECTS OF ADENOTONSILLECTOMY



expression of exosomal miRNA-630
- **reduced in children with ED**
- **normalized after therapy**

Plasma exosomes
- **obese children**
- **or nonobese children with OSA from endothelial cell**

RECAPITULATED ED
- **in naive human endothelial cells and also**
- ***in vivo* when injected into mice**

Childhood OSA is an independent determinant of blood pressure in adulthood: longitudinal follow-up study

TROS A 10 ANS HTA A 20 OR = 2.06

Kate Ching-Ching Chan THORAX 2020

Characteristic	AT (n = 32)			Non-AT (n = 31)		
	Baseline	Reassessment	*P* Value[a]	Baseline	Reassessment	*P* Value[a]
Age, y	9.9 ± 2.6	10.7 ± 2.6	< .001	10.6 ±3.1	11.3 ± 2.9	< .001
FMD %	7.7 ± 1.5	8.5 ± 1.2	< .001	8.5±1	8.1 ± 0.9	.71

KATE C , CHEST JANUARY 2015 A khalyfa American Journal of Respiratory and Critical Care 2016 cho-hsueh lee Jama 2018

Review > Curr Probl Cardiol. 2022 Jan 10;101111. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101111.
Online ahead of print.

The Association of Obstructive Sleep Apnea in Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease – A Pilot Study

Eng Lee Ooi [1], Sharmalar Rajendran [2], Dian Andina Munawar [2], Khin Hnin [3], Gnanadevan Mahadavan [2], Purendra Pati [2], Rosanna Tavella [4], John Beltrame [4], Margaret Arstall [2]

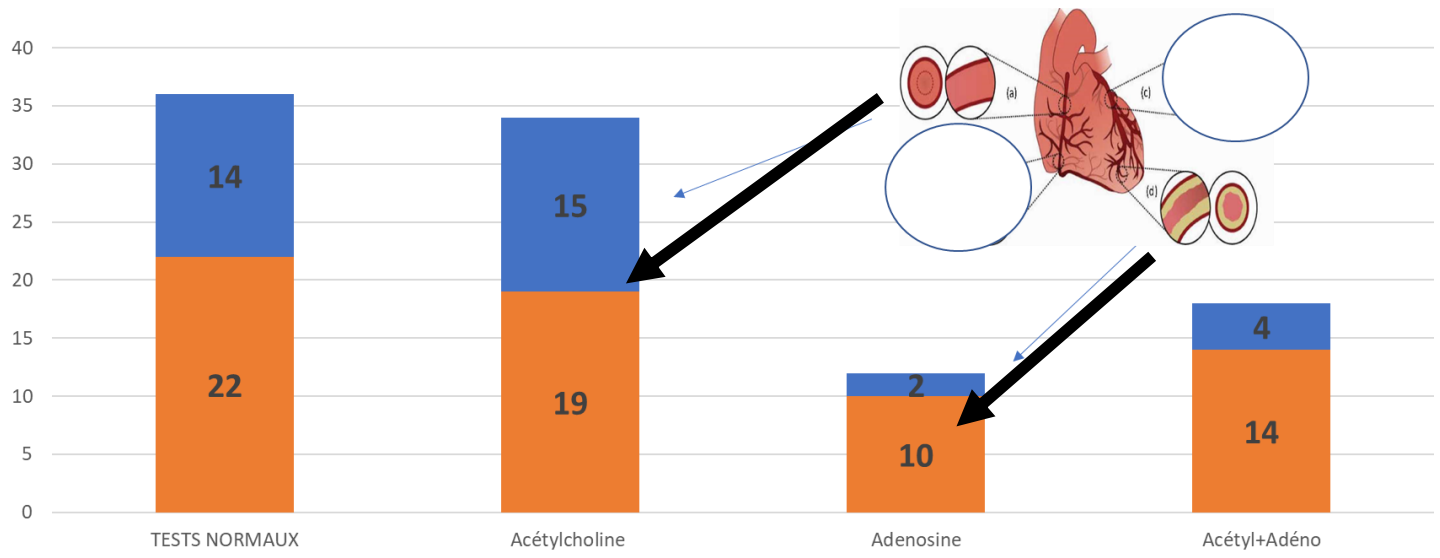
Affiliations + expand

PMID: 35021111 DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101111

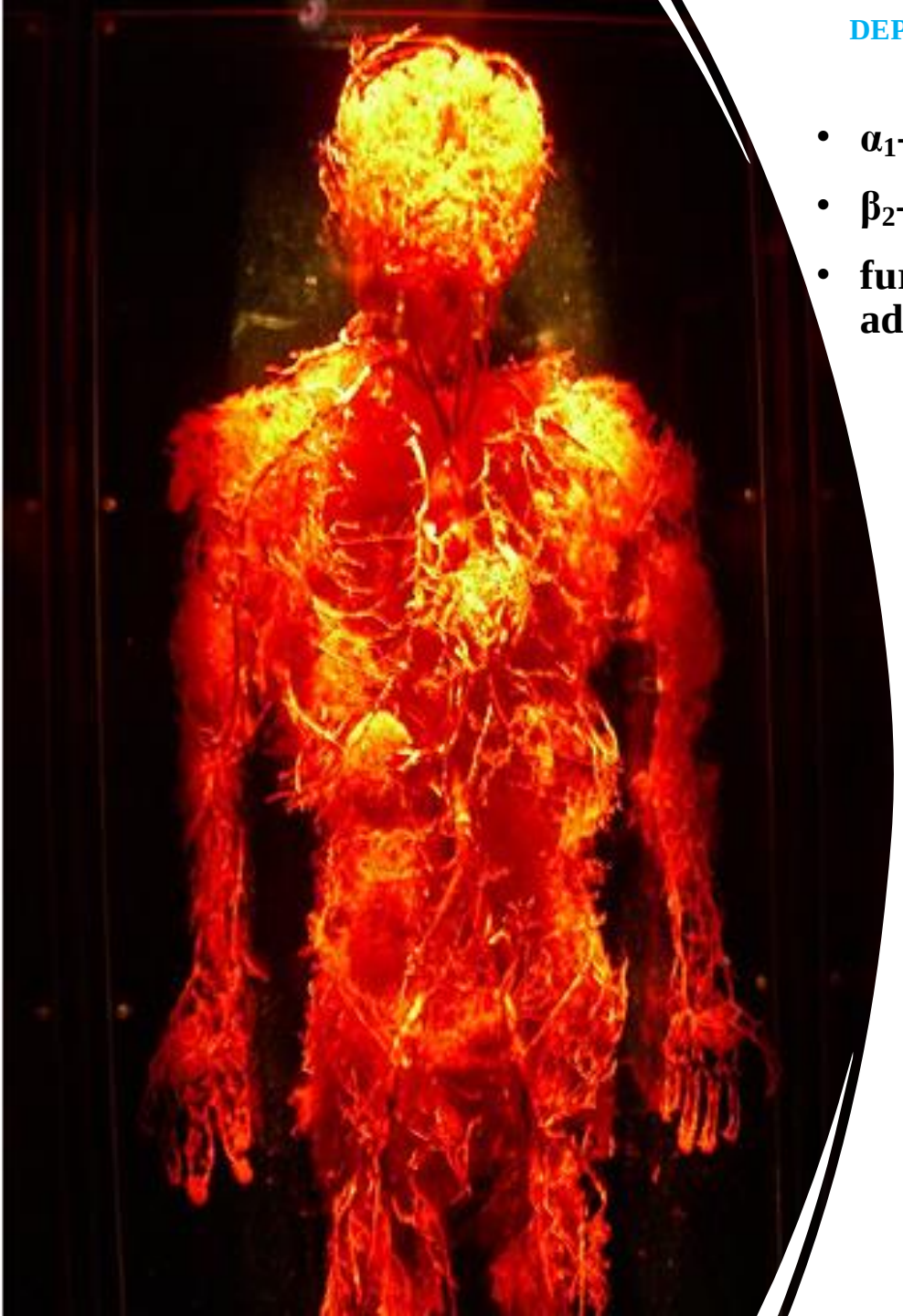
. **On multivariate analysis, OSA was the only statistically significant association with functional coronary microvascular disorders [OR 53.95**, 1.41 -2065.01, P = 0.032].

SARA JACC 2015

64 % DYSFONCTION ENDOTHELIALE OU MICROVASCULAIRE



1593 PATIENTS 1993-2012



DEPENDING ON THE RELATIVE EXPRESSION OR DENSITY OF ADRENERGIC RECEPTOR SUBTYPES, ONS MAY DIFFER.

- α_1-ad
- β_2-ad
- furth
  adren

is, NO

of catecholamines and

RM nale)

)

T OU PERSONNELLE

Traitement à l'entrée :
KARDEGIC 75 MG MIDI
TRILEPTAL 150 MG SOIR (DIMINUE DEPUIS DEBUT MAI)

Anamnèse :
Le 18/05 à 20h15, apparition d'un déficit de l'hemicorps gauche avec troubles de l'élocution.
Notion de stress important car avait eu consultation avec le cardiologue dans l'apres midi et stress sur conjugopathie.
Tableau proche du tableau habituel mais plus important, avec mutisme quasi total. Appel des pompiers par sa fille.
Egalement sensation d'oppression thoracique en barre
Appel du samu à 21h30.

A l'entrée :

EVA à l'entrée : 0

Examen clinique :
Données cliniques significatives : A l'arrivée à 22h, PA 16/9, sat 100% en air ambiant, apyretique.
Persistance hemiplegie gauche 4+4 . Pas de trouble sensitif
PFC gauche 2
Pas HLH gauche
REalisation des ordres simples et comprehension preservée
mutisme 5
NIHSS 15

Apres realisation de la prise de sang, recueration brutale e tout le deficit. Passage NIHSS 0

Biologie :

tropo negatives
iono et NFS dans les normes. CF resultats imprimés

Autres examens :

IRM Cérébrale : Absence de lésion cytotoxique, en défaveur d'une lésion ischémique récente.
Pas de microsaignement intraparenchymateux sus et sous-tentoriel.
Pas d'hydrocéphalie.
Quelques hypersignaux FLAIR au sein de la substance blanche péri-ventriculaire, aspécifiques, en lien avec des lésions de leuco-artériopathie distale.
Pas d'altération de flux ou de calibre du polygone de Willis sur la séquence en temps de vol.
On notera la présence d'une petite image d'addition sacciforme anévrismale, au contact de la paroi antérieure de l'artère cérébrale antérieure gauche, de 2 mm, non compliquée.

Sorriento et al., 2011

CARDIOVASCULAR DISEASE FROM CRADLE TO GRAVE

EIM (AHI≥50)

(WMD = 0.073, 95% CI = 0.022 to 0.124, z = 2.80, p = 0.005)

POLYGRAPHIE

POLYSOMNOGRAPHIE

ATHEROME
HTA
DIABETE
HVG

IDM
AVC
INS
RENALE

INSULINO R
D ENDOTHELIALE

Alteration terminale des organes

younger, more obese, severe OSA (AHI TST90) cardiovascular risks, in whom regular CPAP was associated with a lower risk of **MACEs** **HR:0.49**, 95% CI 0.25 to0.95)

NOUVEAUX OUTILS

SHRVAS
AMYGDALE

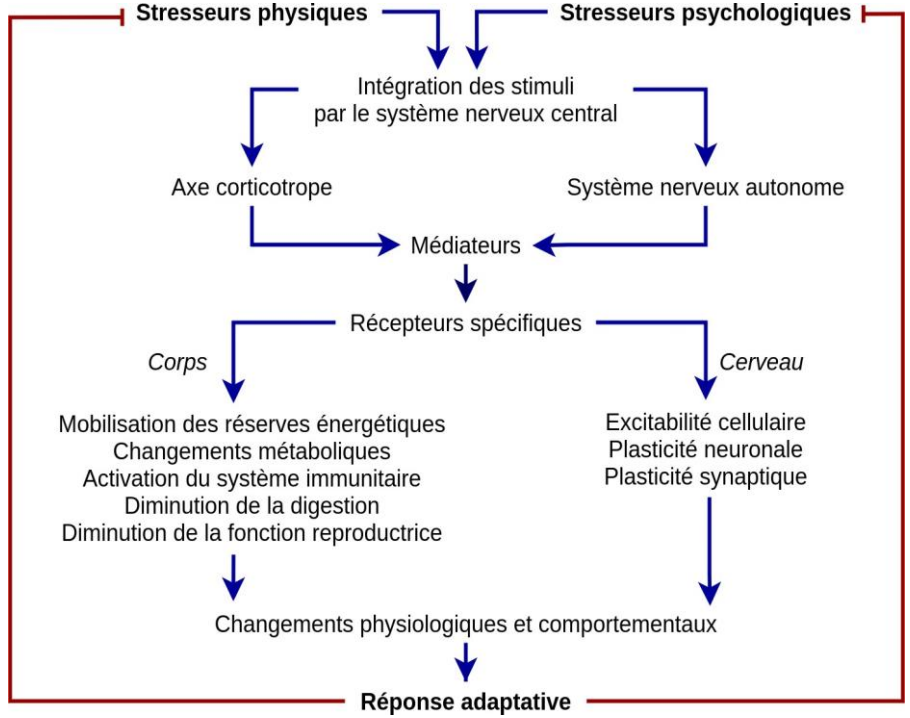
Génétique
Environnement
Tabac Pollution
….

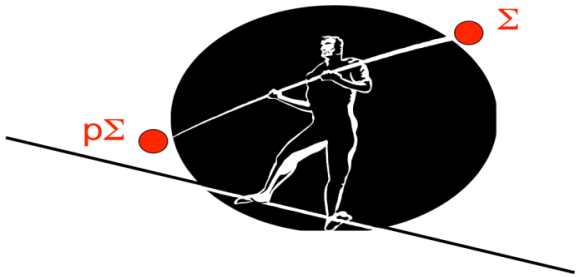
Démence vasculaire
Insuffisance rénale terminale

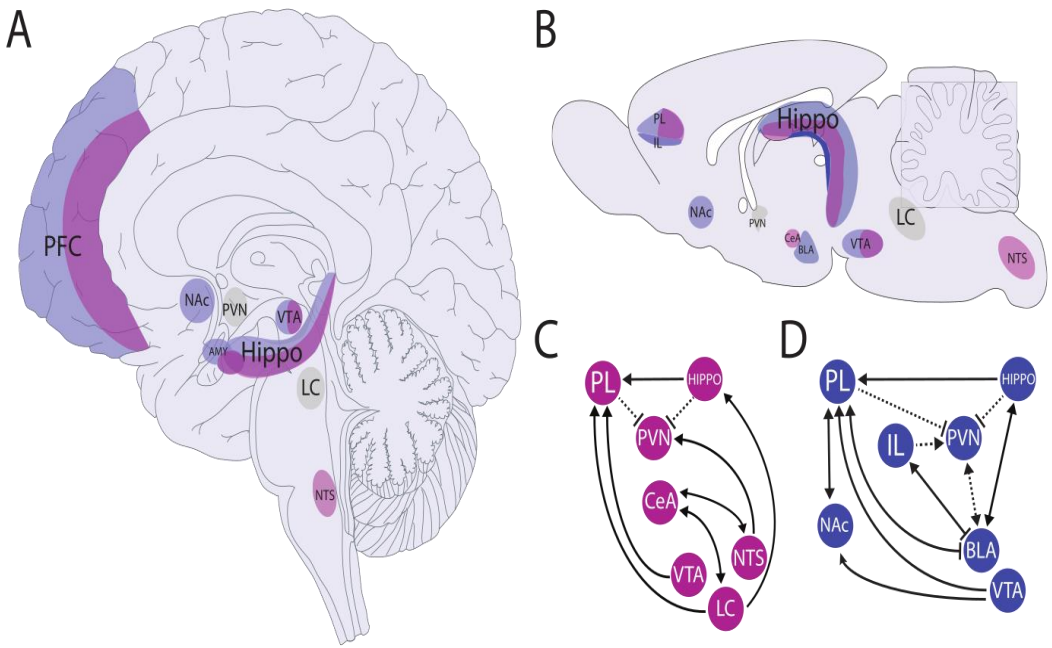
After a certain amount of training in pediatrics, I concluded that there is no difference between pediatric medicine and adult medicine. Everything starts during childhood, and what we see in adults is the result of what happened during childhood."
C Guilleminault

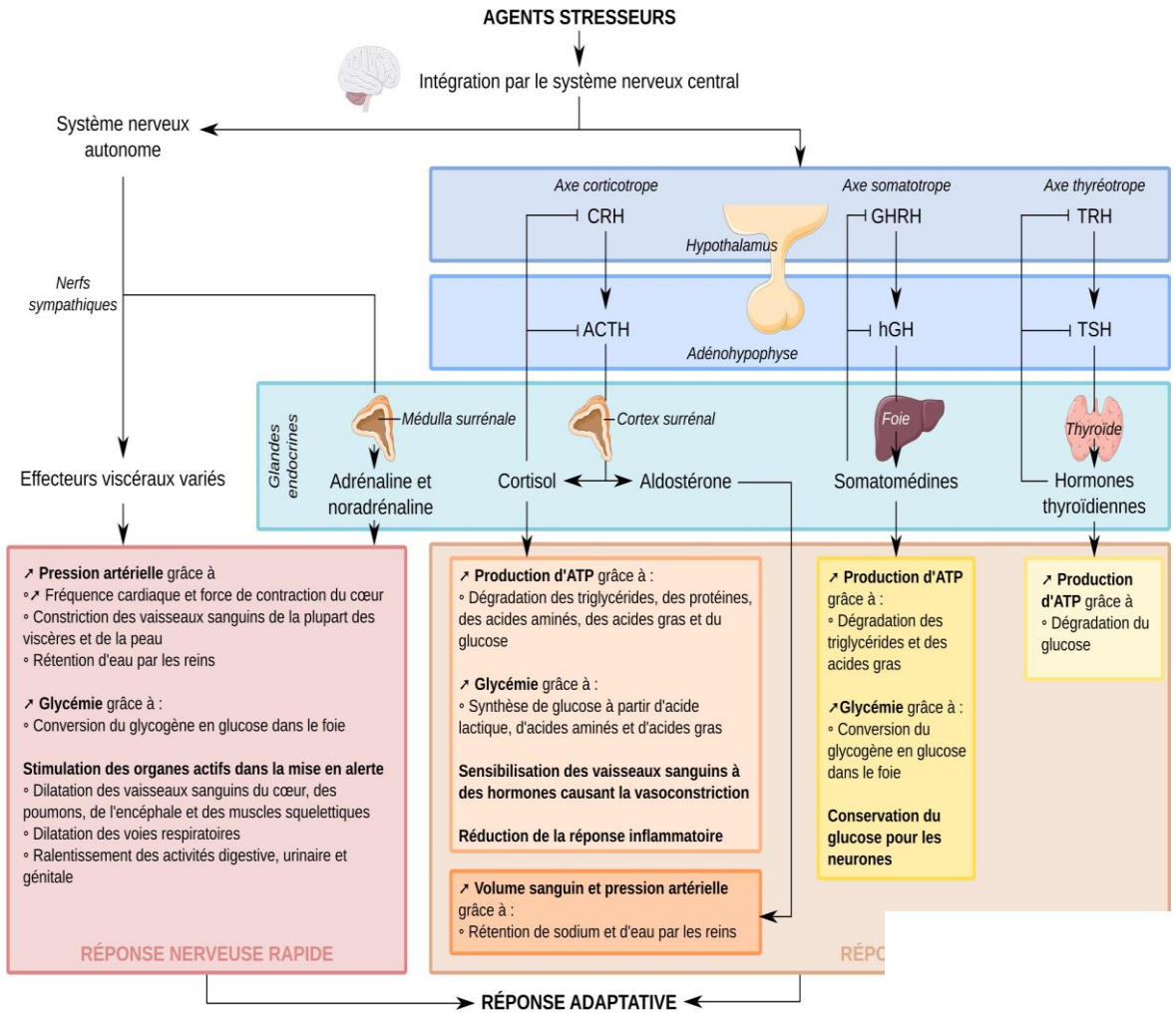
Pei-Hang Xu,[1] BMJ 2022

Li da chen plos one 2017


Stresseurs physiques
Stresseurs psychologiques
Intégration des stimuli
par le système nerveux central
Axe corticotrope
Système nerveux autonome
Médiateurs
Récepteurs spécifiques
Corps
Cerveau
Mobilisation des réserves énergétiques
Changements métaboliques
Activation du système immunitaire
Diminution de la digestion
Diminution de la fonction reproductrice
Excitabilité cellulaire
Plasticité neuronale
Plasticité synaptique
Changements physiologiques et comportementaux
Réponse adaptative

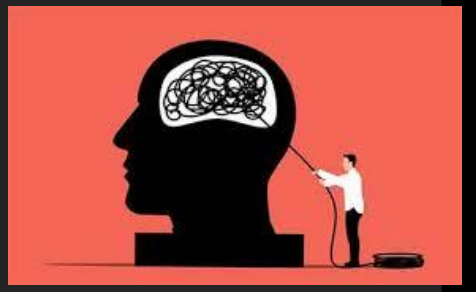

Σ
pΣ

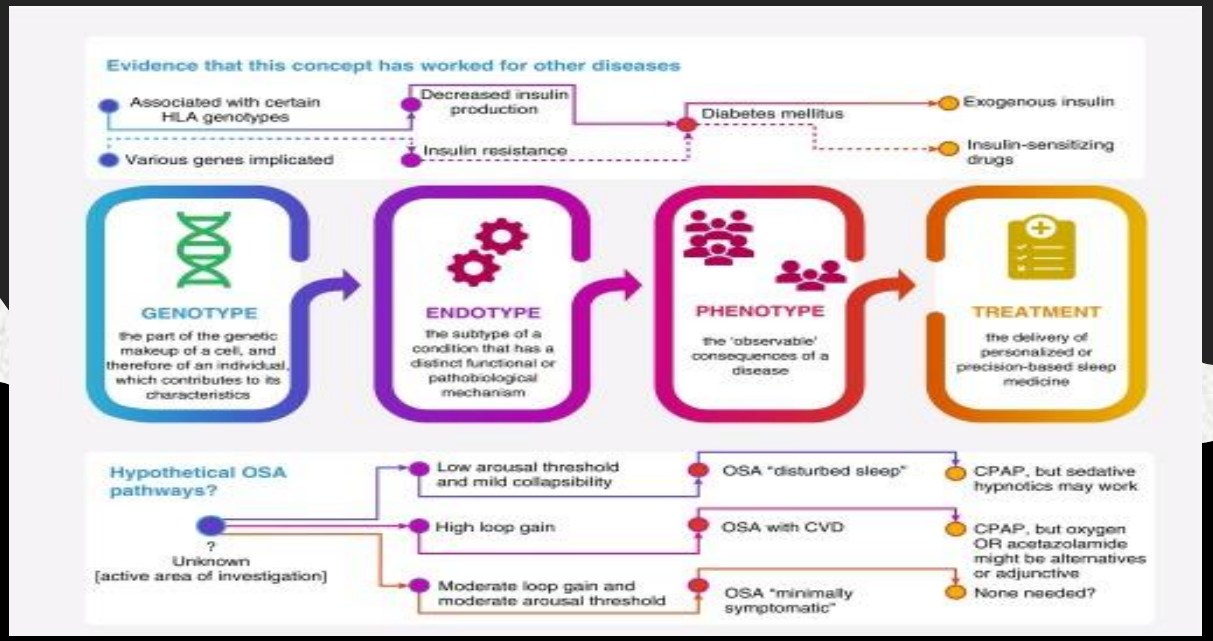

A
PFC
NAc
PVN
VTA
AMY
Hippo
LC
NTS
B
PL
IL
Hippo
NAc
PVN
CeA
BLA
VTA
LC
NTS
C
PL
HIPPO
PVN
CeA
NTS
VTA
LC
D
PL
HIPPO
IL
PVN
NAc
BLA
VTA


AGENTS STRESSEURS
Intégration par le système nerveux central
Système nerveux autonome
Nerfs sympathiques
Axe corticotrope
CRH
ACTH
Hypothalamus
Adénohypophyse
Axe somatotrope
GHRH
hGH
Axe thyréotrope
TRH
TSH
Glandes endocrines
Médulla surrénale
Cortex surrénal
Foie
Thyroïde
Effecteurs viscéraux variés
Adrénaline et noradrénaline
Cortisol
Aldostérone
Somatomédines
Hormones thyroïdiennes
↗ Pression artérielle grâce à
◦↗ Fréquence cardiaque et force de contraction du cœur
◦ Constriction des vaisseaux sanguins de la plupart des viscères et de la peau
◦ Rétention d'eau par les reins
↗ Glycémie grâce à :
◦ Conversion du glycogène en glucose dans le foie
Stimulation des organes actifs dans la mise en alerte
◦ Dilatation des vaisseaux sanguins du cœur, des poumons, de l'encéphale et des muscles squelettiques
◦ Dilatation des voies respiratoires
◦ Ralentissement des activités digestive, urinaire et génitale
RÉPONSE NERVEUSE RAPIDE
↗ Production d'ATP grâce à :
◦ Dégradation des triglycérides, des protéines, des acides aminés, des acides gras et du glucose
↗ Glycémie grâce à :
◦ Synthèse de glucose à partir d'acide lactique, d'acides aminés et d'acides gras
Sensibilisation des vaisseaux sanguins à des hormones causant la vasoconstriction
Réduction de la réponse inflammatoire
↗ Volume sanguin et pression artérielle grâce à :
◦ Rétention de sodium et d'eau par les reins
↗ Production d'ATP grâce à :
◦ Dégradation des triglycérides et des acides gras
↗Glycémie grâce à :
◦ Conversion du glycogène en glucose dans le foie
Conservation du glucose pour les neurones
↗ Production d'ATP grâce à
◦ Dégradation du glucose
RÉPONSE ADAPTATIVE

DU TRAITEMENT DU SYMPTÔME À UNE PRISE EN CHARGE HOLISTIQUE

SNA FC DT





MERCI