

Manifestations cardiovasculaires et Covid-19

Abdelhalim Taleb, A. Bachir Cherif, N. Damene Debbih, R. Nedjar, F. Hamida, A. Bouraghda, M. T. Bouafia

Service De Médecine Interne Et Cardiologie Chu Blida

RESUME

Les coronavirus sont connus pour attaquer le système cardiovasculaire CV, et il semble par ailleurs que le virus puisse s'attaquer directement au muscle cardiaque. À ce niveau, le virus aura un double impact ; en effet, une sévérité de l'infection si l'hôte possède des comorbidités cardiovasculaires, et le virus peut causer des lésions cardiovasculaires pouvant engager le pronostic vital. Les thérapeutiques associées au COVID-19 peuvent avoir des effets indésirables cardiovasculaires. Une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant l'infection au COVID-19.

Des données relayées par les médecins chinois, italiens e.a. démontrent qu'en dehors des poumons, des malades développent des problèmes cardiaques parfois sévères sous forme de myocardite aiguë, d'un syndrome coronarien aigu (SCA), ou des arythmies entraînant chez les plus atteints de l'insuffisance cardiaque, un état de choc ou un arrêt cardiaque. Une atteinte cardiaque est donc un facteur qui concourt au mauvais pronostic de l'affection virale et qu'il faut détecter. Les malades qui ont un SCA mais dont le tableau pulmonaire est à l'avant plan risquent de voir leur prise en charge cardiologique dangereusement retardée.

À l'inverse, des patients qui se présentent avec un tableau d'apparence purement « cardiologique » risquent de ne pas être adéquatement diagnostiqués comme COVID-19. Enfin, l'attention portée sur le COVID-19 et la peur du patient vis-à-vis de la contagiosité de ce virus risquent de retarder leur venue à l'hôpital. Ces données impactent directement la façon dont les médecins et les hôpitaux doivent penser aux patients cardiaques COVID-19, en particulier dès les premiers signes de la maladie. Il est donc primordial de disposer de recommandations pour la prise en charge de toutes les personnes ayant des problèmes cardiaques préexistants et ceux dont l'atteinte myocardique par le virus est démontrée.

MOTS-CLÉS : système cardiovasculaire, myocardite, syndrome coronarien aigu, insuffisance cardiaque, arythmies.

ABSTRACT

Cardiovascular events and Covid-19

Coronaviruses are known to attack the cardiovascular system, and it also appears that the virus might attack the heart muscle directly. At this level, the virus will have a double impact ; indeed, a severity of the infection if the host has cardiovascular comorbidities and the virus can cause cardiovascular damage which can be life-threatening. Therapeutics associated with COVID-19 may have adverse cardiovascular effects. Special attention should be paid to cardiovascular protection during COVID-19 infection. Data relayed namely by Chinese and Italian physicians show that besides the lungs, certain patients develop sometimes severe cardiac problems, such as acute myocarditis, acute coronary syndrome (ACS), or arrhythmias that in turn lead to heart failure, shock, or cardiac arrest in those most affected. Cardiac damage is therefore a factor contributing to the poor prognosis of COVID-19 and it must be detected. Patients who have an ACS but whose pulmonary picture prevails may have their cardiac management dangerously delayed. Conversely, patients who present with an exclusively "cardiological" picture may not be properly diagnosed as COVID-19.

Finally, the focus on COVID-19 and the patients' fear of the contagiousness of this virus may delay their presentation at the hospital. These data directly impact the way physicians and hospitals should consider COVID-19 cardiac patients, especially at the first signs of the disease. It is therefore essential to have recommendations for the management of all patients with preexisting heart problems and those with demonstrated myocardial damage caused by the virus.

KEY WORDS : cardiovascular system, myocarditis, acute coronary syndrome, heart failure, arrhythmias.

A. INTRODUCTION

Le SARS-CoV-2 a un tropisme pour le système cardiovasculaire et les études qui en attestent sont désormais nombreuses. Le myocarde est particulièrement visé, tout comme l'est l'endothélium de la paroi artérielle. L'atteinte myocardique est mise en évidence avec une grande précision par les biomarqueurs, en premier lieu la troponine cardiaque.

La COVID-19 peut avoir un impact direct sur le système cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires préexistantes peuvent prédisposer à une infection par COVID-19 ou l'aggraver. Ainsi l'impact de l'infection semble être plus intense si l'hôte présente des comorbidités cardiovasculaires, d'autant plus qu'il s'agit le plus souvent de sujets âgés fragiles et à immunité réduite. Les thérapies pour COVID-19 peuvent entraîner des effets indésirables

cardiovasculaires à la phase aiguë potentiellement graves et nécessitant une surveillance rapprochée. Les personnes atteintes de maladies cardiovasculaires infectées par le virus ont un risque plus élevé d'effets indésirables, et sont considérées de mauvais pronostic. Des effets cardiovasculaires chroniques passant par une perturbation du métabolisme lipidique sont également des conséquences connues des coronavirus.

B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA COVID-19

L'atteinte cardiaque dans le COVID est présente et grave, en effet le virus a un double effet au niveau cardiovasculaire : l'infection sera plus intense si l'hôte possède des comorbidités cardiovasculaires et, le virus peut lui-même causer des lésions cardiovasculaires potentiellement mortelles.

En Italie on compte (52 %) de patient avec des antécédents de maladie cardiovasculaire, 30 % souffrant de coronaropathie et 22 % avec un trouble du rythme de type fibrillation atriale ⁽¹⁾.

L'atteinte cardiaque directe rapportée chez les patients hospitalisés est estimée entre 7 et 17 % en fonction des séries, et constitue 59 % des décès relatifs au SARS-CoV 2 ⁽²⁾. Néanmoins il s'agit des complications observées uniquement chez les patients hospitalisés et non pas sur l'ensemble des sujets infectés.

C. MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES DU COVID-19

Les statistiques concernant les atteintes cardiaques liées au COVID-19 sont encore très limitées dans les pays occidentaux. Elles sont non seulement incomplètes mais on fait face à une absence de comparaison directe entre les patients « naïfs » qui développent des complications cardiologiques et ceux déjà cardiaques avant d'être infectés et qui suite au virus se déstabilisent.

C.1. HYPERTENSION ARTERIELLE

a. Relations entre hypertension artérielle, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et COVID-19.

La prévalence d'une hypertension artérielle (HTA) préexistante semble être plus élevée chez les patients qui développent une forme sévère de COVID-19 ^(3,4). Cette association s'applique vraisemblablement aussi pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et pour la mortalité. Les études antérieures à partir desquelles sont issues les données n'ont pas été ajustées en fonction de l'âge et l'impact de l'âge doit encore être évalué. Les mécanismes qui expliquent les relations potentielles entre l'HTA et le COVID-19 sont inconnus, mais compte tenu du rôle important du SRAA/ACE2 dans la physiopathologie de l'HTA, il est possible qu'une dérégulation de ce système soit en cause. À la lumière de ces données, il a été avancé que le traitement de l'HTA avec des inhibiteurs du SRAA puisse influencer la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2, favorisant la maladie ⁽⁵⁾.

Ceci est basé sur certaines découvertes expérimentales selon lesquelles les inhibiteurs du SRAA provoquent une augmentation compensatrice des niveaux tissulaires d'ACE2 ⁽⁶⁾ et que les inhibiteurs de l'ACE peuvent être nocifs chez les patients exposés au SARS-CoV-2. ⁽⁷⁾

Cependant il est important de souligner qu'il n'y a aucune preuve claire que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) soit associée à une surexpression de l'ACE2 dans les tissus humains. Les données disponibles à partir d'échantillons sanguins suggèrent qu'il n'y a pas d'association entre les niveaux circulants d'ACE2 et l'utilisation d'antagonistes du SRAA ⁽⁸⁾.

Il apparaît également que dans les modèles expérimentaux, les ARA II peuvent avoir une influence potentiellement protectrice ^(9,10).

À ce jour, il n'y a aucune preuve clinique pour soutenir les effets indésirables ou bénéfiques des inhibiteurs du SRAA chez les patients COVID-19 et conformément aux directives des sociétés savantes en maladies cardiovasculaires, les patients sous IEC ou ARA II ne doivent pas arrêter leur traitement, ^(8,11).

b. Points clés

- L'absence d'ajustement sur l'âge pourrait biaiser l'association entre l'hypertension Artérielle et le risque de complications ou de décès dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2. Il n'existe actuellement aucune preuve suggérant que l'HTA soit un facteur de risque indépendant ;
- Il n'existe pas non plus de preuve démontrant qu'un traitement préalable par IEC ou ARA2 augmenterait le risque d'infection par le COVID-19, ou le risque de développer des complications ;
- La prise en charge de l'hypertension artérielle doit suivre les recommandations existantes, notamment celles de l'ESH-ESC 2018. Aucune modification de traitement n'est nécessaire pendant la pandémie de COVID-19 ;

- Les patients hypertendus confinés ne devraient pas se rendre à l'hôpital pour des visites de routine pendant cette pandémie. Ils peuvent bénéficier d'une surveillance de la pression artérielle à domicile, avec des consultations par vidéoconférence ou par téléphone si besoin.
- Les patients hypertendus peuvent présenter un risque accru d'arythmie en raison d'une maladie cardiaque sous-jacente ou de la fréquence élevée d'hypokaliémie signalée chez les patients atteints d'une infection grave par COVID-19 ;
- Il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement antihypertenseur chez les patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19, notamment en cas d'hypotension ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- Chez les patients hypertendus connus nécessitant une ventilation invasive, le traitement antihypertenseur parentéral n'est indiqué qu'en cas d'hypertension

C.2. ATTEINTE MYOCARDIQUE

1. Directe

Atteinte myocardique directe via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), que les cardiomyocytes expriment de manière importante. Cela pourrait être à l'origine de véritables myocardites ; Selon l'étude d'Oudit, l'ARN viral du SRAS-CoV a été détecté dans 35 % des cœurs humains autopsiés pendant l'épidémie de SRAS à Toronto ⁽¹²⁾.

Les mêmes auteurs ont confirmé que le SARS-CoV peut causer une lésion myocardique dépendante de l'ACE2 (ACE2-dependent myocardial infection) ⁽¹³⁾, identifié comme un récepteur fonctionnel pour les coronavirus (la modélisation moléculaire une grande similitude structurelle entre les domaines récepteurs du SRAS-CoV et SARS-COV 2) ⁽¹⁴⁾.

2. Indirecte par infarctus

Atteinte myocardique indirecte par infarctus de type 1 (rupture de plaque favorisée par l'infection comme avec la grippe) ou de type 2 (secondaire à une inadéquation de la demande et des apports myocardiques en oxygène secondaire à l'insuffisance respiratoire, orage cytokinique).

C.3. MYOCARDITE

La myocardite est par définition une maladie inflammatoire du muscle cardiaque causée par l'infiltration au sein des myocytes de cellules « immuno-compétentes ». Des autopsies de patients du COVID-19 ont révélé des infiltrations pulmonaires et myocardiques par des cellules inflammatoires mononucléaires, traduisant une attaque virale ou une intense réaction immunitaire déclenchée ⁽¹⁵⁾. La présence des récepteurs ACE- 2 au niveau cardiaque profitent au COVID-19 pour infester les cellules. Biologiquement, la myocardite se reflète par une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques comme déjà rappelé.

Ce processus inflammatoire peut faire suite à tout type de lésion cardiaque. L'affection est de nature complexe et présente de multiples visages et étiologies dont des maladies infectieuses de tout bord (virales, bactériennes, mais aussi protozoaires, ou parfois fongiques...).

La myocardite aiguë est souvent le résultat non seulement d'une infection virale qui nécrose directement le myocarde mais aussi la conséquence comme décrit précédemment d'une réponse immunitaire excessive qui est à l'origine déclenchée par l'organisme pour éliminer l'agent infectieux. Actuellement pour le COVID-19 on ne connaît pas le(s) mécanisme(s) qui conduisent à l'inflammation du cœur. Les entérovirus ont un tropisme direct pour les cardiomyocytes qu'ils « lysent » et sont impliqués par ce mécanisme dans des cas de myocardites fulminantes ⁽¹⁶⁾. Le COVID-19 pourrait infecter les cellules cardiaques de la même manière et les lyser secondairement après répllication de leur ARN. La découverte du virus dans les cardiomyocytes étaye cette hypothèse. D'autres virus comme le parvovirus B19 ciblent les cellules endothéliales vasculaires cardiaques. Le corona aurait des propriétés similaires comme expliqué précédemment. Les mécanismes pathogènes par lequel le B19 exerce son action sont multiples et peuvent impliquer une cytotoxicité directe sur les protéines cellulaires, une activation de l'interleukine-6, la production de facteurs de nécrose tumorale, ainsi que la stimulation d'un processus d'apoptose et d'autolyse. L'infection des cellules endothéliales est également associée à la chronicisation de la maladie, et plus tard au développement d'une cardiopathie dilatée, avec altération de fonction du ventricule gauche. Les conséquences à long terme du COVID-19 ne sont évidemment pas encore évaluables mais on peut penser par les similitudes entre les 2 infections que certains patients ne sortiront pas indemne de leur myocardite.

Des COVID-19 ont en effet présenté des formes de myocardites sévères avec altération aiguë de la fonction du VG. Le diagnostic d'une myocardite quant à lui n'est pas aisé. L'aspect ECG le plus typique de la myocardite est généralement l'apparition de changements non spécifiques de l'onde T (ondes T négatives) comme on pourrait le voir dans le SCA ou l'hypertrophie ventriculaire gauche. D'autre part, des ECG de patients avec myocardite étaient similaires à ceux d'un STEMI, ou des patients développant un syndrome de Takotsubo. Les examens complémentaires aident à faire la différence. Dans la myocardite, des niveaux de troponine très élevés (>10.000ng/L), signent une atteinte cardiaque parfois fulminante.

En ce qui concerne le pronostic, quelques décès de patients COVID-19 liés à ces myocardites sont rapportés, toutefois l'incidence semble heureusement faible voire anecdotique. Les implications thérapeutiques qui découlent de ces observations sont importantes. Sous support inotrope, des réanimateurs ont pu observer que certaines myocardites qui au départ prenaient une tournure foudroyante ont finalement vu une fin heureuse. Il a par ailleurs été rapporté des normalisations des paramètres hémodynamiques, de l'oxygénation, de la fonction cardiaque lors de l'administration de traitements modulant l'inflammation comme la méthylprednisolone (hautes doses jusqu'à 200mg/jour), ou des immunoglobulines (20 g/jour) ⁽¹⁷⁾.

C.4. TROUBLES DU RYTHME CARDIAQUE

L'incidence et le type de trouble du rythme pouvant être liés à l'infection au COVID-19 ne sont pas encore connus. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 138 patients hospitalisés pour une infection pulmonaire au COVID-19 à Wuhan, en Chine, des troubles du rythme sont apparus chez 23 patients (16,7%) et des lésions myocardiques chez 10 (7,2%) patients (définis par une augmentation de la troponine ou une nouvelle anomalie sur l'ECG ou l'échographie cardiaque). Les troubles du rythme cardiaque étaient considérés comme une complication grave et survenaient plus souvent chez les patients transférés en réanimation par rapport aux patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle 16 [44%] des 36 patients versus 7 [6,9%] des 102 patients respectivement, $p < 0,001$ ⁽¹⁸⁾. Cependant, le type et la durée des arythmies n'étaient pas précisés dans cette étude. D'une manière générale, le traitement en aigu des troubles du rythme cardiaque chez les patients infectés par le COVID-19 ne doit pas être différent de la prise en charge des patients non infectés, et doit être en accord avec les recommandations de l'ESC, de l'EHRA et autres recommandations actuelles. ^(19,20,21,22,23,24).

Dans une cohorte de 137 patients admis pour COVID-19, 7,3 % ont présenté des palpitations ⁽²⁵⁾. La moitié des patients hospitalisés en USI ont présenté une arythmie cardiaque, sans préciser le type de ces troubles ⁽²⁶⁾. Cette prévalence élevée peut être expliquée par les troubles métaboliques, hypoxie, stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA. Cependant, il faut toujours penser à une myocardite devant une arythmie maligne avec lésion myocardique aiguë ^{(27),(28)}. Les extrasystoles ventriculaires (ESV) et l'amplitude des QRS sont à surveiller. Ces myocardites fulminantes entraînent une diminution très rapide de l'amplitude du QRS.

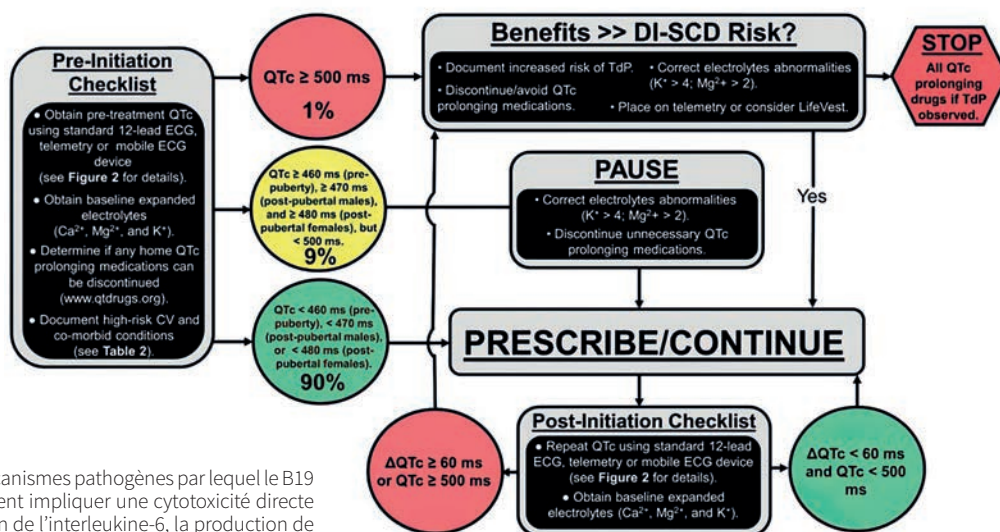


Fig. 1. Algorithme pratique de la Mayo clinique

C.5. CARDIOMYOPATHIE ET INSUFFISANCE CARDIAQUE

Dans la série de Zhou et al. ⁽²⁹⁾, une insuffisance cardiaque a été observée chez 23 % des patients présentant une COVID-19 en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante, avec une mortalité importante.

La poussée d'insuffisance cardiaque sur cardiopathie pose également un problème de diagnostic initial et peu retarder le diagnostic du COVID-19 et augmenter la contagiosité, élément important à prendre en considération en cas de suspicion de l'infection à coronavirus chez un patient cardiaque. Un tableau d'insuffisance cardiaque droite avec hypertension pulmonaire a été observé surtout dans un contexte de SDRA. Certains patients ont présenté des tableaux de choc cardiogénique ou mixte, d'où l'intérêt de la réalisation d'une TDM thoracique une échographie cardiaque et le dosage du peptide natriurétique pour clarifier le diagnostic [30,31]. Dans certaines situations une assistance circulatoire s'impose (ECMO veino-veineuse vs veino-artérielle), avec des résultats malheureusement décevants [32].

C.6. MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

Le COVID-19 est associé à un risque thromboembolique élevé, plusieurs facteurs sont incriminés : une immobilisation prolongée, l'inflammation responsable d'un état d'hypercoagulabilité et de dysfonction endothéliale. Entre autres des taux élevés de D-dimères D (> 1 g/L) étaient fortement corrélés à une mortalité intra-hospitalière élevée [29].

La thrombo-prophylaxie optimale pour les patients COVID-19, n'est pas encore bien étudiée, c'est pourquoi il faut appliquer les protocoles déjà approuvés de prophylaxie [33].

C.7. SYNDROMES CORONARIENS AIGUS (SCA)

C.1.1.SCA sans élévation du segment ST

La prise en charge des patients atteints de SCA ST- doit être guidée par la stratification du risque. Le dépistage du SARS-CoV-2 doit être effectué dès que possible après le premier contact médical, quelle que soit la stratégie de traitement envisagée, afin de permettre la mise en oeuvre des mesures d'isolement adéquates. Les patients doivent être classés selon les 4 groupes de risque recommandés (très haut risque, haut risque, risque intermédiaire et faible risque) et le traitement effectué en conséquence (fig.2).

Les patients avec élévation de troponine mais stables cliniquement (pas de modification ECG ni récurrence de la douleur) peuvent bénéficier d'une prise en charge initiale conservatrice. L'imagerie non invasive via scanner coronaire peut accélérer la stratification du risque, permettre d'éviter une approche invasive et autoriser une sortie précoce.

Pour les patients à haut risque, il faut prévoir une stratégie invasive précoce (< 24 heures) et stabiliser le patient en attendant. Dans le cas d'un test COVID-19 positif, le patient doit être transféré dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients atteints du COVID-19.

Les patients avec un risque intermédiaire devraient être soigneusement évalués et il faut tenir compte des diagnostics alternatifs à l'infarctus du myocarde de type 1, tels qu'un infarctus de type 2, une myocardite, des lésions myocardiques dues à une détresse respiratoire ou à une défaillance multi viscérale ou un syndrome de Tako-tsubo. Dans le cas où l'un des diagnostics différentiels semble possible, une stratégie non invasive devrait être envisagée et le scanner coronaire devrait être privilégié si l'équipement et l'expertise locale le permettent.

En cas de test COVID-19 positif, les patients devraient être transférés pour une prise en charge invasive dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients COVID-19 positifs. En période de forte demande mais de disponibilité réduite des laboratoires de cathétérisme cardiaque, une prise en charge conservatrice peut être envisagée avec sortie précoce de l'hôpital et suivi clinique organisé.

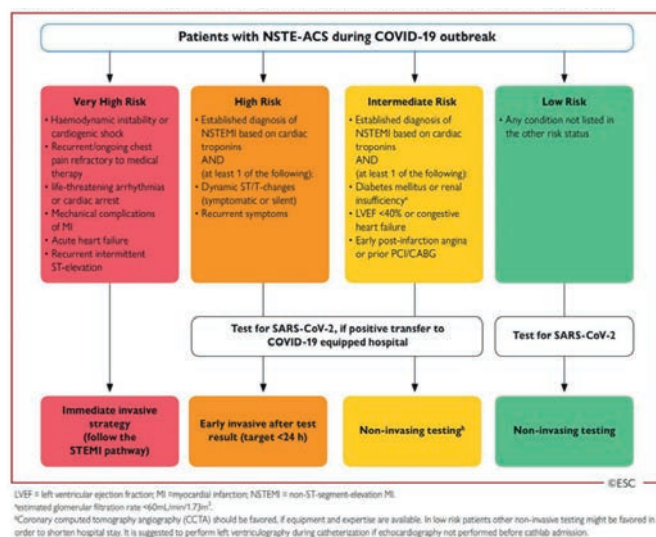


Fig. 2. Recommendations for management of patients with NSTEMI-ACS in the context of COVID-19 outbreak

Des données récentes en provenance de Chine suggèrent que les lésions myocardiques au cours d'une infection par COVID-19 comme l'indiquent les taux élevés de troponine représentent un indicateur puissant prédisant un risque plus élevé de complications et de décès. Plusieurs publications ont tenté de faire un cadastre des SCA. Sur 138 patients en majorité des hommes d'âge moyen de 56 ans (42-68 ans) hospitalisés à l'hôpital universitaire Zhongnan de Wuhan en Chine, 7% ont présenté un syndrome coronaire aigu [34]. 26 % des patients ont dû être rapidement (dans un délai moyen d'un jour après admission) admis aux soins intensifs suite à l'apparition de complications, en majorité un ARDS (61.1%). Plus de 70% parmi eux avaient des comorbidités et 1 sur 4 une maladie cardio-vasculaire préexistante. Une fois aux soins intensifs, 22.2% de ces patients critiques ont présenté un SCA. Le niveau de troponine I était en moyenne de 11.0 pg/ml (5.6-26.4) comparé à la valeur de 6.4 pg/ml (2.8-18.5) pour les autres patients sans nécessité de soins aigus. Une telle observation rejoint une publication du Lancet de janvier 2020 où 12% des patients COVID hospitalisés étaient considérés comme compliqués d'une atteinte cardiaque comme en témoignait des niveaux de Troponine I élevés. Il n'y a pas de détails concernant la nature de cette atteinte. Dans cette même publication, il faut notifier également qu'aucun des patients n'a présenté de douleurs thoraciques à l'admission et que le symptôme cardinal était la dyspnée. Enfin, les médecins ont notifié ces atteintes myocardiques chez 1 patient sur 3 lorsqu'ils étaient admis aux soins intensifs [35].

D'autre part, cette pandémie a un impact négatif sur la prise en charge des SCA. En Chine, comme en Italie il a été observé un délai 'anormalement long' dans la prise en charge tant de patients COVID-19 (+) ou (-) et présentant un tableau d'infarctus. Ce délai est parfois la conséquence d'une mauvaise perception par le patient de ses symptômes (délai allongé entre le début des symptômes et l'appel des secours) ou la crainte d'être hospitalisé dans un service où indubitablement il pourrait contracter le COVID-19. On constate également dans la majorité des centres une diminution des admissions pour SCA. La revascularisation rapide reste le traitement de choix du STEMI, même en présence d'une infection COVID-19 prouvée. Le recours à la fibrinolyse doit être réservé aux patients n'ayant pas accès à ce traitement de premier choix. Afin de permettre de poursuivre une telle activité, il a été recommandé aux services de réorganiser les salles d'urgence et de cathétérisme cardiaque. Le but étant d'adapter les procédures pour permettre aux patients COVID (+) ou suspects de l'être de bénéficier d'une revascularisation tout en garantissant à ceux qui sont testés négatifs pour le virus la sécurité de ne pas contracter le virus durant leur séjour hospitalier. Quant aux positifs, ces recommandations visent bien entendu à protéger le personnel soignant.

Ci-dessous les Fig.3, Fig.4 résumé de la conduite à tenir devant les syndromes coronariens aigus avec et sans sus-décalage du segment ST, STEMI et NSTEMI.

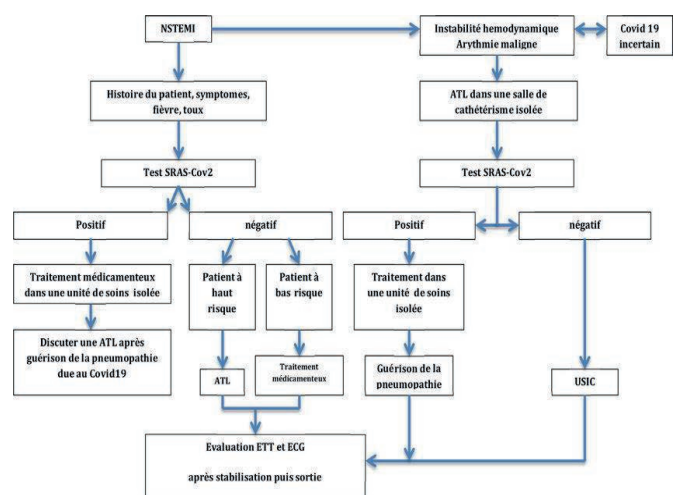


Fig. 3. Prise en charge du syndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST NSTEMI dans le COVID-19.

C.1.1.SCA avec élévation du segment ST

L'épidémie de COVID-19 ne doit pas compromettre la reperfusion en urgence des patients présentant un SCA ST+. Conformément aux recommandations actuelles, la reperfusion reste indiquée chez les patients présentant des symptômes d'ischémie d'une durée < 12 heures et une élévation persistante du segment ST dans au moins 2 dérivation contiguës [36]. Parallèlement, la sécurité des professionnels de santé doit être assurée. [37]. Ainsi, en l'absence de tests antérieurs, tous les patients SCA ST+ doivent être pris en charge comme s'ils étaient positifs pour le COVID-19 jusqu'à preuve du contraire.

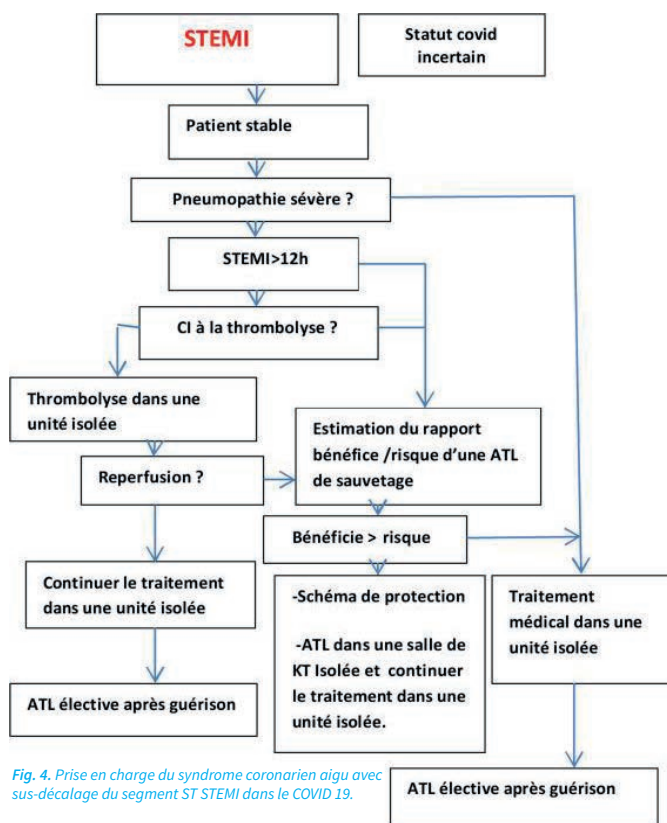


Fig. 4. Prise en charge du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST STEMI dans le COVID 19.

D. INTERACTIONS COEUR/TRAITEMENT DU COVID-19

Les mesures préventives sont actuellement la meilleure stratégie de lutte contre le COVID-19. Alors que des vaccins et des anticorps monoclonaux contre le SRAS-CoV-2 sont en cours de développement, un certain nombre d'autres thérapies sont utilisées, d'où l'importance de revoir les effets indésirables des molécules utilisées et les éventuelles interactions avec le système cardiovasculaire.

D.1. Les antiviraux

Le lopinavir/ritonavir peut entraîner un allongement du QT, en particulier chez les patients suivis pour un syndrome de QT long congénital ou ceux qui prennent d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT⁽³⁸⁾. Le QTc long si > 440 ms chez l'homme, > 460 ms chez la femme. La durée de l'intervalle QT doit se mesurer à des fréquences entre 60 et 85/mn dans les dérivations où l'onde T est la plus ample et où le retour à la ligne isoélectrique est le plus net (souvent en V2), depuis le début du QRS jusqu'à la jonction entre la tangente de la pente descendante maximale de l'onde T avec la ligne isoélectrique. Dans ces conditions, QT pathologique si > 440 ms (Fig. 4). Si la FC est moins de 60 battements par minute (Bpm) et au-delà de 85 bpm, on doit corriger le QT (Bazett), $QTc = QTm/V.R$.



Fig. 5. Mesure QTc.

Un ajustement du QTc s'impose chez les patients ayant des QRS larges, ayant une stimulation ventriculaire ou un bloc de branche gauche complet en appliquant une formule qui prend en considération la largeur du QRS ; $QTc (ajusté) = QTc - (QRS - 100)$.

Quand le QTc > 500 ms le risque de mort subite devient significatif, il faut confier le malade à une prise en charge spécialisée en milieu hospitalier.

Le ribavirine et le lopinavir peuvent interagir avec les anticoagulants : la ribavirine a des effets variables sur la warfarine⁽³⁹⁾ et l'association lopinavir/ritonavir peut nécessiter une réduction de la dose voire l'arrêt de certains AOD^(40,41). Le lopinavir/ritonavir peut interférer avec les inhibiteurs de P2Y12 entraînant une diminution des concentrations sériques du clopidogrel et du prasugrel et

une augmentation des concentrations sériques du ticagrélor⁽⁴²⁾. Vu le risque thrombotique/hémorragique, des approches guidées par des tests d'activité plaquettaire peuvent être envisageable⁽⁴³⁾.

Les statines peuvent également interagir avec le lopinavir/ritonavir avec un risque majeur de rhabdomyolyse. La lovastatine et la simvastatine, en particulier, sont contre-indiquées en cas de co-administration avec le lopinavir/ritonavir. D'autres statines comme l'atorvastatine et la rosuvastatine, peuvent être administré à des faibles doses⁽²⁹⁾. Le Tableau 3 résume les interactions des antiviraux et les ajustements thérapeutiques possibles⁽²⁾.

D.2. La chloroquine/hydroxychloroquine

Il s'agit d'un antipaludéen de synthèse qui bloque l'activité virale en augmentant le pH endosomal, avec la démonstration in vitro d'une inhibition du virus SRAS-CoV2^(44,45). La chloroquine est actuellement au coeur d'une vaste polémique, Raoult et al. ont exposé les résultats de leur étude non randomisée qui a analysé 24 patients atteints du coronavirus, les 3/4 étaient guéris en 6 jours après avoir reçu de la chloroquine et surtout en association avec l'azithromycine⁽⁴⁶⁾. Vu qu'il ne s'agissait pas d'une étude randomisée et vu le nombre limité de patients, cette étude a été largement critiquée en France. En revanche, il y a eu depuis 2 études randomisées chinoises à échantillons très limités, l'une en double aveugle, portant sur (2 x 15) patients avec des résultats négatifs⁽⁴⁷⁾, et l'autre encore ouverte, les résultats préliminaires concernant (2 x 31) patients se présentent comme positive en cas d'introduction précoce du traitement⁽⁴⁸⁾. Le ministère de la santé au Maroc en concertation avec le comité scientifique et technique du programme national de lutte contre le coronavirus a décidé le 23 mars 2020 d'adopter le protocole thérapeutique à base d'hydroxychloroquine (200 mg x 3) et azithromycine (1 g le premier jour puis 500 mg/j pendant 3 jours) dans les différents hôpitaux du royaume. Cette décision d'introduction précoce du traitement sous surveillance médicale semble être justifiée puisque dans les tableaux graves, notamment de SDRA, les prélèvements à la recherche du virus sont souvent négatives⁽⁴⁸⁾.

La chloroquine a un mode d'action proche de la quinidine et des anti-arythmiques de la classe I de Vaughan-Williams. Ces propriétés « quinidine-like » expliquent l'effet stabilisant de membrane et le risque de la toxicité cardiaque surtout lors des administrations rapides par voie IV ou lors des intoxications aiguës volontaires (les doses toxiques chez l'adulte sont de 2 g et les doses létales de 2,5 g). À dose thérapeutique au long cours, on peut observer parfois un aplatissement de l'onde T et/ou un allongement de l'intervalle QT en particulier lors de la prise concomitante d'un autre médicament allongeant le QT comme l'azithromycine. Ces anomalies n'ont pas de conséquence clinique et régressent après quelques jours⁽⁴⁹⁾. Les troubles du rythmes et/ou conductifs graves sont surtout observés à des doses toxiques (≥ 2 g) nécessitant une prise en charge spéciale⁽⁵⁰⁾. De rares observations de cardiomyopathie restrictive/dilatée ont été rapportées lors des traitements au long cours⁽⁵¹⁾.

En raison de l'inhibition du CYP2D6, la chloroquine peut augmenter la concentration de certains bêta-bloquants d'où la nécessité d'une surveillance de la FC et de la pression artérielle et ajustement spécialisés des doses.

Une surveillance plus proche est préconisée en particulier en cas de co-prescription avec l'azithromycine, un ECG doit être réalisé avant le début du traitement avec la mesure du QTc puis 3 à 4 h suivant la première administration (au concentration max supposé de l'hydroxychloroquine ± azithromycine), puis 2 fois par semaine pendant la durée du traitement et en cas de symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale...). Si le QTc est ≥ 500 ms, le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG⁽⁵²⁾.

Surveillance cardiologique du traitement à l'hydroxychloroquine COVID 19

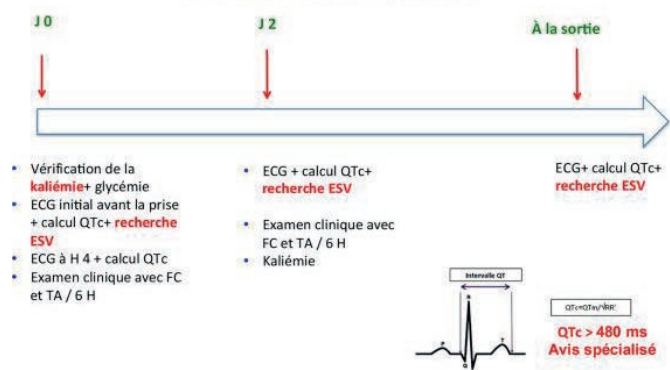


Fig. 6. Surveillance cardiologique du traitement à l'hydroxychloroquine COVID 19.

Le risque de trouble du rythme est majoré en cas d'hypokaliémie fréquente dans les sepsis. Tout signe évoquant une instabilité rythmique doit inciter à faire un ECG.

En effet le risque de torsades de pointes est réel au-delà d'une mesure du QTc, supérieure à 500 ms, une surveillance de la kaliémie et de la magnésémie dans ces rares cas s'impose, et l'équipe soignante doit être prête à monter une sonde provisoire de stimulation si nécessaire. Il faut toujours corriger ces facteurs extrinsèques pour permettre une prescription dans les meilleures conditions.

La Fig.6 propose un schéma de surveillance cardiologique pour les patients sous traitement à base d'hydroxychloroquine. (Schéma de surveillance allégé adapté au contexte de l'épidémie).

D.3. LA MÉTHYLPREDNISOLONE

Proposée pour les formes graves du COVID-19 dont on connaît ses effets sur le métabolisme hydrosodé avec le risque d'HTA, peut également interagir avec la warfarine.

L'observance thérapeutique peut être difficile chez les patients cardiaques admis pour une infection à COVID-19 grave avec un risque de décompensation et de décès. Il faut souligner la diminution de la réaction immunitaire chez les patients prenant des corticoïdes sans une indication obligatoire, risquant d'aggraver le tableau clinique.

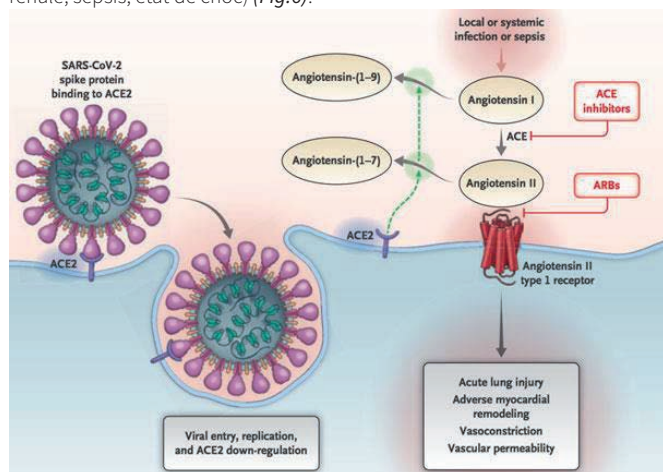
E. LE DÉBAT POUR L'ARRÊT DES MÉDICAMENTS BLOQUEURS DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE ET ALDOSTÉRONÉ

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, protéine membranaire intégrale de type I qui sert de nombreux fonctions physiologiques, semble jouer un rôle pour la pénétration du virus au niveau cellulaire comme cela a été démontré dans plusieurs études sur le SRAS-CoV2⁽⁵³⁾.

Il est fortement exprimé dans les cellules alvéolaires pulmonaires, fournissant le principal site d'entrée virus chez des hôtes humains^(54,55).

Le coronavirus se lie aux cellules exprimant les récepteurs viraux appropriés, en particulier les récepteurs ACE2⁽⁵⁶⁾ suggèrent que les inhibiteurs de l'ECA (IEC) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARAI) peut réguler positivement l'ACE2, augmentant ainsi la sensibilité au virus. En revanche, d'autres études montrent que l'IEC/ARAI peut potentialiser la fonction de protection pulmonaire de l'ACE2, qui est un inhibiteur de l'angiotensine II. Ainsi, les implications thérapeutiques pour la thérapie IEC/ARAI pendant l'infection à COVID-19 ne sont pas claires. Dans l'ensemble, les données sont insuffisantes pour suggérer des connexions mécaniques entre la thérapie IEC/ARAI et la contamination par le COVID-19.

Ainsi en absence de données cliniques, selon la dernière publication dans le NEJM, the American College of Cardiology, and the American Society of Heart Failure⁽⁵⁷⁾, on ne recommande pas l'arrêt du traitement IEC, ARAI chez les patients atteints du nouveau coronavirus déjà sous traitement IEC/ARAI pour HTA, insuffisance cardiaque, ou cardiopathie ischémique sauf dans certaines situations qui contre-indiquent leurs continuations (insuffisance rénale, sepsis, état de choc) (Fig.6).



F. CONCLUSION

Le virus SARS Cov2 est connu pour ses implications cardio-vasculaires, qu'il est très intéressant à connaître. Les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires, notamment le sexe masculin, l'âge avancé, le diabète, l'hypertension et l'obésité, ainsi que les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires et cérébrovasculaires avérées, ont été identifiés comme des populations particulièrement vulnérables avec une morbidité et une mortalité accrues lorsqu'ils souffrent du COVID-19. Les infections par ce virus sont associées à une augmentation des niveaux de biomarqueurs cardiaques due à des atteintes myocardiques. Même s'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement ayant prouvé son efficacité pour combattre le virus, plusieurs substances comme l'hydroxychloroquine sont utilisées et

peuvent aussi avoir des répercussions sur le rythme cardiaque et être responsable d'arythmies létales. La prise en charge interdisciplinaire des cas sévères et un suivi clinique prolongé sont donc essentiels.

E.BIBLIOGRAPHIES

- [1]B.]Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy,Report based on available data (2020)
- [2]E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli, T. Chuich, J. Laracy, G. Bondi-Zoccai, et al.Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, J Am Coll Cardiol (2020), 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- [3] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.
- [4] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020
- [5] Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J 2020
- [6] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005;111(20):2605-10.
- [7] Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. Hypertension 2014;64(6):1368-1375
- [8] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020
- [9] Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020;43(3):219-222
- [10] Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. Hypertension 2020;HYPERENSIONAHA12015082
- [11] Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020.
- [12]Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. SongClinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China.Intensive Care Med (2020)
- [13]G.Y. Oudit, T. Kassiri, C. Jiang, P.P. Liu, S.M. Poutanen, J.M. Penninger, et al.SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS.Eur J Clin Invest, 39 (2009), pp. 618-625
- [14]R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu, et al.Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications fo
- [15] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020.r virus origins.(2020)
- [16] Chow LH, Beisel KW, McManus BM. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. Lab Invest. 1992;66:24-31.
- [17] Hongde Hu, Fenglian Ma, XinWei, Yuan Fang. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
- [18] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.
- [19] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hindricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace 2016;18(11):1609-1678
- [20]Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Devereux SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorennek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalaki P, Zaza A, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardiaThe Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41(5):655-720.
- [21]Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2015;36(41):2793-2867.
- [22]Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA, Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. Resuscitation 2015;95:1-80.
- [23]Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Document R, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA, 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A, Asia Pacific Heart Rhythm S. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes.

Europace 2013;15(10):1389-406.

- [24] European Society of Cardiology, European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15(8):1070-118.
- [25] K. Liu, Y.Y. Fang, Y. Deng, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* (2020)
- [26] D. Wang, B. Hu, C. Hu, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* (2020)
- [27] X. Yang, Y. Yu, J. Xu, 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)
- [28] C. Chen, Y. Zhou, D.W. Wang SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis *Herz* (2020)
- [29] F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* (2020)
- [30] A.D.T. Force, V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307 (2012), pp. 2526-2533
- [31] D. Karpaliotis, A.J. Kirtane, C.P. Ruisi, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest*, 131 (2007), pp. 964-971
- [32] G. MacLaren, D. Fisher, D. Brodie Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* (2020)
- [33] D.M. Witt, R. Nieuwlaat, N.P. Clark, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy
- [34] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. February 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585/
- [35] Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
- [36] Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177
- [37] Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation* (2020)
- [38] KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL (2013)
- [39] D.D. DeCarolis, A.D. Westanmo, Y.C. Chen, A.L. Boese, M.A. Walquist, T.S. Rector Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother*, 50 (2016), pp. 909-917
- [40] C.E. Frost, W. Byon, Y. Song, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*, 79 (2015), pp. 838-846
- [41] W. Mueck, D. Kubitz, M. Becka Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 76 (2013), pp. 455-466
- [42] N. Marsousi, Y. Daali, P. Fontana, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet*, 57 (2018), pp. 1347-1354
- [43] D.J. Angiolillo, F. Rollini, R.F. Storey, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation*, 136 (2017), pp. 1955-1975
- [44] M. Wang, R. Cao, L. Zhang, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30 (2020), pp. 269-271
- [45] J. Gao, Z. Tian, X. Yang Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* (2020)
- [46] D. Raoult, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 20 (2020), p. 105949, 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [47] CHEN Jun, LIU Danping, LIU Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA, A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19), J Zhejiang Uni, <http://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
- [48] Zhaowei Chen, Jijia Hu, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- [49] N.J. White Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis*, 7 (2007), pp. 549-558
- [50] J.L. Clemessy, P. Taboulet, J.R. Hoffman, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med*, 24 (7) (1996), pp. 1189-1195
- [51] X. Le Maitre, et al. La toxicité cardiaque des antipaludéens. *Med Mal Infect*, 29 (Suppl. I) (1999), p. 3
- [52] Chloroquine et hydroxychloroquine : Point d'information à destination des professionnels de santé Réseau français des Centres régionaux de Pharmacovigilance, 22 mars 2020 ;
- [53] Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020)
- [54] Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63 (2020), pp. 364-374
- [55] P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* (2020)
- [56] X.Y. Ge, J.L. Li, X.L. Yang, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503 (2013), pp. 535-538
- [57] D.G. Fairchild, L. Di Francesco, FHM Heart Groups: patients with COVID-19 should continue ACE inhibitors and ARBs.