

COVID-19

ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

HAECK G (1), ANCION A (1), MARECHAL P (1), OURY C (2), LANCELLOTTI P (3)

RÉSUMÉ : Le COVID-19 affecte principalement les voies respiratoires et peut évoluer, dans les cas graves, vers une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une défaillance multi-systémique. Les patients souffrant d'une atteinte cardiovasculaire préalable sont plus à risque de développer une infection et d'évoluer vers une forme grave de la maladie. Aussi, de par le nombre croissant de cas infectés, force est de constater, qu'en plus des symptômes respiratoires typiques causés par l'infection, certains patients souffrent d'atteintes cardiovasculaires. Cette affection peut, en effet, entraîner des dommages myocardiques importants, qui aggravent la maladie et affectent le pronostic. Sur base des résultats des recherches actuellement publiées, il nous semble important de discuter des manifestations et des caractéristiques des atteintes myocardiques induites par le COVID-19 et de son impact sur le pronostic.

MOTS-CLÉS : COVID-2019 - Maladie cardiovasculaire - Lésion myocardique

COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISEASES

SUMMARY : COVID-2019 disease mainly affects the respiratory tract and can progress in severe cases to pneumonia, acute respiratory distress syndrome and multi-organ failure. Patients with prior cardiovascular disease are at higher risk of developing an infection and progressing to a severe form of the disease. Also, due to the growing number of infected cases, it is clear that, in addition to the typical respiratory symptoms caused by the infection, some patients suffer from cardiovascular damage. This condition can, in fact, cause significant myocardial damage, which worsens the disease and affects the prognosis. Based on the results of currently published research, it seems important to discuss the manifestations and characteristics of myocardial damage induced by COVID-19 and its impact on patient prognosis.

KEYWORDS : COVID-2019 - Cardiovascular disease - Myocardial injury

INTRODUCTION

Depuis décembre 2019, la ville de Wuhan dans la province de Hubei, en Chine, a vu apparaître une épidémie liée à un nouveau coronavirus, appelé SARS-CoV-2 (SARS pour «Severe Acute Respiratory Syndrome»), provoquant un syndrome de détresse respiratoire baptisé COVID-19. Cette épidémie s'est progressivement propagée à d'autres régions, à d'autres pays, et est maintenant responsable d'une pandémie aux conséquences sanitaire et économique majeures (1).

Le SARS-CoV-2 se caractérise par une période d'incubation de 3 à 14 jours et par une infection qui peut être asymptomatique ou qui s'accompagne de diverses manifestations cliniques, autant d'éléments qui constituent une menace sérieuse pour la sécurité et la santé de la vie humaine (2, 3).

Le COVID-19 affecte surtout les voies respiratoires et les premières manifestations cliniques sont principalement de la fièvre, une toux sèche, de la fatigue et une respiration sifflante. Dans les cas graves, on peut observer une évolution vers une pneumonie sévère (jusqu'à 15 %

des patients infectés), un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une défaillance multi-systémique (2, 4). Avec l'augmentation continue du nombre de cas et l'accumulation des données cliniques, les dommages myocardiques liés à cette infection virale ont progressivement retenu l'attention. De plus, il a été démontré que certains patients atteints de maladies cardiovasculaires sous-jacentes pouvaient développer plus facilement l'infection et avoir un risque accru de décès (2, 5, 6).

SARS-COV-2, ACE2 ET BLOQUEURS DU SYSTÈME RAA

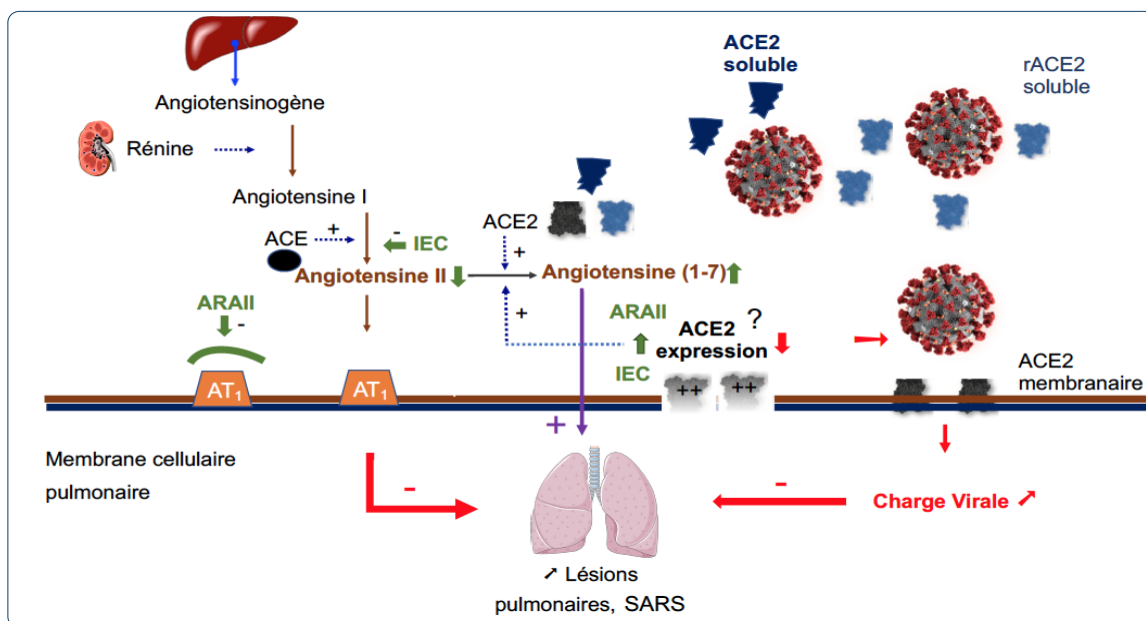
L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) est une protéine (carboxypeptidase) homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée historiquement ACE, et renommée ACE1) (7). L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA). En effet, elle agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II (angiotensine [1-8]). Ce peptide actif, bien connu, exerce un effet vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimule la sécrétion d'aldostérone via une fixation sur le récepteur AT1. L'ACE2 convertit l'angiotensine [1-8] en angiotensine [1-7] qui est également un peptide actif, mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II (vasodilatation, anti-fibrosante et anti-inflammatoire) en se fixant sur son récepteur Mas (8, 9). ACE2 semble être exprimée par les cellules de divers organes incluant, entre autres, le cœur,

(1) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

(2) GIGA Cardiovascular Sciences, ULiège, Belgique.

(4) Professeur ULiège, Service de Cardiologie, CHU Liège, Directeur du GIGA Cardiovascular Sciences, Liège, Belgique.

Figure 1. Rôle central de l'ACE2 dans les effets potentiellement délétères (rouges) et protecteurs (verts) du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) et son inhibition dans le développement du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAA). Les IEC et les ARAl augmentent l'expression et l'activation de l'ACE2. Cela pourrait théoriquement augmenter la charge virale et aggraver les lésions pulmonaires (rouge). L'ACE2 agit en tant que gardien du SRAA en dégradant l'angiotensine II (en gris) en angiotensine 1-7, diminuant ainsi les effets délétères induits par le récepteur AT1. Par conséquent, le traitement par IEC ou ARAl pourrait théoriquement atténuer les lésions pulmonaires. L'apport exogène d'ACE2 recombinante soluble (r) (bleu clair) vise ces deux mécanismes par la liaison indépendante au COVID 19 et la dégradation de l'angiotensine II (en brun) en angiotensine 1-7 (d'après réf. 7).



les reins, les vaisseaux sanguins, le tractus digestif, les testicules, la sphère ORL et les poumons (10). L'ACE2 semble être impliquée dans la fonction cardiaque, l'immunité et le développement de l'hypertension artérielle et du diabète sucré (11). Il faut, d'ailleurs, souligner que ces maladies cardiovasculaires, en particulier l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et le diabète, sont associées à une diminution de l'expression d'ACE2 dans des modèles animaux non infectés par le COVID-19 et ce, indépendamment de tout traitement (12-14).

L'ACE2 a aussi été identifiée comme un récepteur fonctionnel de certains coronavirus, comme le SARS-CoV et le SARS-CoV-2, mais aussi un coronavirus humain saisonnier, le HCoV-NL63. L'infection par SARS-CoV-2 est déclenchée par la liaison de la protéine de pointe (spicule) du virus à l'ACE2 (7-15) (**Figure 1**). Le COVID-19 envahit, principalement, les cellules épithéliales alvéolaires, entraînant des symptômes respiratoires. Ces symptômes sont plus graves chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, malgré une expression diminuée d'ACE2 chez ces patients par rapport aux individus sains (16). La fixation du COVID-19 sur l'ACE2 entraînerait une diminution complémentaire de l'activité d'ACE2 avec un déplacement du

rapport ACE1/ACE2, en faveur de l'ACE1. Ce mécanisme favorise, ainsi, la synthèse d'aldostérone et la survenue d'une hypokaliémie rapportée dans les études chinoises (17).

Au vu d'autres études, il a été suggéré que des taux élevés d'ACE2 pourraient, en revanche, limiter les lésions pulmonaires induites par l'infection virale, via l'augmentation de la conversion de l'angiotensine II en angiotensine [1-7] (18). Par ailleurs, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI) pourraient stabiliser l'interaction entre l'ACE2 et le récepteur AT1. Cet effet empêcherait l'internalisation et la dégradation de l'ACE2 et, potentiellement, inhiberait la liaison du virus à l'ACE2 (9). L'administration d'ARAI (losartan) pourrait améliorer les fonctions respiratoires des souris infectées, potentiellement en rétablissant un niveau normal d'ACE2 (19). Deux études cliniques sont actuellement en cours afin de tester l'effet bénéfique du losartan chez les patients infectés par le COVID-19 et une étude pilote évalue l'administration d'une forme recombinante de l'ACE2. Par conséquent, l'ACE2, et en particulier son niveau d'expression, semble jouer un rôle double dans le COVID-19 : délétère lors de la phase de contamination virale puisque servant de récepteur au SARS-CoV-2, puis, protecteur

lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires (20).

Les taux d'ACE2 pourraient être augmentés (avec potentielle augmentation de la sensibilité du patient à l'entrée et à la propagation virales) par l'utilisation d'inhibiteurs du système RAA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC, qui agit sur les ACE1 et pas les ACE2), antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARAI)) (21). Quelques études animales ont, en effet, montré une augmentation de l'expression cardiaque de l'ACE2 suite au traitement par ces antihypertenseurs (8, 22). Une seule étude humaine a également montré des taux urinaires de l'ACE2 augmentés chez les patients sous olmesartan (ARAI) (23). Certaines équipes suggèrent que l'augmentation de la production d'angiotensine II serait responsable d'une augmentation adaptative de l'expression d'ACE2 et que, par conséquent, chez l'Homme, seuls les ARAI pourraient induire cette élévation d'ACE2 (9). Notons que la prise d'autres médicaments antihypertenseurs ou à visée cardiovasculaire, comme les dihydropyridines, l'association sacubitril-valsartan, les diurétiques thiazidiques ou les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes, a également été associée à une modulation de l'expression tissulaire d'ACE2 au cours d'études animales (24-26).

En pratique, la question posée est de savoir si ces antihypertenseurs (IEC/ARAI) pourraient augmenter le risque d'infection par le SARS-CoV-2 via l'augmentation suspectée de l'expression de l'ACE2. En l'absence d'évidence clinique et de données expérimentales claires, il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement chronique par IEC ou ARAI dans le cadre de la recherche d'un éventuel effet «préventif» sur l'infection à SARS-CoV-2, et ce d'autant plus qu'un déséquilibre de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque pourrait être délétère (18). Aussi, les changements de classes de médicaments antihypertenseurs nécessitent, en outre, un ajustement fréquent de la dose et une gestion des éventuels effets indésirables. Il est important de noter que les recommandations actuelles des sociétés savantes préconisent de poursuivre le traitement par IEC ou ARAI en cas d'infection avérée à SARS-CoV-2 (7, 21). En présence d'instabilité hémodynamique ou respiratoire, le maintien ou non de ce traitement doit être discuté au cas par cas (le premier but étant d'éviter l'hypotension artérielle et la dégradation de la fonction rénale). Ces recommandations pourraient, toutefois, être amenées à évoluer rapidement, au vu des résultats des essais cliniques en cours.

PATHOLOGIES CARDIAQUES PRÉ-EXISTANTES

Les premières études ont suggéré que les patients ayant un antécédent cardiovasculaire étaient plus à risque de développer des formes sévères d'infection par le SARS-CoV-2 (1). Selon les dernières données de mortalité publiées, 35 % des patients atteints de COVID-19 avaient des antécédents d'hypertension artérielle et 17 % avaient des antécédents de maladies coronaires (3, 5). Il faut, cependant, noter que cette proportion est plus élevée dans les formes de COVID-19 les plus sévères, avec une prévalence de 50,3 % pour l'hypertension artérielle, 22,2 % pour le diabète, 25 % pour la maladie cardiaque, et 16,7 % pour la maladie cérébrovasculaire (27). Bien que le taux de mortalité réel lié à cette infection reste encore à préciser (1-14 %), il pourrait être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou ayant une de ces comorbidités (28). Il apparaît même que la surmortalité est plus marquée dans le groupe de patients ayant un antécédent cardiovasculaire comparativement aux patients ayant une pathologie respiratoire chronique sous-jacente (27).

Les patients atteints du syndrome coronarien chronique (SCC) qui sont atteints par le COVID-19 ont souvent un mauvais pronostic. Chez ces patients, la réserve fonctionnelle cardiaque peut être réduite en raison d'une ischémie myocardique ou d'une nécrose. Lorsque le patient est infecté, une insuffisance cardiaque est, par conséquent, plus susceptible de se produire, entraînant une détérioration soudaine de l'état clinique. Certains des patients chinois atteints de COVID-19 à Wuhan avaient déjà eu un syndrome coronaire, qui était associé à une forme plus sévère de l'infection et à une mortalité élevée (28). Pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont une maladie cardiaque sous-jacente, l'infection par le COVID-19 pourrait agir comme un facteur déclenchant d'aggravation de l'état clinique et entraîner la mort.

Les atteintes cardiaques secondaires aux traitements antiviraux ou immunomodulateurs sont d'autant plus une préoccupation qu'il existe des antécédents cardiovasculaires. Par conséquent, l'ionogramme (risque d'hypokaliémie), la fonction cardiaque (échographie) ou les anomalies de l'électrocardiogramme (allongement du QT en cas d'utilisation d'hydroxychloroquine, Plaquénil®) doivent être étroitement surveillés en fonction du type de traitement envisagé.

ATTEINTES MYOCARDIQUES AIGÜES

La présentation clinique initiale du syndrome d'infection virale peut aussi être dominée par une symptomatologie cardiovasculaire telle que la perception de palpitations, des douleurs thoraciques pouvant être secondaires à une atteinte myocardique, avec élévation des troponines notée chez 10 à 20 % des patients hospitalisés avec un COVID-19 (6). Il est, d'ailleurs, estimé en Chine que 11,8 % des patients sans antécédent cardiovasculaire décédant au cours de cette affection présentaient une atteinte cardiaque significative, caractérisée, entre autres, par une élévation du taux de troponine-I ou un arrêt cardiaque pendant l'hospitalisation (27). Cette atteinte myocardique pourrait être secondaire à une myocardite aiguë, à un syndrome coronaire aigu (SCA) de type 1 (rupture/érosion de plaque) ou de type 2 (déséquilibre apports/besoins en O₂) ou encore, à un syndrome de Tako-Tsubo. Elle pourrait se traduire, dans les formes sévères, par un choc cardiogénique et conduire au décès (29).

Comme pour d'autres espèces de coronavirus (MERS-CoV), l'infection par COVID-19 peut s'accompagner d'inflammation et de dommages myocardiques dont l'étendue peut être évaluée par résonance magnétique cardiaque. Parmi 68 décès dans une série de cas de 150 patients atteints, 7 % ont été attribués à une myocardite avec insuffisance circulatoire et, dans 33 % des cas, la myocardite pouvait avoir contribué à la mort du patient (29). D'autres rapports ont décrit une myocardite fulminante dans le cadre d'une charge virale élevée, avec des résultats d'autopsie montrant des infiltrats mononucléaires inflammatoires dans le tissu myocardique (29, 30). Les rapports de cas de SCA dans le cadre du COVID-19 doivent encore être publiés. Néanmoins, la réponse inflammatoire profonde et les changements hémodynamiques associés à une maladie grave peuvent conférer un risque de rupture de la plaque d'athérosclérose chez les patients sensibles.

Les arythmies cardiaques sont une autre manifestation commune décrite chez les patients infectés. Bien que non spécifiques, les palpitations cardiaques faisaient partie de la symptomatologie présente chez 7,3 % des patients dans une cohorte de 137 patients admis pour une infection à COVID-19 et ce, indépendamment de leur température corporelle. Une arythmie cardiaque a compliqué plus de 16 % des patients hospitalisés d'une cohorte chinoise (29).

Zhou et coll. ont également rapporté qu'une insuffisance cardiaque et des lésions myocardiques ont été observées chez 23 % des patients atteints (29). Il est actuellement difficile de définir si ce phénomène est associé à une dysfonction ventriculaire gauche préalable ou à l'apparition d'une nouvelle cardiomyopathie (29).

SARS-COV-2 ET BIOMARQUEURS CARDIAQUES

Les différentes analyses, réalisées en Chine, nous montrent qu'avec ou sans maladie cardiovasculaire sous-jacente, des élévations anormales des marqueurs de lésions myocardiques (CK-MB, LDH, NT-pro-BNP et hs-cTnI) sont largement présentes chez les patients diagnostiqués COVID-19. La première étude rétrospective multicentrique, incluant 1.099 patients infectés, a montré que les marqueurs de lésions myocardiques étaient plus fortement exprimés chez les personnes gravement malades. Parmi les premiers décès signalés, chez un patient diagnostiqué avec une myocardite sévère associée à cette infection, les marqueurs de lésions myocardiques étaient jusqu'à 20 fois la limite supérieure à la normale (5). Chez les patients atteints, l'élévation des biomarqueurs myocardiques est étroitement liée à la gravité de la maladie et au pronostic (5, 29). Il est donc raisonnable de supposer que la mesure initiale des biomarqueurs cardiaques lors d'un COVID-19 ainsi que la surveillance longitudinale pendant le séjour hospitalier peuvent aider à identifier un sous-ensemble de patients présentant une lésion cardiaque possible et, ainsi, prédire la progression vers une aggravation du tableau clinique (31). Cependant, le niveau de marqueurs de lésions myocardiques est affecté par de nombreux facteurs tels que le sepsis, l'hypoxie et la fonction rénale, et il peut y avoir de faux positifs. Par conséquent, on ne peut déterminer la présence ou l'absence de lésions myocardiques ou de myocardite uniquement sur la base de ces marqueurs, et il est nécessaire de porter un jugement complet fondé sur la réalité clinique du patient et combiné aux résultats d'examen auxiliaires tels que l'électrocardiogramme et l'imagerie. Des études urgentes devraient être planifiées pour définir si des tests échocardiographiques et des traitements cardioprotecteurs d'appoint tels que des corticostéroïdes, des immunosuppresseurs, des antiviraux (agents antiviraux et/ou interférons) et/ou une thérapie immunomodulatrice (immunoglobulines) peuvent être recommandés chez les patients présentant une élévation significative des biomarqueurs cardiaques (31).

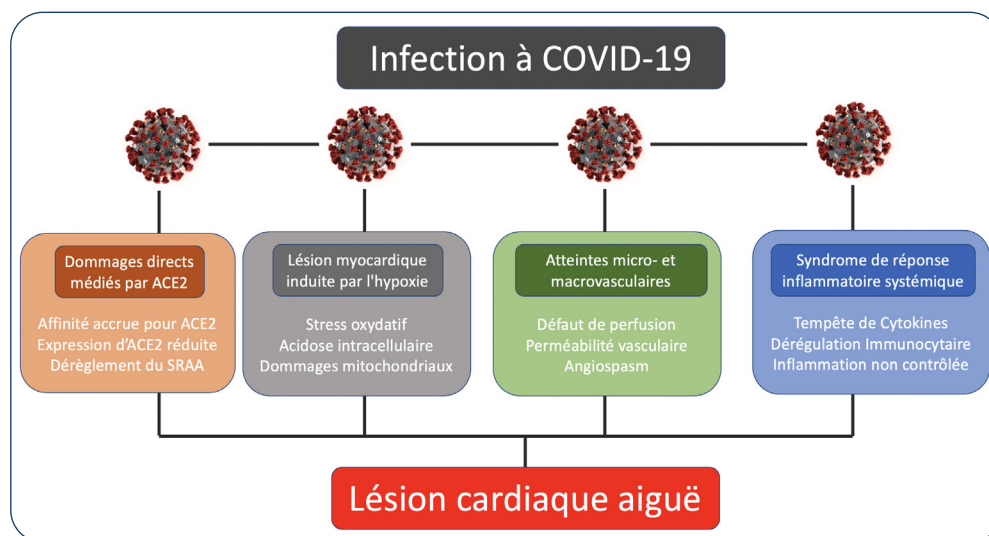


Figure 2.
Mécanismes hypothétiques associés aux lésions cardiaques (d'après réf. 32).

MÉCANISMES DES LÉSIONS MYOCARDIQUES

La pathogenèse des lésions myocardiques aiguës liées à l'infection COVID-19 est encore inconnue. Cependant, selon la présentation clinique et les données de laboratoire, ainsi que la pathogenèse du SARS-CoV, on peut supposer que l'infection au SARS-CoV-2 peut affecter le système cardiovasculaire par le biais de plusieurs mécanismes (1) (Figure 2) (32, 33).

1) L'infection virale peut causer directement des dommages des cardiomyocytes provoquant une myocardite virale. Selon l'étude d'Oudit et coll., l'ARN viral du SARS-CoV a été détecté dans 35 % des échantillons de cœur humain autopsiés de patients infectés par le SARS-CoV lors de l'épidémie de SARS à Toronto (34).

2) La pneumonie peut également contribuer aux lésions cardiaques au travers de l'hypoxémie associée. Cette dernière réduit considérablement l'apport d'énergie par le métabolisme cellulaire et augmente la fermentation anaérobie, provoquant une acidose intracellulaire et la formation de radicaux libres. L'afflux d'ions calcium induit par l'hypoxie peut également entraîner des lésions et l'apoptose des cardiomyocytes (1).

3) Une concentration élevée de cytokines (IL-6, IL-1 β , IFN- γ , IP-10 et MCP-1) peut être détectée chez les patients atteints de COVID-19. Cette augmentation est d'autant plus importante que l'infection est grave, suggérant que la tempête de cytokines est associée à la gravité de la maladie. La tempête de cytokines contribue, donc, aussi aux lésions myocardiques et à la défaillance multi-organes (35). C'est à ce titre, que certains auteurs ont préconisé d'utiliser le tocilizumab, un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'action des récepteurs de l'interleukine 6 (36). De plus, des inondations répétées de catéchola-

mines dues à l'anxiété et aux effets secondaires des médicaments peuvent également entraîner des dommages myocardiques (1).

HYDROXYCHLOROQUINE, COVID-19 ET RISQUE CARDIAQUE

L'hydroxychloroquine (Plaquénil®) est une molécule dérivée de la chloroquine, utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux. L'hydroxychloroquine pourrait également s'avérer être un traitement intéressant dans le COVID-19 en empêchant les étapes d'entrée et de sortie du virus SARS-CoV-2 dans des cellules cultivées *in vitro*, stoppant ainsi efficacement sa réplication et sa propagation (37). Chez 26, et ensuite 80 patients COVID-19, l'équipe du Professeur Raoult, à Marseille, a montré que l'administration de 600 mg d'hydroxychloroquine, en association avec de l'azithromycine (un macrolide susceptible d'allonger l'espace QT: voir plus loin), était associée à une réduction/disparition de la charge virale, et donc, potentiellement, du risque de contagiosité (38). Depuis lors, l'essai baptisé «Découverte», ou «Discovery», visant à évaluer l'efficacité de quatre traitements, dont l'hydroxychloroquine, sur 3.200 patients atteints de COVID-19 en Europe, a été lancé (2). Plusieurs autres essais cliniques contrôlés sont actuellement en cours ou vont être lancés pour évaluer les effets de l'hydroxychloroquine à différents stades de gravité de la maladie COVID-19 (voir site clinicaltrials.gov). Au CHU de Liège, seule l'hydroxychloroquine à la dose de 400 mg deux fois par jour le premier jour (dose de charge), suivie de 200 mg deux fois par jour pendant 5 jours, est utilisée en cas de COVID-19 selon les recommandations belges ([Sciensano.be](https://www.sciensano.be)).

Les effets indésirables de l'hydroxychloroquine sont très variés, allant de manifestations intestinales bénignes à des complications cardiaques graves (cardiomyopathie, troubles de la conduction et du rythme cardiaque comme le bloc auriculo-ventriculaire, l'allongement de l'intervalle QTc, les torsades de pointe, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire). Même si la toxicité cardiaque de l'hydroxychloroquine est dose-dépendante, des cas d'arythmies graves ont été rapportés à dose thérapeutique. L'hydroxychloroquine (mais aussi l'azithromycine, utilisée en combinaison par l'équipe de Marseille, et le lopinavir, à un moindre degré) bloque les canaux potassiques hERG (effet «quinidine-like»), ce qui favorise l'allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) sur l'électrocardiogramme (ECG) de surface (39). L'allongement du QTc peut être associé à la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes de type de torsade de pointe, qui peuvent dégénérer secondairement en fibrillation ventriculaire. Ce risque est plus important à partir d'un intervalle QTc > 500 ms. Il est majoré par l'hypokaliémie et par l'association avec d'autres médicaments allongeant le QTc ou à d'autres facteurs de risque souvent présents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Le risque est également majoré par une fréquence cardiaque lente (< 55 bpm). En pratique, un ECG 12 dériviés doit être réalisé avant l'instauration du traitement. Le QTc de base donné automatiquement par l'appareil, qui est le plus souvent le QT corrigé par la formule de Bazett, est acceptable si le tracé est de bonne qualité et que la fréquence cardiaque est inférieure à 80 bpm. Durant le traitement, un premier contrôle d'ECG doit être réalisé dans les 3 à 4 heures suivant la première administration, et ensuite, 2 fois par semaine. L'ECG est réalisé pour authentifier tout symptôme pouvant faire évoquer un trouble du rythme cardiaque (palpitations brusques et brèves, syncope, crise comitiale...) et pour vérifier que le QTc demeure dans des limites acceptables (≤ 480 ms). Au-delà de 500 ms ou en cas d'augmentation de plus de 60 ms par rapport à l'ECG initial, le traitement doit être diminué ou arrêté et un suivi cardiaque continu sera mis en place jusqu'à la normalisation de l'ECG. Dans tous les cas, les troubles électrolytiques doivent être corrigés.

CONSÉQUENCES CARDIAQUES À LONG TERME

Il est difficile aujourd'hui de prédire les effets cardiovasculaires à long terme de cette infection. Une enquête récente de suivi sur 12 ans auprès de 25 patients qui se sont remis d'une infection

par le SARS-CoV a révélé que 68 % souffraient d'hyperlipidémie, 44 % avaient des anomalies du système cardiovasculaire et 60 % avaient des troubles du métabolisme du glucose (40). L'analyse métabolique a révélé que le métabolisme lipidique était dérégulé chez les patients ayant des antécédents d'infection par le SARS-CoV. Chez ces patients, les concentrations sériques d'acides gras libres, de lysophosphatidylcholine, de lysophosphatidyléthanolamine et de phosphatidylglycérol étaient significativement augmentées par rapport aux individus sans antécédent d'infection par le SARS-CoV. Cependant, les mécanismes par lesquels l'infection par le SARS-CoV conduit à des troubles du métabolisme des lipides et du glucose sont encore incertains. Étant donné que le COVID-19 a une structure similaire au SARS-CoV, ce nouveau virus pourrait également causer des dommages chroniques au système cardiovasculaire, et une attention devrait, le cas échéant, être accordée à la protection cardiovasculaire chez ces patients.

CONCLUSION

Le SARS-CoV-2 infecte les cellules hôtes exprimant la protéine membranaire ACE2 et cause une maladie communément appelée COVID-19. Outre les lésions pulmonaires, le COVID-19 peut également causer des dommages myocardiques par action directe sur les myocytes ou par les effets inflammatoires associés, bien que les mécanismes spécifiques soient encore incertains. Les mois à venir nous permettront sans doute de mieux comprendre les dommages causés par le COVID-19 au système cardiovasculaire et les mécanismes sous-jacents, de sorte que le traitement de ces patients, incluant une approche à visée CV, puisse être plus rapidement efficace et permette de réduire la mortalité. Les observations cliniques indiquent que les patients souffrant d'une atteinte cardiovasculaire préalable sont plus susceptibles de développer une forme grave de la maladie. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de COVID-19.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier le Professeur M. Moutschen pour sa relecture, ses conseils, et ses suggestions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Li B, Yang J, Zhao F, et al.— Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*, 2020, doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9.
2. Davenne E, Giot JB, Huynen P.— Coronavirus et COVID-19: le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege*, 75, 218-25.

3. Wu Z, McGoogan JM.— Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, doi:10.1001/jama.2020.2648.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, et al.— Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*, 2020, doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
5. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, et al.— COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020, doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5.
6. Huang, C, Wang Y, Li X et al.— Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, **395**, 497-506.
7. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al.— SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*, 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
8. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al.— Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005, **111**, 2605-10.
9. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, et al.— Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2014, **64**, 1368-75.
10. Dzau VJ, Re R.— Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation*, 1994, **89**, 493-8.
11. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al.— Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*, 2002, **417**, 822-828.
12. Patel VB, Parajuli N, Oudit GY.— Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin Sci*, 2014, **126**, 471-82.
13. Brosnihan KB, Neves LA, Chappell MC.— Does the angiotensin-converting enzyme (ACE)/ACE2 balance contribute to the fate of angiotensin peptides in programmed hypertension? *Hypertension*, 2005, **46**, 1097-9.
14. Chamsi-Pasha MA, Shao Z, Tang WH.— Angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, **11**, 58-63.
15. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM.— ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**, 291-4.
16. Hofmann H, Geier M, Marzi A, et al.— Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **319**, 1216-21.
17. Chen D, Li X, Song Q, et al.— Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, 2020, doi.org/10.2720028530.
18. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al.— A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 2005, **11**, 875-9.
19. ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19 par la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. *Thérapie*, 2020, **39**, 1-12.
20. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al.— Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*, 2020, doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
21. Patel AB, Verma A.— COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4812.
22. Ocaranza MP, Godoy I, Jaiil JE, et al.— Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension*, 2006, **48**, 572-8.
23. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al.— Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*, 2014, **28**, 15-21.
24. Bai S, Huang ZG, Chen L, et al.— Effects of felodipine combined with puerarin on ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in renovascular hypertensive rat. *Regul Pept*, 2013, **184**, 54-61.
25. Jessup JA, Brosnihan KB, Gallagher PE, et al.— Differential effect of low dose thiazides on the Renin Angiotensin system in genetically hypertensive and normotensive rats. *J Am Soc Hypertens*, 2008, **2**, 106-15.
26. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, et al.— Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*, 2005, **97**, 946-53.
27. Wang D, Hu B, Hu C, et al.— Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, doi:10.1001/jama.2020.1585.
28. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020, **395**, 514-23.
29. Driggin E, Madhavan M V, Bikdeli B, 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 jacc.2020.03.03.
30. Wei ZY, Qian HY.— Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, **48**, E006. doi:10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200220-00106.
31. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F.— Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, pii/ S0033062020300554.
32. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al.— Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020, DOI: 10.1056/NEJMs2005760.
33. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al.— COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020, doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
34. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al.— SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 2009, **39**, 618-25.
35. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al.— Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*, 2004, **136**, 95-103.
36. Lancellotti P, Moonen M, Galderisi M.— Chimeric Antigen Receptor T-Cells and Cardiovascular Toxicity: Cause for Concern? *J Am Coll Cardiol*, 2019, **74**, 3109-3111.
37. Wang M, Cao R, Zhang L et al.— Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement in vitro le nouveau coronavirus récemment apparu (2019-nCoV). *Cell Res*, 2020, **30**, 269-71.
38. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al.— Hydroxychloroquine et azithromycine comme traitement de COVID-19: résultats d'un essai clinique non randomisé en ouvert. *Agents antimicrobiens*. *Int J*, 2020, 105949. doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105949.
39. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, et al.— Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*, 2018, **41**, 919-31.
40. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al.— Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*, 2017, **7**, 9110.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr P. Lancellotti, Université de Liège, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chuliege.be