



Revue scientifique de la Société Marocaine de Cardiologie

REVUE MAROCAINE DE CARDIOLOGIE

Scientific Magazine of the Moroccan Society of Cardiology

Numéro spécial • mai 2020

S O M M A I R E

**Épidémiologie du Covid-19
au Maroc: enjeux et défis**

J. Heikel

Insuffisance cardiaque et Covid-19

A. Bennis

Covid-19 et hémostase et thrombose

Z. Tazi Mezalek

**Le danger vient de là où on l'attend
le moins**

R. Cherradi

**La maladie coronaire à l'ère
de l'infection par le virus Covid-19**

G. Benouna

**La myocardite à SRAS-CoV2 :
mythe ou réalité ?**

A. Soufiani

**Imagerie du Covid-19 en milieu
cardiologique**

Y. El Fakir

**Hypertension artérielle et infection
au Covid-19: données disponibles au
15 avril 2020**

Z. Raissuni

**Pandémie Covid-19 et analyse
de l'intervalle QT**

A. Moustaghfir

Torsades de pointes

A. Ben el Makki

Covid-19 au Maroc: enjeux et défis

Suliot®

Valsartan / Amlodipine

Suliot® HCT

Valsartan / Amlodipine / Hydrochlorothiazide

NOUVEAU

Pour un cœur plus fort



Suliot®
Valsartan / Amlodipine

est indiqué dans le **traitement de l'hypertension artérielle** essentielle chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée sous **Amlopidine** ou **Valsartan** en **monothérapie**

	 <p>151,60 dhs</p>	 <p>185,20 dhs</p>	 <p>185,20 dhs</p>
 <p>185,20 dhs</p>	 <p>185,20 dhs</p>	 <p>185,20 dhs</p>	 <p>185,20 dhs</p>

أفريك - فار
AFRIC-PHAR

afao ISO 9001 Qualité
afao OHSAS18001 Santé Sécurité au Travail
afao ISO 14001 Environnement

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES



MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES



RA-SB/07-19/SUL04

Directeur de la publication

Aicha Aouad

Rédacteur en chef

Abdelhamid Moustaghfir

Comité scientifique et de lecture

S. Abdelali, C. Abdelkhirane, S. Abir, F. Addad, M. Aït Houssa, M. Alami, R. Amri, Y. Aoudia, M. Arharbi, L. Azzouzi, Y. Benameur, H. Benjelloun, A. Bennis, A. Bensouda, A. Benyass, K. Boughaleb, R. Bouhouch, D. Boumzebra, A. Bouzoubaâ, A. Chaib, Y. Cheikhaoui, R. Cherradi, M. Cherti, M. Chetebi, N. Chraïbi, S. Chraïbi, P. Defaye, J.C. Deharo, I. El Alamy, N. El Haïtem, M. El Hattouï, A. El Makhlof, S. Fedouach, I. Fellat, N. Fellat, H. Gamra, R. Habbal, L. Haddour, A. Kane, Ab. Kane, Ch. Ketani, A. Khatouri, W. Maâzouzi, A. Mahdaoui, R. Mesbahi, H. Mir, S. Moughil, L. Oukkeraj, N. Saoudi, S. Soulami, J.E. Sraïri, M. Taberkant, A. Tahiri Joutey, Z. Tazi Mezalek, J. Zarzur, M. Zbir, S. Ztot

Comité de rédaction

H. Assefalou, H. Belghiti, N. Bendagha, L. Bendriss, G. Benouna, D. Benzaroual, H. Bouzelmat, A. Bouzerda, N. Doghmi, N. El Ouafi, D. Ezzeyadi, I. Fellat, J. Kheyi, I. Lahlou, Z. Lakhal, N. Malki Berrada, M. Minaoui, L. Oukkeraj, M. Raïssouni, Z. Raïssuni, M. Sabry, A. Soufiani, A. Tazi Mezalek, B. El Younassi

Contact

Pr Moustaghfir Abdelhamid
14, bd de Paris, Casablanca
E-mail: moustaghfir64@gmail.com

Maquette et mise en pages

Babel com
24, avenue de France, n°2, Agdal, 10090 Rabat
Tél.: 05 37 77 92 74
E-mail: babel.come@gmail.com

Dépôt légal

N° 2005/0071



Editorial	3
S. Abir	
<i>Introduction</i>	
Epidémiologie du Covid-19 au Maroc : enjeux et défis	4
J. Heikel	
Insuffisance cardiaque et Covid-19	7
A. Bennis	
Covid-19 et hémostasie et thrombose	10
Z. Tazi Mezalek	
Le danger vient de là où on l'attend le moins (cas clinique) .	17
R. Cherradi	
La maladie coronaire à l'ère de l'infection par le virus Covid-19	24
G. Benouna	
La myocardite à SRAS-Cov-2: mythe ou réalité?	27
A. Soufiani	
Imagerie du Covid-19 en milieu cardiologique	31
Y. El Fakir	
Hypertension artérielle et infection au Covid-19: données disponibles au 15 avril 2020	43
Z. Raïssuni	
Pandémie Covid-19 et analyse de l'intervalle QT	48
A. Moustaghfir	
Torsades de pointes	57
A. Ben el Makki	

Organisation de la SMC 2020-2022

Président-Fondateur : Professeur Mohamed BENOMAR

Membres du bureau

Président	P ^r Aicha AOUAD
Président Elect	P ^r Abdelhamid MOUSTAGHFIR
Secrétaire général	D ^r Hasnaa BELGHITI
Secrétaire générale adjoint	D ^r Aida SOUFIANI
Trésorière	D ^r Nadia FEKRI
Trésorière adjoint	D ^r Nasma BENDAGHA
Asseseurs	P ^r Hicham BOUZELMAT, P ^r assistant Najat MOUINE

Coordinateurs des filiales

Cardiopathie congénitale	
Cathétérisme cardiaque	
Echocardiographie	<i>En cours d'élaboration</i>
Rythmologie	
Prévention, réadaptation et cardiologie du sport	

Comité scientifique

P^r Saadia ABIR
P^r Hafid AKOUDAD
P^r Aicha AOUAD
P^r Mohamed ARHARBI
P^r Halima BENJELLOUN
P^r Ahmed BENNIS
P^r Atif BENYASS
P^r Mohamed CHERTI
P^r Naima EL HAITEM
P^r Mustapha EL HATTAOUI
P^r Noha EL OUAFI
P^r Rachida HABBAL
P^r Ali KHATOURI
P^r Abdelhamid MOUSTAGHFIR
P^r Zainab RAISSUNI
D^r Mohamed SAADAOUI
P^r Zoubida TAZI MEZALEK
P^r Samir ZTOT
P^r assistant Mohamed MINAOUI

Editorial

En ces circonstances sans précédent dans l'histoire de l'humanité, nous apprenons entre autres l'humilité, car les vérités d'hier ne sont pas celles d'aujourd'hui et ne seront peut-être pas celles de demain. Les articles proposés dans ce numéro de la revue de la SMC sont à jour de nos connaissances actuelles. Ils se rapportent à des sujets de pratiques courantes de la pathologie cardiovasculaire revus et replacés dans la situation de la pandémie du SRAS-Cov-2.

Dans ce numéro, nous traiterons les enjeux de la situation épidémiologique au Maroc et les défis sanitaires, la surveillance électrocardiographique du traitement par l'hydroxychloroquine et l'azythromycine adopté dans la prise en charge du Covid-19 et, plus particulièrement, la surveillance de l'espace QT et les problèmes rythmiques inhérents à l'allongement de cet espace tels que la torsade de pointes qui, bien que rare, peut être fatale en l'absence de diagnostic et de traitement rapide.

La revue s'articule également autour des pathologies cardiovasculaires les plus fréquentes, telle l'hypertension artérielle, maladie chronique la plus fréquente dans le monde et première cause de mortalité mondiale. Ce tueur silencieux est encore plus silencieux et plus meurtrier que jamais: les

hypertendus atteints de Covid-19 ont un pronostic plus sombre. Quel rôle jouent les traitements de l'HTA dans ce contexte comme les bloqueurs du système rénine angiotensine: délétère ou au contraire protecteur? Les myocardites, l'ischémie myocardique à l'ère de cette maladie virale voire la coexistence des deux chez le même patient. La contribution très importante de l'imagerie dans l'atteinte virale en cardiologie et les particularités vasculaires de l'atteinte thrombotique liée au virus.

Je tiens à saluer le dévouement du professeur Abdelhamid Moustaghfir qui a réussi le pari de redynamiser la revue de la SMC avec ce numéro très riche en informations actualisées au jour de leur production. Nous savons que nous sommes dans une actualité très mouvante susceptible d'être revue et révisée à la lumière de nouvelles données scientifiques.

Dans cette situation ô combien difficile, nos pensées vont aux soignants et à toutes les forces vives de la nation qui œuvrent pour le bien de nos citoyens et de notre pays.

Que Dieu nous garde.

Pr Saadia Abir

Past présidente de la SMC

Introduction

Épidémiologie du Covid-19 au Maroc : enjeux et défis

Jaâfar Heikel, MD, PhD Epi,
PhD Eco
*Professeur de médecine,
épidémiologiste et économiste*

Enjeux de la situation épidémiologique globale

Depuis le premier cas enregistré au Maroc le 2 mars 2020, l'épidémie à Covid-19 a connu quatre dynamiques : une phase de cas importés par des Marocains revenant d'un séjour en Europe, une phase de cas locaux, une phase de cas communautaires et une phase de clusters (familiaux et professionnels). Comme pour toutes les crises, personne n'en avait prévu l'ampleur, aussi bien quant au nombre de personnes infectées que quant à son impact économique, direct et indirect.

D'ailleurs, l'OMS n'a pas parlé d'épidémie ou de pandémie au début, mais seulement le 11 mars 2020, soit près de trois mois après la déclaration des premiers cas de Covid-19 par les autorités chinoises. Il fallait connaître le taux d'attaque et le taux de reproduction de base (R_0) qui, les premières semaines, se situaient aux alentours de 40% et de 3 respectivement. Nous pourrions plus tard débattre des caractéristiques et du timing des actions de l'OMS et de leur impact sur les décisions politiques, sanitaires et autres prises par les États.

Au moment où je rédige ce papier, soit le mardi 5 mai 2020 à 16 heures, 5 219 cas sont déclarés au Maroc dont 181 décès, 1 838 guérisons, 49 570 prélèvements, et ce depuis le 2 mars 2020. Que veulent dire ces chiffres et comment les interpréter, sachant que les frontières ont été fermées le 12 mars et le confinement total et les mesures barrières instaurées le 16 mars et sachant que le protocole thérapeutique chloroquine/hydroxychloroquine + azythromycine a été instauré le 22 mars ?

L'analyse des données entre le 5 avril et le 5 mai montre que nous avons multiplié par 4,5 le nombre de nouveaux cas, par 2 le nombre brut de décès mais également par 8 le nombre de tests, par 19 le nombre de guérisons et divisé par 2 le R_0 .

De façon plus précise, il faut comprendre que, même si le nombre de décès est passé de 93 à 180, la létalité est passée de 7,5 à 3,5%. Ceci est dû en grande partie à la maîtrise de la prise en charge en milieu hospitalier, particulièrement en service de réanimation, mais également au traitement précoce par le protocole thérapeutique national des cas dépistés bénins ou modérés. De même, la prévalence de positivité des cas est passée de 22 à 11% sur l'ensemble des cas dépistés. Enfin, nous sommes passés d'un taux de guérison de 7,7 à 35,2%. La moyenne d'âge des cas est de 47 ans, les femmes représentent 48% des cas, il n'y a pas de catégorie socio-professionnelle plus représentée que les autres, et 80% des diagnostiqués aujourd'hui sont des sujets contacts.

Nous avons un taux de guérison qui a évolué de façon exponentielle au cours du dernier mois malgré des critères de guérison très stricts, ceci grâce à la stratégie de dépistage, à la dynamique épidémiologique actuelle et à la prise en charge thérapeutique. Nous sommes nettement entrés dans une nouvelle dynamique de l'épidémie en raison de l'impact des cas locaux communautaires et familiaux et d'autres facteurs de progression du virus au sein de populations jusque-là indemnes et donc vulnérables.

Les modalités de transmission de ce virus, non maîtrisées totalement en termes de vitesse de propagation, ont créé une situation unique dans le monde. En pratique, le taux de reproduction de base, $R_0 = \beta \cdot c \cdot d$

(β : probabilité de transmission, c : taux de contact et d : durée de contagiosité), détermine la part de la population ($P = 1 - 1/R_0$) qui devrait être immunisée ou vaccinée pour que l'épidémie s'arrête. En fait, cela correspond à une part de 67% de la population à immuniser dans le cas du Covid-19, pour un R_0 de 3, ce qui représente un enjeu majeur sanitaire, social et économique. C'est probablement pourquoi certains pays comme l'Angleterre ou la Suède ont d'abord laissé l'épidémie évoluer avec sa propre dynamique et n'ont pas préconisé le confinement, ce qui les a conduits à une situation aujourd'hui problématique. Par ailleurs, il faut rappeler que certaines maladies infectieuses, comme la rougeole, la variole ou l'hépatite virale B, ont des taux de reproduction plus élevés (la rougeole: 15 en moyenne) et ont pu être contrôlées moyennant d'abord et avant tout la prévention primaire.

Défis sanitaires du Covid-19 au Maroc

Le circuit de la déclaration des cas suspects ou des cas probables est aujourd'hui assez maîtrisé, bien que la stratégie de dépistage (nombre, ciblage avec définition des cas suspects ou de masse), la sensibilité et la valeur prédictive positive des tests nécessitent un élargissement. En effet, avoir effectué près de 50 000 tests au cours du dernier mois est un progrès important, mais il est essentiel d'atteindre un seuil de dépistage de la population plus élevé. Plus on dépiste avec fiabilité, plus on a de chances de trouver des cas positifs, et plus on diminue le risque de propagation en confinant et traitant les sujets positifs. Evidemment, cela nécessite des moyens techniques et humains, cela a un coût économique, et surtout cela implique la capacité du système de santé à gérer un flux élevé de cas détectés. C'est probablement le point sur lequel je souhaite une plus grande réflexion de la part des autorités publiques. Le dépistage doit être élargi et non pas généralisé, et il doit être orienté soit vers les populations à risque soit vers les sujets exposés.

En fait, lorsqu'une dynamique de clusters est installée (ce qui est le cas aujourd'hui), le contrôle épidémique est plus compliqué, et nous pouvons nous attendre à observer plus de 150 cas par jour pendant les deux prochaines semaines si certains paramètres ne sont pas maîtrisés.

Aujourd'hui, la problématique n'est pas dans la surveillance épidémiologique mais dans la capacité du système de santé à gérer la crise en termes de prise

en charge médicale des cas compliqués. Deux axes au moins devraient être considérés :

1. La disponibilité du dépistage plus large à travers le Royaume et la nécessité de son augmentation dans le but de mieux contrôler les cas testés positifs asymptomatiques ou peu symptomatiques (réduction de la transmission). Il faut impérativement multiplier les centres de dépistage aux niveaux public et privé pour avoir une idée plus juste des cas positifs en circulation et nous permettre de mieux renforcer le confinement. Combien de cas de transmission pourrions-nous éviter si nous dépistons au moins 10% de cas potentiels non diagnostiqués ?

Ainsi, si nous dépistons plus, nous pourrions identifier les cas positifs bénins, ceux qui peuvent être suivis à domicile ou en milieu hospitalier de transition, ceux à risque d'évolution grave nécessitant des soins intensifs et ceux qui seront mis sous protocole thérapeutique spécifique. Mais ce qui est important, c'est que nous pourrions réduire la transmission, rendre le confinement plus efficace et strict le cas échéant. Comme déjà exprimé à plusieurs reprises, je recommande fortement le dépistage d'une partie de la population adulte en commençant dans un premier temps, par exemple, par les personnes souffrant d'une maladie chronique comme le diabète, l'insuffisance respiratoire, l'HTA ou l'obésité avec des critères radiologiques et/ou biologiques, par exemple. Cela signifie en pratique qu'il faudrait objectivement effectuer au moins 250 000 tests dans les prochaines semaines si nous voulons entamer le déconfinement avec sérénité et avec des risques sanitaires réduits.

2. Il faut renforcer l'organisation du parcours de soins entre le secteur public et le secteur privé hospitalier pour une prise en charge intégrée et efficace aussi bien des cas bénins que des cas compliqués (l'offre publique de soins quant au nombre de lits de soins intensifs étant insuffisante pour assurer la prise en charge de l'ensemble des cas qui pourraient survenir si la dynamique épidémique venait à se confirmer). Cette réorganisation a commencé d'abord à Casablanca pour se poursuivre dans d'autres grandes villes, et il faut féliciter et encourager ce partenariat solidaire et structurant. Dans les petites villes ou en milieu rural, les cas symptomatiques bénins pourraient se compliquer si le confinement n'est pas strict, car les moyens de prise en charge médicale sont moins disponibles que dans les grandes villes et le taux de contacts entre personnes moins contrôlable.

Dans tous les cas, le Maroc offre le package le plus optimal en terme de gestion et de réactivité à une

crise sanitaire sans précédent. C'est un cas d'école intéressant :

- la fermeture précoce des frontières ;
- la fermeture précoce des écoles, universités, mosquées, commerces et lieux de rassemblement ;
- le confinement strict maintenu huit semaines à l'échelle nationale ;
- le port du masque obligatoire en cas de sortie par nécessité ;
- l'adoption précoce d'un protocole thérapeutique avec les principes de pharmacovigilance et de précaution (hydroxychloroquine + azythromycine) pour les cas positifs selon les critères décidés au niveau national et bénéficiant de la gratuité ;
- la mobilisation des ressources militaires sanitaires au côté des secteurs civils publics et privés ;
- l'accompagnement en parallèle de mesures financières et sociales pour tous et particulièrement pour les populations vulnérables.

Néanmoins et malgré ces acquis indéniables, j'insiste sur le fait que nous sommes toujours en phase de croissance

de l'épidémie et que pour éviter le débordement de l'offre de soins par une demande énorme nous devons stopper ou du moins ralentir de façon drastique le cycle de transmission en allant chercher et en confinant le maximum de personnes, surtout celles qui sont porteuses sans le savoir.

Il faut bien évidemment avoir une vision globale, car si cette crise est sanitaire, elle a des conséquences sociales et économiques tout aussi sérieuses. Plus vite nous atteindrons le pic épidémique, plus vite nous contiendrons les cas «transmetteurs», et plus vite le Maroc se sortira d'une situation telle qu'il n'en a encore jamais vécue de semblable.

En effet, malgré les efforts de l'État, qu'il faut louer et saluer, et malgré le sacrifice de milliers de professionnels de santé, la population doit contribuer avec une conscience et une responsabilité collective. De son implication dans le respect du strict confinement et des mesures barrières dépendra le R_0 . Un R_0 variable selon les régions mais qui se doit d'être égal ou inférieur à 1 pour permettre un déconfinement soit progressif ou total, soit régional ou national, soit ciblé ou universel.

Insuffisance cardiaque et Covid-19

A. Bennis
Professeur de cardiologie,
Casablanca

Résumé

L'insuffisance cardiaque peut être nouvellement acquise au cours d'une infection Covid-19 ou une décompensation d'une cardiopathie jusque-là stable. L'auteur décrit les difficultés de prise en charge des patients atteints de Covid-19.

Mots-clés: insuffisance cardiaque, Covid-19.

Abstract

Heart failure may be newly acquired during Covid-19 infection or decompensation of previously stable heart disease. The author describes the difficulties of taking care of patients with Covid-19.

Keywords: heart failure, Covid-19.

La pandémie de la maladie à virus Corona 2019 (Covid-19) a eu un impact sans précédent sur la santé et l'économie dans le monde. Les patients ont des résultats cliniques divers, mais ceux qui ont une maladie cardiovasculaire (CV) préexistante, une hypertension et des affections apparentées ont des résultats bien pires. La forte infectiosité du virus SRAS-Cov-2 est en partie liée à de nouvelles mutations dans le domaine de la liaison aux récepteurs et à l'acquisition d'un site de clivage de la furine dans la protéine S spike. L'excrétion virale continue chez les individus asymptomatiques et pré-symptomatiques améliore sa transmission communautaire. Le virus utilise le récepteur ACE2 pour l'internalisation, aidé par la protéase TMPRSS2. La localisation tissulaire des récepteurs est en corrélation avec Covid-19 présentant des symptômes et un dysfonctionnement organique. La régulation négative de l'ACE2 induite par le virus peut atténuer sa fonction, diminuer son rôle anti-inflammatoire et augmenter les effets de l'angiotensine II chez les patients prédisposés [1].

En plus des voies respiratoires et des poumons, le système cardiovasculaire est souvent impliqué tôt dans le Covid-19, ce qui se traduit par la libération de troponine très sensible et de peptides natriurétiques, qui sont tous extrêmement pronostiques, en particulier

dans ceux qui montrent une augmentation continue, ainsi que des cytokines telles que IL-6. L'inflammation du système vasculaire peut entraîner une microangiopathie diffuse avec thrombose. L'inflammation du myocarde peut entraîner une myocardite, une insuffisance cardiaque, des arythmies cardiaques, un syndrome coronarien aigu, une détérioration rapide et une mort subite.

La myocardite résulte de l'inflammation focale ou globale entraînant une dysfonction ventriculaire.

Les patients souffrant de myocardite présentent souvent un tableau de douleur thoracique, avec des troubles électriques suggérant un syndrome coronaire avec élévation des marqueurs cardiaques et anomalies de contraction des parois myocardiques.

L'atteinte cardiaque secondaire à l'infection virale se fait par voie sanguine et lymphatique à travers le tractus respiratoire.

L'atteinte cardiaque, au moins au niveau de l'élévation des biomarqueurs, est une caractéristique importante de Covid-19 et est associée à un pronostic réservé [2, 3, 4, 5]. Par exemple, les patients ayant des résultats défavorables, y compris l'admission aux soins intensifs et la mortalité, avaient des niveaux significativement plus élevés de troponine cardiaque I (TnI)). Les niveaux de peptide

natriurétique de type cérébral (BNP) étaient également élevés parmi les admissions en USI à Washington et semblaient plus universels que les élévations de troponine. Causes de décès dans une cohorte de Wuhan, les lésions myocardiques et l'insuffisance cardiaque ont contribué à 40 % des décès, exclusivement ou conjointement avec une insuffisance respiratoire. Dans un modèle de régression de Cox ajusté, les patients présentant des biomarqueurs circulants élevés de lésions cardiaques présentaient un risque significativement plus élevé de décès. Étonnamment, le risque de mortalité associé aux lésions cardiaques aiguës était plus important que l'âge, le diabète, les maladies pulmonaires chroniques ou les antécédents de maladies cardiovasculaires. L'atteinte cardiaque est à la fois répandue et, apparemment, pronostique dans Covid-19. Néanmoins, on sait peu de choses sur l'incidence des véritables manifestations cliniques des maladies cardiaques ; l'élévation des biomarqueurs peut simplement refléter une maladie systémique chez une grande partie des patients Covid-19 gravement malades.

Les mécanismes des lésions cardiaques ne sont pas bien établis mais impliquent probablement une augmentation du stress cardiaque dû à une insuffisance respiratoire et une hypoxémie, une infection myocardique directe par le SRAS-Cov-2, une blessure indirecte due à la réponse inflammatoire systémique ou une combinaison des trois facteurs. Les rapports de cas de myocardite dans Covid-19 fournissent des preuves d'une inflammation cardiaque mais n'éclairent pas le mécanisme.

Ces infiltrats mononucléaires sont associés à des régions de nécrose cardiomyocytaire qui, selon Dallas Criteria, définissent la myocardite. Jusqu'à présent, cependant, il n'y a pas de données démontrant la présence de SRAS-Cov-2 dans le tissu myocardique. Les analyses PCR en temps réel *post mortem* du tissu cardiaque de l'épidémie de SRAS ont cependant détecté le génome viral chez 35 % des patients (n = 7/20) décédés du SRAS. Il convient de noter que ces cœurs présentaient également une diminution des niveaux d'ACE2 et une hypertrophie accrue. Dans l'ensemble, on ne sait toujours pas dans quelle mesure la lésion cardiaque est attribuable à une infection virale directe par rapport à une toxicité systémique indirecte. De plus, il est difficile de savoir quelles populations de cellules du myocarde sont les plus vulnérables à l'infection et / ou à l'inflammation systémique. Les niveaux d'expression ACE2 peuvent donner une indication, mais là encore, les implications de ces différences sont discutables. Les péricytes myocardiques, qui jouent un rôle important

dans le maintien de la fonction endothéliale, expriment abondamment ACE2. La dysfonction dans les péricytes cardiaques et les cellules endothéliales, due à une infection directe ou à une inflammation globale, peut entraîner une perturbation de la microcirculation coronaire avec des conséquences ischémiques en aval, mais la relation avec le Covid-19 est purement conjecturale.

Enfin, les données sont insuffisantes pour déterminer si la myocardite dans le Covid-19 provoque plus fréquemment une insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection préservée (HFpEF) ou une fraction d'éjection réduite (HFrEF). Bien qu'il y ait des rapports isolés Covid-19 de fonction ventriculaire déprimée, la majorité des patients atteints de myocardite lymphocytaire non compliquée présente une fonction cardiaque normale, Tnl et BNP élevés chez un patient Covid-19 gravement malade avec une fraction d'éjection échocardiographique de 60 %. Étant donné la difficulté d'effectuer une échocardiographie sous isolement strict, en portant un équipement de protection individuelle, et le risque associé pour le personnel, la prévalence exacte et la nature de la dysfonction cardiaque dans le Covid-19 peuvent ne jamais être entièrement apparentes.

Les patients atteints d'une maladie cardiaque sous-jacente peuvent développer une profonde décompensation dans le contexte de l'infection à Covid-19, caractérisée par une récurrence d'une FEVG réduite accompagnée d'un choc cardiogénique et de tachyarythmies. Ni myocardite ni cytokine tempête ne peuvent être des médiateurs probables de la récurrence de sa fonction cardiaque déprimée. Les patients dont la fonction systolique est rétablie seraient à un risque similaire pour cette recrudescence de FEVG réduite qui attend une étude plus approfondie. En raison de tachyarythmies, la gestion de la composante cardiogénique de son choc avec des agents inotropes n'était pas faisable. L'assistance respiratoire précoce et l'inversion de l'insuffisance respiratoire peuvent conduire à une amélioration de l'hémodynamique en l'absence de soutien cardiaque direct.

Chez les patients présentant une cardiomyopathie coexistante, un allongement de l'intervalle QT impacte l'utilisation de l'hydroxychloroquine et de l'azithromycine.

Chez les patients présentant ce qui semble être un syndrome cardiaque typique, l'infection au Covid-19 devrait être dans le diagnostic différentiel.

Pendant la pandémie actuelle, même en l'absence de fièvre ou de toux, on devrait avoir un faible seuil pour évaluer le choc cardiogénique dans le cadre de

l'insuffisance cardiaque systolique aiguë liée à Covid. Si le support inotrope échoue chez ces patients, une assistance VV ECMO est nécessaire. En cas de choc cardiogénique superposé, l'ajout d'un conduit artériel à des débits sanguins relativement faibles peut fournir le support circulatoire sans induire de distension LV.

L'infection par le Covid-19 peut entraîner une décompensation de l'insuffisance cardiaque sous-jacente et peut entraîner un choc mixte. La surveillance hémodynamique invasive, si possible, peut être utile pour gérer la composante cardiaque du choc dans de tels cas. Les médicaments qui prolongent l'intervalle QT sont envisagés pour les patients atteints du Covid-19 et peuvent nécessiter une surveillance plus étroite chez ces

patients. Le receveur d'une greffe cardiaque a présenté des symptômes similaires à ceux du Covid-19 par rapport à la population générale. Pour les patients transplantés nécessitant une hospitalisation, comment modifier les régimes anti-métabolite et immunosuppression reste incertain.

En outre, la pandémie de Covid-19 crée un défi pour la gestion des patients atteints d'insuffisance cardiaque et en attente de transplantation cardiaque, forçant les médecins à équilibrer les risques de retarder la transplantation avec les risques d'infection des donneurs et l'incertitude quant à l'impact de protocoles d'immunosuppression post-transplantation.

Bibliographie

1. Dong E., Du H. and Gardner L., «An interactive web-based dashboard to track Covid-19 in real time», *The Lancet Infectious diseases*, 2020. Accessed 04/01/2020 doi: 10.1016/s14733099(20)30120-1
2. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B. and Huang C., «Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With Covid-19 in Wuhan, China», *JAMA Cardiology*, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
3. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D., Bortnick A.E., Henry T.D., Sherwood M.W., Young M.N., Davidson L.J., Kadavath S., Mahmud E and Kirtane AJ. «Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (Covid-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI», *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.021.
4. Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J.M., Masoumi A., Jain S.S., Burkhoff D., Kumaraiah D., Rabbani L., Schwartz A. and Uriel N., «Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) and Cardiovascular Disease», *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/circulationaha.120.046941
5. MacLaren G., Fisher D. and Brodie D., «Preparing for the Most Critically Ill Patients With Covid-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation», *JAMA*, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2342.

Covid-19 et hémostasie et thrombose

Z. Tazi Mezalek^{1,2}

1. Service de Médecine interne, Hématologie clinique, Hôpital Ibn Sina, Rabat.

2. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed VI, Rabat.

Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) a provoqué une pandémie mondiale en quelques semaines, causant l'infection de centaines de milliers de personnes. Près du tiers des patients atteints de Covid-19 présentent de graves anomalies de coagulation, qui sont présentes dans plus de 70 % des formes graves. Il existe une incidence élevée de manifestations thrombotiques chez les patients hospitalisés pour Covid-19 pouvant être estimée à 15-30 %, chiffre qui sera plus élevé chez les patients en USI ou en réanimation. Ces constatations doivent être associées à une prise en charge proactive chez les patients Covid-19. Il faut une évaluation rigoureuse du risque thrombotique et la mise en place d'une stratégie d'anticoagulation adaptée.

Mots-clés: Covid-19, thrombose veineuse, anomalies de la coagulation, thromboprophylaxie.

Summary

Coronavirus disease 2019 (Covid-19) caused a global pandemic within weeks, causing hundreds of thousands of people infected. Almost 1/3 of Covid-19 patients have severe clotting abnormalities, which are present in more than 70% of severe forms. There is a high incidence of thrombotic manifestations in patients hospitalized for Covid-19, which can be estimated at 15-30%, a figure which will be higher in ICU patients. These findings should be associated with proactive management in Covid-19 patients. A rigorous thrombotic risk assessment and the implementation of an appropriate anticoagulation strategy are required.

Keywords: Covid-19, venous thrombosis, coagulopathy, anticoagulation, thromboprophylaxis.

Depuis le 12 décembre 2019, des cas de pneumonies liées à un nouveau coronavirus ont été rapportés en Chine [1]. Ce coronavirus, initialement appelé nCOV-2019, puis rebaptisé SRAS-Cov-2, est à l'origine d'une maladie appelée Covid-19 (Corona-Virus-Disease de 2019). Il s'agit d'une maladie infectieuse émergente de type zoonose virale. Dans un contexte devenu épidémique en quelques semaines, chaque professionnel de santé a un rôle essentiel à jouer. Le 11 mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait la pandémie de Covid-19 [2].

Introduction, épidémiologie, diagnostic

Parmi ses nombreuses particularités, le SRAS-Cov-2 se caractérise par, d'une part, sa forte contagiosité et, d'autre part, sa létalité potentielle. La transmission interhumaine se fait *via* des gouttelettes respiratoires,

surtout lorsque les gens toussent ou éternuent, ou *via* un contact manuel avec une surface contaminée car le virus peut survivre plusieurs jours sur les surfaces inertes [3]. La période d'incubation se situe entre 2 et 14 jours, avec une moyenne de 5 jours, les patients asymptomatiques sont contaminants et la transmission du virus est plus importante dans les quelques jours qui précèdent les symptômes et pendant les premiers jours de la maladie [4-5].

Le diagnostic de la maladie Covid-19 est basé sur la réalisation d'une RT-PCR sur un prélèvement nasal profond. La valeur prédictive négative dépend de l'existence ou pas de signes cliniques et du taux de pénétration de l'infection dans la population étudiée. Lorsqu'on associe à ce test un scanner thoracique réalisé sans injection, la sensibilité augmente à 97%. Les images radiologiques ou la RT-PCR seules ont une sensibilité à 88% et 59-85% respectivement [6].

Présentations cliniques

Une proportion importante des personnes infectées ne présente aucun symptôme mais peuvent transmettre la maladie. Les signes cliniques les plus fréquents du Covid-19 sont ceux d'une infection respiratoire aiguë, allant de formes pauci-symptomatiques ou évoquant une pneumonie peu sévère, à des formes très graves avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), voire une défaillance multi-viscérale et le décès.

Des formes avec symptomatologie digestive (anorexie, nausées, diarrhée, douleurs abdominales) ou initialement non fébriles peuvent être au premier plan. Parmi les autres symptômes rapportés les maux de tête, les maux de gorge et la rhinorrhée. Une anosmie brutale sans obstruction nasale et dysgueusie sont décrites à partir du 6-7^e jour. Chez les personnes âgées, des formes neurologiques trompeuses sont décrites (troubles de la concentration, confusion...) [2, 4-5, 7-8].

Globalement, dans les formes symptomatiques, 80% des patients présentent des signes légers à modérés, 15% auront une forme plus sévère, et 5% auront d'emblée des formes graves avec SDRA et recours à la ventilation mécanique. La chronologie de l'aggravation de l'état clinique n'est pas toujours stéréotypée, l'aggravation de la pneumonie est généralement constatée à J7-J12 de l'évolution mais peut être plus précoce et extrêmement brutale [7-9].

Bien que les manifestations cliniques des formes graves du Covid-19 soient dominées par des symptômes respiratoires, certains patients présentent de graves lésions cardiaques et vasculaires. La compréhension de ces atteintes causées par le SRAS-Cov-2 et des mécanismes qui les sous-tendent est importante, afin que la prise en charge de ces patients puisse être rapide et efficace et que la mortalité en soit réduite [10].

Un rapport de 72 314 cas du CDC chinois fait apparaître plusieurs facteurs de risque associés à une aggravation de la maladie et à une mortalité importante, facteurs qui sont la présence de maladies cardiovasculaires, d'un diabète, d'une HTA, d'un cancer et d'une insuffisance respiratoire ou rénale chronique [11]. En Italie, sur 355 décès, les facteurs de risque prédictif de décès sont l'âge élevé, un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) élevé et la présence de comorbidités. Le nombre moyen de co-morbidités chez les patients décédés était de 2,7 (seuls 3 patients décédés n'avaient aucune co-morbidité connue) [12].

Biologie

À l'admission, de nombreux patients atteints de pneumonie ont une polynucléose neutrophile et une lymphopénie relativement profonde, rapportées dans 84% des cas. La CRP augmente proportionnellement à la gravité de la maladie [4-5].

À côté de ces anomalies « standards », certaines anomalies biologiques sont associées à un pronostic plus sombre ou à une aggravation imminente, notamment la profondeur de la lymphopénie et l'augmentation majeure des marqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine...). D'autres anomalies sont observées dans les formes graves comme l'augmentation des ASAT, ALAT, LDH, de la troponine et une insuffisance rénale aiguë. Plusieurs données montrent qu'une coagulopathie est également au centre du processus de dégradation de l'état clinique des patients [4-5, 11-13].

Covid-19 et troubles de l'hémostase

Lors de l'épidémie chinoise, une coagulopathie a été initialement décrite dans les premiers cas graves d'infection par SRAS-Cov-2, et cette donnée s'est confirmée dans les pays européens [5, 11-14].

Les premières anomalies décrites sont une élévation très marquée des D-dimères (DD) et une thrombopénie plutôt modérée, corrélées à un risque plus important d'admission en réanimation et un taux de décès plus important [5]. D'autres anomalies de l'hémostase sont rapportées, de manières moins constantes voire contradictoires, et leurs implications pronostiques plus discutées (allongement du TCA et baisse du TP/INR).

Les données publiées par Tang et coll. provenant d'une cohorte de 183 patients infectés par le SRAS-Cov-2 et hospitalisés à l'hôpital Tongji à Wuhan ont révélé un taux de mortalité aux alentours de 11,5%. L'augmentation des DD est retrouvée chez plus de 71% des patients décédés dans des tableaux de SDRA. Un seul patient parmi les survivants avait présenté une coagulopathie pendant son hospitalisation [15].

L'implication de l'hypercoagulabilité dans le processus de détérioration des patients Covid-19 a été confirmée par une autre étude chinoise qui a analysé les données cliniques et biologiques d'une cohorte de 201 patients atteints de pneumonie et admis à l'hôpital Jinyintan à Wuhan, dont 42% ont développé un SDRA et 22% sont décédés. Les patients décédés atteints de SDRA



présentaient une augmentation significative des DD par rapport aux patients atteints de SDRA qui ont survécu (890 vs 5270 ng/mL ; IC à 95 %, $p = 0,001$), ce qui suggère que la coagulopathie était impliquée dans la dégradation clinique et le décès de ces patients [16]. L'étude de Zhou *et al.* met en avant les facteurs associés à une mortalité, en comparant 54 patients décédés et 137 survivants. En analyse multivariée, la mortalité hospitalière était associée avec un âge avancé, un SOFA score > 5 et un taux de DD > 1000 ng/mL ($p = 0,003$) [14]. Enfin, dans l'étude de Zhang *et al.* chez 343 patients consécutifs hospitalisés pour Covid-19, le HR de décès est de 51,5 ($p = 0,001$) chez les patients ayant un taux de DD > 2000 ng/mL [17].

Par ailleurs, les études autopsiques ont montré dans les formes évoluées des infarctus pulmonaires et des microthromboses diffuses pulmonaires [18]. Une analyse de 10 cas de prélèvement à l'aiguille *post mortem* (et non de véritables autopsies) note au niveau pulmonaire la présence de suffusions exsudatives, de dommages alvéolaires et d'un effet cyto-pathologique viral intense en plus de plusieurs thrombi fibrinoïdes dans les petits vaisseaux pulmonaires glomérulaires et dermiques [19]. Quelques rares analyses autopsiques retrouvent sur les coupes pulmonaires des thromboses périphériques et plusieurs thrombi disséminés dans les petits vaisseaux et les capillaires [20]. Ces constatations ne sont pas retrouvées dans toutes les analyses *post mortem*.

Il est intéressant de noter que l'importance de l'hypercoagulabilité dans le processus de détérioration des patients Covid-19 avait déjà été documentée dans les études menées sur les formes pulmonaires sévères rapportées avec les 2 coronavirus précédemment décrits, le SRAS-Cov (Severe Acute Respiratory Syndrome), en 2002-2003 en Chine, et le MERS-Cov (Middle-East Respiratory Syndrome) en 2012-2013 au Moyen-Orient [21]. Parmi plusieurs biomarqueurs d'hypercoagulabilité testés chez ces patients, l'augmentation des DD était rapportée, mais pas avec la même importance. Les examens *post mortem* chez ces patients ont montré également la présence, entre autres, de micro-thromboses au niveau des capillaires alvéolaires pulmonaires ou au niveau des artérioles bronchiques [21].

Covid-19 et manifestations thrombotiques

L'infection par le SRAS-Cov-2 est responsable de manifestations cliniques diverses, alors qu'on les pensait exclusivement respiratoires. S'il est vrai qu'une

minorité de patients développe un SDRA qui en fait le principal motif d'hospitalisation en réanimation, ce SDRA s'accompagne, en plus des signes respiratoires, d'autres complications notamment cardiaques mais surtout thrombotiques.

Il y a encore 2-3 semaines, peu de publications avaient évalué l'incidence précise de ces phénomènes thrombotiques. Il s'agissait de constatations cliniques de terrain, avec des complications thrombotiques d'autant plus fréquentes que la maladie était sévère. Ces descriptions étaient très variées, des classiques TVP et EP à des thromboses totalement inhabituelles de cathéters de voie centrale ou de voie artérielle, des thromboses très précoces de filtres d'épuration extra-rénale et de canules d'ECMO. A l'inverse, très peu de complications hémorragiques ont été rapportées, ce qui renforce indirectement l'idée de cette hypercoagulabilité qui complique le Covid-19.

Les premières études d'incidence cliniques viennent de Hollande. Klok *et al.* rapportent une incidence cumulée de complications thrombotiques (MTEV symptomatique – AVC – IDM – thromboses disséminées) chez 184 patients en USI de 31 % [22]. Les données émanant d'une seconde équipe à Amsterdam portent sur le suivi de 198 patients Covid-19, dont 37 % en USI. L'incidence globale de la MTEV étaient de 17 % dont 11 % symptomatiques. Le dépistage de la TVP des MI était réalisé chez environ un tiers des patients durant leur séjour hospitalier. L'angioscanner pulmonaire n'est réalisé que chez les patients qui aggravent leur hypoxie ou qui avaient une élévation marquée des DD. L'incidence cumulée MTEV à J-7 et J-14 était de 15 % et 34 %. Elle est plus élevée en USI arrivant jusqu'à 48 % à J-14. Dans cette étude, après ajustement à l'âge, le sexe et le séjour en USI, la MTEV était associée à un risque de décès multiplié par 3 (HR : 2,9 ; 95 % CI, 1,02-8,0) [23]. En France, une équipe lilloise rapporte chez 150 patients admis en USI une incidence de 64 complications thrombotiques dont 25 cas d'embolies pulmonaires (chez 99 patients ayant bénéficié d'un scanner) [24]. Enfin, dans l'hôpital de Wuhan, l'incidence de la MTEV est notée chez 25 % des 81 patients Covid-19 en USI. Ces patients avaient un taux de DD significativement plus élevé que les patients sans MTEV ($5\ 200 \pm 300$ vs $800 \pm 1\ 200$ ng/mL, $p < 0,001$) [25].

Ces taux dépassent largement les chiffres rapportés dans une méta-analyse de 7 études incluant 1 783 patients avec des SDRA de causes autres que Covid-19 et qui retrouve 12,7 % de MTEV [26].

Mécanismes de la coagulopathie

En revenant à la chronologie clinico-biologique de l'évolution de cette maladie, l'aggravation rapide des symptômes respiratoires s'accompagne de signes systémiques (fièvre > 40°, altération de l'état général) et d'une élévation extrêmement marquée des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A et TNF- α), qu'on appelle communément «orage cytokinique» [7, 14, 16, 27]. La libération explosive et incontrôlée de ces cytokines pro-inflammatoires a comme conséquence une élévation importante des paramètres biologiques de l'inflammation (CRP, fibrinogène, ferritinémie, LDH). Ce phénomène inflammatoire aigu peut affecter la coagulation et la fibrinolyse de plusieurs manières et amplifier l'hypercoagulabilité [28-30].

La cellule endothéliale est activée par une cytotoxicité virale directe. Ceci est bien montré par l'étude de Varga *et al.* qui retrouve la présence d'éléments viraux dans la cellule endothéliale activée dite «endothélite» [31]. Cette activation de ces cellules endothéliales peut schématiquement avoir 2 conséquences. D'abord une réponse immune innée bien coordonnée au départ par le biais du recrutement de cellules immunitaires, de la surexpression de molécules chimiotactiques (ICAM) et de l'activation des PNN et des plaquettes. En parallèle, ces cellules endothéliales activées sur-expriment le facteur tissulaire qui est la clé de l'enclenchement de la cascade de la coagulation, laquelle a pour but la «réparation» des dégâts endothéliaux. Ces 2 phénomènes sensés contrôler l'infection peuvent devenir particulièrement délétères s'ils sont excessifs et/ou non contrôlés par l'hôte. Un défaut de résolution de la réponse cytokinique (de cause encore peu claire) sera à l'origine de l'entretien de l'activation endothéliale ainsi que de la cascade de la coagulation et entraîner ainsi un dysfonctionnement endothélial généralisé. Ces 2 phénomènes inflammation/hémostase sont ainsi intimement interconnectés et se renforcent mutuellement [28-30].

Ce profil d'hypercoagulabilité majeure rencontré au cours de l'infection évoluée par le SRAS-Cov-2 est tout à fait original. Il s'agit plus d'une coagulopathie que d'une vraie CIVD comme initialement décrit. Cette notion est corroborée par les conclusions d'une analyse de l'hémostase par thrombo-élastographie (TEG) chez des patients Covid-19 qui note un état d'hypercoagulabilité associé à une inflammation majeure et une élévation notable des DD. Les modifications portant sur les autres paramètres (taux de plaquettes, TQ, TCA, fibrinogène, antithrombine et protéine C) étaient modestes [32]. L'étude de Helms *et al.* va également dans le même

sens et rapporte qu'en comparaison avec des SDRA non-Covid, les patients avec SDRA en rapport avec une infection par SRAS-Cov-2 ont un taux de DD plus élevé (4 300 vs 2 300 ng/mL, $p < 0,001$), des anomalies du TP et TCA et antithrombine peu marquées et un taux de fibrinogène plus élevé (7,0 vs 5,6 g/L, $p < 0,001$) [24].

On parlera donc plus de coagulopathie-Covid-19 associée à une inflammation majeure que d'une CIVD post-sepsis.

Stratégies thérapeutiques anti-thrombotiques

Évaluation du risque thrombotique

Sur la base des données rapportées dans les paragraphes antérieurs, il est important de considérer les patients Covid-19 comme des patients à haut risque, voire très haut risque thrombotique au moment de leur hospitalisation [32]. L'évaluation de ce risque doit être dynamique, et il est recommandé de la répéter à chaque modification du statut clinique du patient. Cette évaluation du risque thrombotique pourra et devra inclure également des marqueurs biologiques que sont les taux de fibrinogène et des DD, dont l'augmentation brutale pourrait être un indicateur d'une aggravation imminente de la maladie et éventuellement d'une modification de la stratégie thérapeutique [33-38].

Chez les patients Covid-19 non hospitalisés et mis en quarantaine, en l'absence d'immobilisation, leur risque est considéré comme faible. Ils doivent éviter la sédentarité, la déshydratation et doivent être encouragés à rester actifs avec une mobilisation régulière pendant leur isolement. Il est toujours recommandé d'identifier les candidats possibles à une thromboprophylaxie «ambulatoire» en fonction de leurs profils cliniques (surcharge pondérale, comorbidités, facteurs de risque cardiovasculaire, immobilisation, etc.) et de leurs antécédents cliniques (TVP précédente, traitement hormonal, thrombophilie familiale, etc.).

Pour les patients Covid-19 modérés hospitalisés ou pas, il faut garder à l'esprit que, compte tenu de la présence d'un syndrome inflammatoire (paramètre ne figurant pas dans les différents scores de prédiction du risque thrombotique comme le score de PADOU [39] ou IMPROVE [40]), le risque de MTEV devrait être encore plus élevé. Dans cette évaluation du niveau de risque, il faut également noter que l'obésité est un facteur de risque majeur chez ces patients. En effet, diverses données



plaident en faveur d'un impact négatif de l'obésité sur le pronostic des formes sévères du Covid-19. Dans une étude rétrospective en France, après analyse en multivariée, l'OR du risque d'admission en USI chez les patients les plus obèses ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ vs $< 25 \text{ kg/m}^2$) a été estimé à 7 (IC 95 % ; $p = 0,02$) [41]. Sur une base de donnée new yorkaise, un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ est significativement associé à un risque d'évolution défavorable chez les patients âgés de moins de 60 ans [42].

Aussi tous les patients hospitalisés ayant une infection confirmée par SRAS-Cov-2, indépendamment de la raison de l'hospitalisation, doivent-ils bénéficier dès l'admission d'une thrombo-prophylaxie pharmacologique par HBPM ou HNF en cas d'insuffisance rénale sévère. Il convient d'ajuster les posologies si le patient est en surpoids [43-44]. Un bénéfice de la thrombo-prophylaxie sur la survie a été rapporté par Tang *et al.*, chez 99 patients ayant reçu une HBPM à des doses prophylactiques «standards». Ce traitement anticoagulant par HBPM semblait être associé avec une mortalité moindre chez les patients ayant un taux de DD supérieur à 6 fois la normale (32,8% vs 52,4%, $p = 0,017$) [45].

Chez les patients Covid-19 sévères ou gravement malades, admis en USI ou en réanimation, la prévention pharmacologique est primordiale. Plusieurs données cliniques laissent suggérer que l'administration de doses préventives classiques fixes d'HBPM n'est pas assez efficace pour limiter le sur-risque thrombotique. En effet, dans différentes études, plusieurs événements thrombotiques sont survenus chez des patients recevant une thrombo-prophylaxie «standard» [22-25]. Il est ainsi proposé chez ces patients une thrombo-prophylaxie par des doses «renforcées».

Un diagnostic précoce de la coagulopathie identifiée par une élévation importante et brutale du taux des DD (et du fibrinogène) permettrait également d'adapter la prise en charge de ces patients [33-38]. L'ISTH (International Society of Thrombosis Haemostasis) vient de publier ses recommandations provisoires [33], concernant la prise en charge de la coagulopathie associée au Covid-19 où sont reprises les recommandations de 2009 du traitement et la prise en charge de la CIVD post-sepsis [46]. Les auteurs y préconisent un traitement par HBPM à dose préventive standard. Il est clair que dans le cadre de l'hypercoagulabilité observée au cours du Covid-19 sévère, cette attitude peut être considérée comme insuffisante au vu du sur-risque thrombotique majeur observé. En cas de survenue de cette coagulopathie, il peut y avoir une situation de résistance à l'anticoagulation prophylactique. La majorité des groupes d'experts proposent alors de prescrire une héparinothérapie

curative lorsque le taux de DD dépasse 2 000 ou 3 000 ng/mL ou en cas de leur augmentation rapide [36, 38]. Cette anticoagulation curative est proposée (en l'absence de contre-indications) même en l'absence de thrombose clinique (ex. : enoxaparine 100 UI/kg/12h SC, ou HNF 500 UI/Kg/24h en cas d'insuffisance rénale).

Enfin, chez les patients présentant un risque élevé de saignement ou présentant un saignement actif contre-indiquant temporairement une thrombo-prophylaxie pharmacologique, il est recommandé d'utiliser une compression pneumatique intermittente.

Les schémas thérapeutiques

Thrombo-prophylaxie aux doses standards

Clairance créatinine $> 30 \text{ ml/mn}$

Enoxaparine : 4000 UI/j (6000 UI/j si poids $> 100 \text{ kg}$)

Nadroparine : 2 850 UI/j (5700 UI/j si poids $> 100 \text{ kg}$)

Tinzaparine : 4500 UI/j

Clairance créatinine $< 30 \text{ ml/mn}$: HNF : 5000 x 2/j

Thrombo-prophylaxie aux doses renforcées

Clairance créatinine $> 30 \text{ ml/mn}$

Enoxaparine : 4000 UI x 2/j (6000 UI x 2/j si poids $> 100 \text{ kg}$)

Nadroparine : 2 850 UI x 2/j (5700 UI x 2/j si poids $> 100 \text{ kg}$)

Clairance créatinine $< 30 \text{ ml/mn}$ HNF 200 UI/kg/24h.

Surveillance du traitement

La surveillance biologique a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du traitement anticoagulant (surtout par HNF). En effet, chez ces patients la présence d'un état inflammatoire important entraîne une liaison non spécifique des chaînes hépariniques aux protéines inflammatoires et réduit ainsi sa biodisponibilité. Par ailleurs, l'état d'hypercoagulabilité entraîne un déficit acquis en antithrombine. Ces 2 phénomènes pourraient compromettre l'efficacité antithrombotique, voire induire une résistance clinique à l'héparine ou rendre moins prévisible l'activité anticoagulante [37].

Pour un traitement par HNF, la surveillance porte sur la mesure de l'activité anti-Xa toutes les 48 heures et après chaque changement de dose, afin d'éviter les surdosages ou sous-dosages. La fourchette d'activité anti-Xa recherchée en prophylactique est 0,3-0,5 UI/L. En curatif on doit maintenir un anti-Xa entre 0,5 et 0,7 UI/mL [38]. Pour les patients sous HBPM, la valeur anti-Xa devra être contrôlée lors d'un traitement prophylactique renforcé (valeur seuil variable selon l'HBPM). La mesure de la TPT (ou du TCA) n'est pas fiable dans ce contexte.

Par ailleurs, tous les patients Covid-19 sous héparine sont potentiellement à risque de TIH, car l'incidence de cette complication est accrue en cas d'infection ou d'inflammation. Le score 4T pour l'évaluation du risque de TIH doit être évalué au moindre doute [47].

En pratique, il ressort de ces différentes données que :

- Il existe une hypercoagulabilité évidente des formes sévères du Covid-19, et un taux élevé de DD (> 1000 ng/mL) est associé à l'aggravation de la pneumonie et d'une évolution vers un SDRA et est un facteur prédictif de survenue de complications thrombotiques et de décès. Cette coagulopathie accompagne et complique un état inflammatoire majeur.
- Il existe une incidence élevée de manifestations thrombotiques chez les patients hospitalisés pour

Covid-19 pouvant être estimée à 15-30%, chiffre d'autant plus élevé que les patients sont en USI ou en réanimation.

- Une évaluation soigneuse et dynamique du risque thrombotique doit être effectuée chez tous les patients Covid-19, hospitalisés ou pas. Cette évaluation inclut les facteurs de risque thrombotiques classiques, mais également des paramètres biologiques, notamment les DD et la CRP.
- Une anticoagulation préventive est toujours indiquée chez les patients hospitalisés. Son intensité dépend du niveau de risque évalué. Un traitement antithrombotique curatif pourra être envisagé en cas d'admission en USI ou en réanimation ou en présence d'une hypercoagulabilité majeure.

Bibliographie

1. Ren L.L., Wang Y.M., Wu Z.Q. *et al.*, Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J* 2020 [Jan 30].
2. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), Situation report. Available Online: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2 [March 12].
3. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. *et al.*, Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16) :1564-7.
4. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. *et al.*, Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020 [Apr 17].
5. 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.
6. Ai T., Yang Z., Hou H. *et al.*, Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (Covid-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 [Feb 26].
7. Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.*, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 [Feb 28].
8. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. *et al.*, Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with Covid-19 in the New York City area. *JAMA* 2020.
9. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) in China [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41(2): 145-151.
10. Atri D., Siddiqi H.K., Lang J. *et al.*, Covid-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC* 2020.
11. Wu Z., McGoogan J.M. 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 [April 7].
12. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to Covid-19 in Italy. *JAMA* 2020 [March 23].
13. Chen T., Wu D., Chen H. *et al.*, Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020.
14. Zhou F., Yu T., Du R. *et al.*, Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
15. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
16. 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.
17. Zhang L., Yan X., Fan K. *et al.*, D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020.
18. Zhang T., Sun L., Feng R.E. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020.
19. Dolhnikoff M., Duarte-Neto A.N., de Almeida Monteiro R.A. *et al.*, Pathological evidence of pulmonary



thrombotic phenomena in severe Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020 [Apr 15].

20. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. *et al.*, Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.

21. Wit (de) E., van Doremalen (van), N, Falzarano D. *et al.*, SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* 2016; 534: 523-534.

22. Kloka F.A., Kruijb MJHA., van der Meerc NJM *et al.*, Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with Covid-19. *F. Thromb Research* 2020.

23. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. *et al.*, Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Covid-19. *Preprints* 2020, 2020040345.

24. Helms J.J., Tacquard C., Severac F. *et al.*, and for the CRICS TRIGGERSEP Group High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *J Int Care Med* 2020.

25. Cui S. Chen SXLSLF, Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.

26. Malato A., Dentali F., Siragusa S. *et al.*, The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood Transfus* 2015; 13(4): 559-568.

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* 2020.

28. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020.

29. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine Storm in Covid-19 and Treatment. *J Infection* 2020.

30. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019; 133(9): 906-918.

31. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. *et al.*, Endothelial cell infection and endotheliitis in Covid-19. *Lancet* 2020.

32. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. *et al.*, Hypercoagulability of Covid-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020.

33. Thachil J., Tang N., Gando S. *et al.*, ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020.

34. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. *et al.*, Covid-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC* 2020.

35. Song J.C., Wang G., Zhang W. *et al.*, Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in Covid-19. *Military Medical Research* 2020; 7: 19.

36. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. *et al.*, Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in Covid-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology* 2020.

37. Connors J.M., Levy J.H. Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020.

38. Susen S., Tacquard C.A., Godon A. pour le GIHP et le GFHT, Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. <https://site.geht.org>.

39. Barbar S., Noventa F., Rossetto V. *et al.*, Risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450.

40. Spyropoulos A.C., Anderson F.A. Jr, Fitzgerald G. *et al.*, Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140(3): 706-714.

41. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J. *et al.*, High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020 [Apr 9].

42. Lighter J., Phillips M., Hochman S. *et al.*, Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020 [Apr 9].

43. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S. *et al.*, Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e195Se226S.

44. Schunemann H.J., Cushman M., Burnett A.E. *et al.*, American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018; 2: 3198-3225.

45. Tang N., Bai H., Chen X. *et al.*, Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.

46. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24-33.

47. Cuker A., Arepally G.M., Chong B.H. *et al.*, American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2: 3360-3392.

Le danger vient de là où on l'attend le moins

Cas clinique

R. Cherradi*, J. Chaara*,
A. El Koraichi*, S. Abir*,
A. Berrada*, A. Chaara*,
Y. El Fakir**, O. Taoussi**

* Clinique des maladies du cœur et
des vaisseaux, Clinique Agdal, Rabat,
Maroc

** Radiologie Nakhil, Clinique Agdal,
Rabat, Maroc

Résumé

Nous rapportons le cas d'un jeune patient de 46 ans admis dans le cadre d'un syndrome coronarien aigu (SCA) avec sus-décalage du segment ST en antérieur en rapport avec une occlusion de l'artère interventriculaire antérieure. Une angioplastie de l'artère avec mise en place de 2 stents actifs a été réalisée. La procédure a été compliquée par la survenue d'une perforation coronaire à travers le stent distal. Une inflation prolongée d'un ballon a permis de colmater la brèche coronaire. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une toux quinteuse avec au scanner des lésions en faveur d'une infection au coronavirus. L'association d'un SCA et d'une pneumonie au Covid-19 est discutée, de même que les modalités thérapeutiques et organisationnelles face à cette pandémie.

Mots-clés : syndrome coronarien, coronavirus, perforation coronaire.

Abstract

We report the case of a young 46-year-old patient admitted for ST segment elevation myocardial infarction. Cardiac catheterization revealed an occlusion of the proximal part of left anterior descending coronary artery. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed and 2 drug eluting stents (DES) were implanted. Unfortunately, it was followed by a coronary perforation through the distal stent. Prolonged inflation of a balloon has closed the coronary breach. The evolution was marked by the appearance of a cough. Thorax computed tomography scan was typical of Covid-19 infection. The association of an ACS and pneumonia with Covid-19 is discussed as well as the therapeutic and organizational modalities faced with this pandemic.

Keywords: myocardial infarct, Covid-19, Coronary perforation.

Observation

M. A.R. est un patient de 46 ans, sans antécédents pathologiques particuliers et avec comme seul facteur de risque cardiovasculaire connu une obésité abdominale. Il présente une angine de poitrine typique au repos, de durée brève et ne consulte qu'au 3^e jour pour une douleur thoracique prolongée et intense apparue depuis quatre heures, motivant son hospitalisation. A l'examen clinique, le patient est eupnéique au repos, apyrétique, avec une fréquence cardiaque à 75 battements par minute et une TA à 120/80 mmHg. A l'auscultation cardiaque, le rythme est rapide, mais régulier sans souffle. Il n'y a pas de râles crépitants ni ronflants. A l'électrocardiogramme (figure 1), le rythme est régulier et sinusal à 70 battements par minute. Il existe un sus-décalage du segment ST en antéro-septo-apical et latéral haut avec des signes en

miroir en postéro-inférieur. Le patient reçoit donc des doses de charge de clopidogrel (600 mg) et d'aspirine (300 mg) ainsi qu'une injection d'héparine de bas poids moléculaire (Enoxaparine: 0,6 UI).

Devant ce tableau de syndrome coronarien aigu avec surélévation du segment ST, le patient est admis en urgence en salle de cathétérisme pour angioplastie primaire. La coronarographie (figure 2) objective une occlusion de l'artère interventriculaire antérieure (IVA) proximale avec un réseau globalement athéromateux et une sténose ostiale de la branche marginale. Après passage du guide et ouverture de l'IVA, on note une double sténose de l'IVA, proximale et distale (figure 3). Celle-ci est traitée par la mise en place de 2 stents actifs (3 x 12 mm et 2,5 x 26 mm). Afin d'améliorer l'expansion du stent distal, une inflation d'un ballon de 2,75 x 12 mm est réalisée. L'injection de contrôle met

en évidence une extravasation du produit de contraste à travers un trou sur le mur latéral de l'IVA au niveau du site d'implantation du stent distal en faveur d'une perforation coronaire (figure 4).

Figure 1

L'ECG montre un rythme régulier sinusal avec un sus-décalage du segment ST en antéro-septoapical avec des signes en miroir en postéro-inférieur

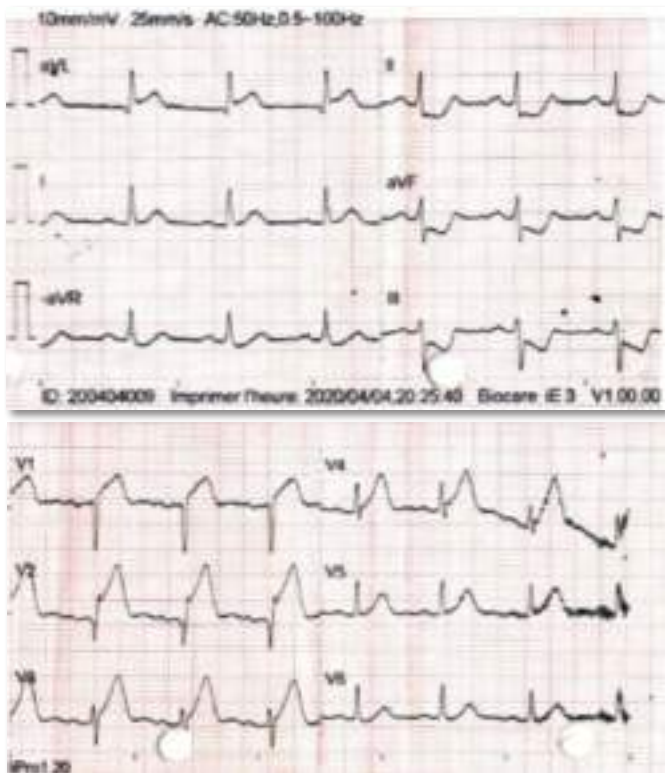


Figure 2

La coronarographie montre une occlusion d'artère interventriculaire antérieure proximale



Figure 3

La coronarographie montre la présence de 2 sténoses serrées de l'artère interventriculaire antérieure proximale et distale après la réouverture de l'artère

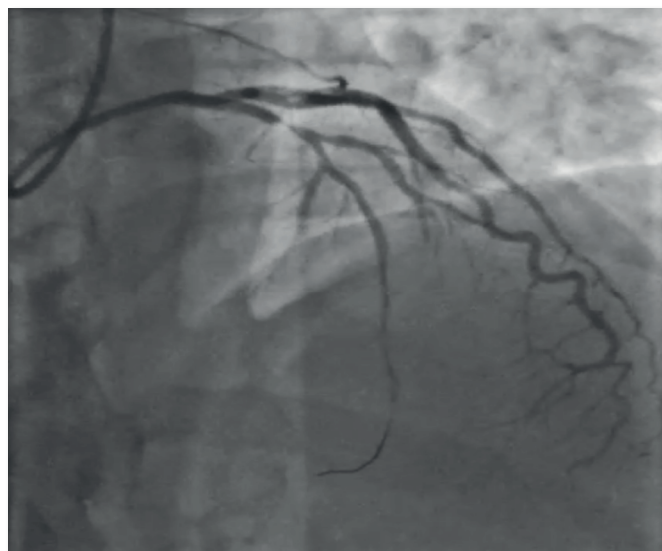
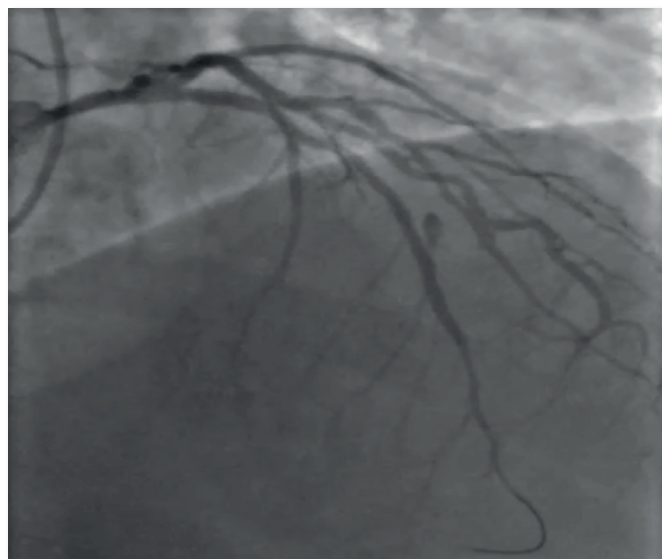


Figure 4

Extravasation du produit du contraste en dehors de l'artère interventriculaire antérieure distale en rapport avec une perforation coronaire



Il s'agit d'une complication rare rencontrée dans 0,2 et 0,9% des procédures. La perforation peut être proximale sur la lésion elle-même, avec une fuite latérale, ou distale sur un moignon d'occlusion coronaire chronique ou sur une branchiole perforée par un guide «agressif». Les facteurs favorisants sont soit anatomiques (lésion

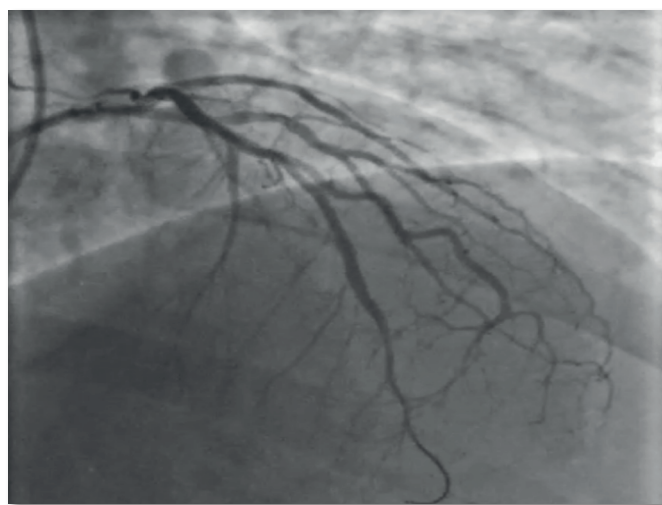
très calcifiée, excentrée, bourgeonnante, CTO, pontage veineux) soit techniques (surdimensionnement du ballon d'angioplastie, nécessité d'utiliser de hautes pressions d'inflation, des ustensiles d'athérectomie, des guides à extrémité rigide, etc.). La perforation coronaire est une complication redoutable avec une mortalité élevée. La conduite à tenir devant une perforation est la fermeture de la brèche coronaire. Elle se fait par un stent couvert en cas de perforation proximale ou lorsque celle-ci concerne une petite branche qu'on peut exclure. Lorsque la perforation est distale, la fermeture de la brèche se fera par embolisation de coils. Dans tous les cas, l'inflation d'un ballon avec un ratio 1/1 à faible atmosphère pendant 2-3 minutes est un préalable pour arrêter le saignement et éventuellement colmater la brèche, ce d'autant que les lésions sont souvent difficiles d'accès et rebelles à l'expansion même pour des ballons et des stents de haute performance (les stents couverts étant de profil médiocre, leur délivrance constitue un vrai défi).

Chez notre patient, la mise en place d'un stent couvert aurait été difficile car la lésion est distale, avec la nécessité de passage à travers les 2 stents précédemment implantés. Par ailleurs, le risque de resténose est élevé car le premier stent est long et de petit calibre. Ainsi, nous avons d'abord réalisé une inflation d'un ballon de 2,5 x 12 mm durant 2 minutes à 4 atmosphères avec préparation en standby d'un stent couvert type papyrus 2,5 x 20 mm. Nous avons également arrêté la perfusion des anti Gp 2b3a instaurés en milieu de procédure. Après contrôle angiographique, nous avons constaté la disparition de l'image de perforation coronaire avec un flux TIMI3 dans l'IVA (figure 5). L'échocardiographie ne montre pas d'épanchement péricardique. L'évolution est marquée par la disparition de la douleur thoracique avec régression du sus décalage du segment ST. Cependant, la constatation d'une toux incessante quinteuse sans crépitations à l'auscultation pulmonaire ni d'élévation des pressions de remplissage à l'échocardiographie impose un complément d'investigations. Le bilan biologique objective une hémoglobine à 13,8 g/100 ml, des leucocytes à 11 830/mm³ sans lymphopénie ni thrombopénie, un BNP à 220 pg/ml, une troponine à 0,129 ng/ml, une CRP à 250 mg/l, une créatinine à 4,2 mg/l et enfin des triglycérides à 2,57 g/l. Deux tests de PCR à la recherche du virus Covid-19 sont négatifs. Par contre, la TDM thoracique montre des images pulmonaires bilatérales en verre dépoli grade CORADS 5 (figure 6). Devant la symptomatologie respiratoire, les images radiologiques très évocatrices de l'infection par le Covid-19, l'augmentation de la CRP et malgré la négativité de la PCR, le patient est traité par le protocole agréé par le ministère de la Santé à base d'hydroxychloroquine et

d'azithromycine en association avec son traitement à visée cardiologique comprenant une double anti aggrégation plaquettaire par aspirine, clopidogrel des IEC, des bêta-bloquants, une statine et une protection gastrique par des inhibiteurs de la pompe à protons. Après dix jours de traitement le patient est asymptomatique et sort sous traitement médical optimal.

Figure 5

Disparition de l'image de la perforation coronaire après inflation d'un ballon coronaire à faible atmosphère

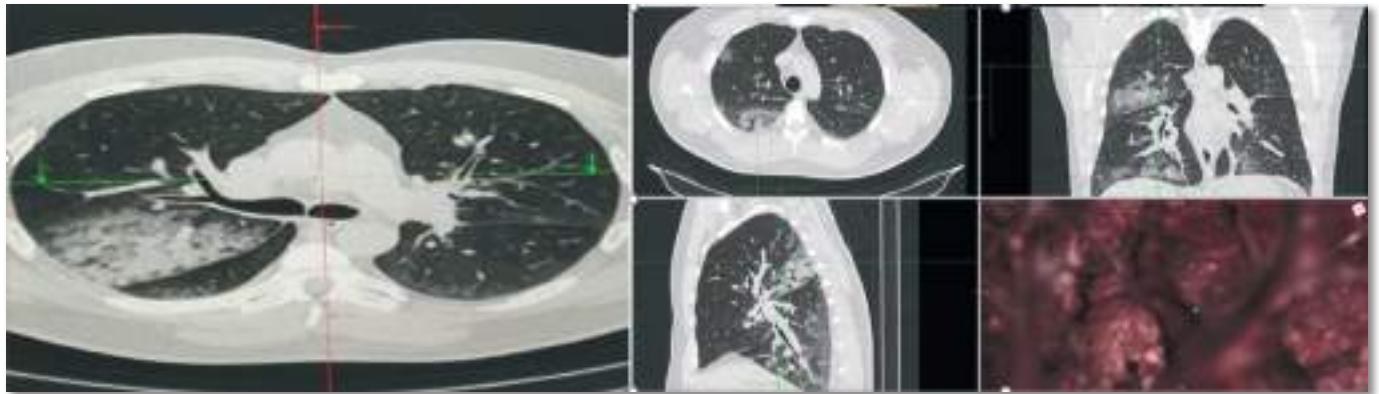


Discussion

Covid or not Covid: Il s'agit d'un cas particulier d'un patient qui présente un syndrome coronarien aigu avec sus décalage du segment ST et des symptômes pulmonaires avec, au scanner thoracique, des lésions typiques d'infection Covid-19 grade CORADS 5. Malgré des tests de PCR négatifs, ce patient est considéré définitivement comme Covid positif et traité comme tel, sachant que de 30% des prélèvements des tests PCR sont de faux négatifs et connaissant la haute valeur diagnostic du scanner. En effet, une étude chinoise [1] réalisée entre le 6 janvier et le 6 février 2020 montre que la sensibilité de la TDM est de 97%, sur la base des résultats positifs par RT-PCR, et de 75% sur les patients « négatifs » par RT-PCR. Ainsi, après l'analyse des données d'imagerie et de tests de laboratoire, il en ressort que la TDM thoracique est supérieure au test biologique dans le diagnostic du Covid-19. Un prélèvement lors d'un lavement broncho-alvéolaire pour pouvoir retrouver l'ARN viral et étayer le diagnostic peut être intéressant dans ce cas.

Figure 6

Images tomодensitométriques objectivant des lésions en verre dépoli bilatérales, postérieures et basales stade CORADS 5



Fréquence des syndromes coronaires aigus (SCA) en période d'épidémie : En cette période de pandémie, une réduction considérable des SCA est constatée dans de nombreux centres de cardiologie interventionnelle dans le monde [2]. Cette diminution des admissions des SCA peut être expliquée par une réduction de l'incidence suite à une baisse de la pollution, du stress, des embouteillages et des efforts suite au confinement avec plus d'heures de sommeil, ou encore suite à une baisse du taux de tabagisme (par peur des formes graves des infections au coronavirus dues au tabagisme). Elle peut être expliquée également par une fausse réduction des SCA en raison d'une absence de consultation expliquée par la peur des patients de se rendre chez leur médecin traitant du fait de la forte contagiosité du virus. Ceci explique la forte appréhension de l'après-pandémie avec une probabilité d'augmentation des formes graves et compliquées de cardiopathies ischémiques (rupture pariétale, rupture de pilier, thrombus du ventricule gauche, dysfonction ventriculaire systolique sévère).

Interaction entre Covid et système cardio-vasculaire : L'atteinte cardiaque au cours de l'infection par le coronavirus peut être soit secondaire à une action directe du virus sur la cellule myocardique suite à sa liaison aux récepteurs ACE avec risque de survenue d'arythmies, de tachycardie, d'hypotension ou de mort subite soit indirecte *via* l'inflammation systémique et l'activité pro-coagulante [3]. Suite à cette inflammation, la déstabilisation des plaques d'athérome avec rupture et occlusion artérielle va être responsable des SCA. L'effet pro-coagulant quant à lui peut aussi aboutir à des occlusions de stents. Dans tous les cas, quel que soit le mécanisme de l'atteinte cardiaque, celle-ci s'accompagne d'une aggravation conséquente du

pronostic vital des patients. Chez notre patient, la coexistence du SCA avec l'infection au coronavirus pose la question de la pathogénie de l'occlusion coronaire. Ce qui ressort de cette observation est que la théorie embolique dans le contexte hyper thrombotique est peu probable étant donné l'existence d'authentiques sténoses athéromateuses sur 2 sites. Toutefois, la possibilité d'une inflammation pariétale sous-jacente ayant fragilisé la paroi artérielle est soulevée devant la survenue d'une perforation coronaire avec un ratio ballon/artère à 1,3 respectée.

Reperfusion coronaire en période d'épidémie : Devant le risque infectieux très élevé du Covid-19, certaines équipes proposent des schémas de prise en charge des SCA incluant des démarches de détection de l'infection au virus corona et sous-tendus par la thrombolyse. Cette dernière constitue un bon compromis entre une rapide reperfusion et l'implication d'une faible partie du personnel. Elle permet également un gain de temps pour mieux stratifier le risque infectieux du patient. Cependant, l'efficacité de la thrombolyse est très limitée avec un taux d'échec autour de 50%, mais, d'un autre côté, l'exclusion du diagnostic de l'infection au Covid-19 nécessite un temps assez long (PCR). Ceci n'étant pas toujours possible devant un STEMI où le temps est précieux et où une reperfusion urgente est recommandée (figures 7-8) [4, 5].

Modalité du traitement antiagrégant plaquettaire au cours du SCA en période de pandémie : À ce contexte d'infection par le coronavirus où le risque thrombotique est connu depuis peu s'ajoute un risque hémorragique élevé. En effet, il a été constaté sur plusieurs tissus pulmonaires de patients infectés des lésions hémorragiques alvéolaires décrites sous le

terme de *diffuse alveolar hemorrhage* (DAH). Ceci remet le traitement anti thrombotique en post syndrome coronarien à l'ordre du jour [6]. S'ajoute à cela la thrombopénie fréquente qui peut être immunitaire ou de consommation. Les auteurs s'accordent à arrêter les antiagrégants plaquettaires devant toute thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ et avec des précautions

quand elle atteint 100 000/mm³. Il a également été suggéré par un consensus d'experts de proposer une monothérapie par Ticagrelor (activité anti-aggrégante et anti-inflammatoire plus puissante) chez les patients ayant eu une angioplastie de plus de trois mois. Pour les patients ayant eu une angioplastie plus récente, une double antiagrégation plaquettaire est toujours de mise.

Figure 7
Stratégie de prise en charge devant un syndrome coronarien aigu avec sus-décalage du segment ST

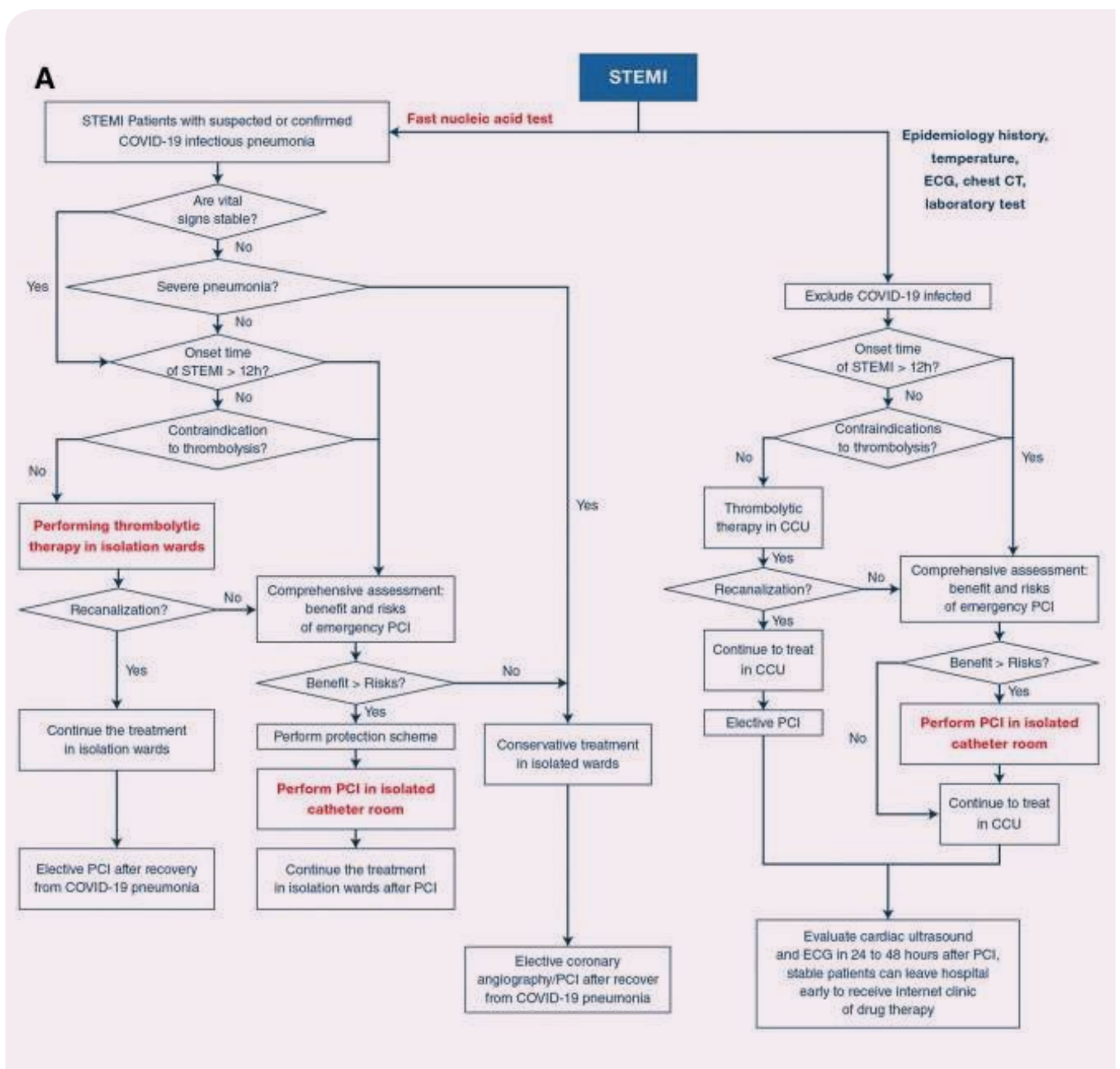
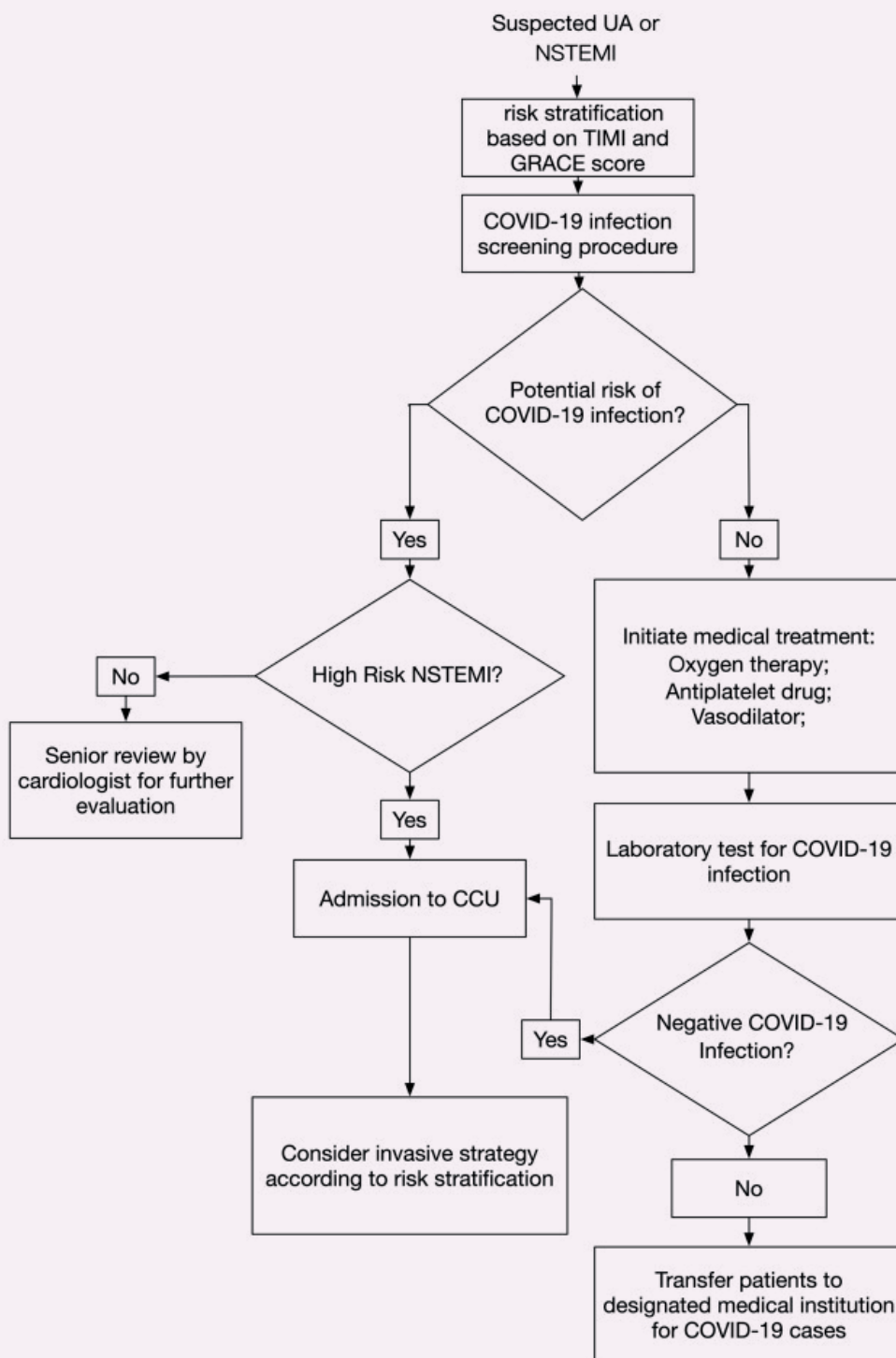


Figure 8
Stratégie de prise en charge devant un Ssyndrome coronarien aigu sans sus-décalage du segment ST



COVID-19: Coronavirus Disease 2019, a respiratory tract infection caused by coronavirus SARS-CoV2.
CCU: Coronary Care Unit. NSTEMI: Non-ST segment Elevated Myocardial Infarction. UA: Unstable Angina.

Organisation de la salle de cathétérisme cardiaque en période de pandémie: Les salles de cathétérisme cardiaque ne sont pas habituées à gérer le risque infectieux. La plupart des opérateurs et du personnel infirmier travaillent avec le minimum de moyen de protection. Sachant que les méthodes de protection réduisent le risque mais ne l'éliminent pas, que le coronavirus est très contagieux, qu'il est très dépendant de la proximité du patient et que la viabilité du virus dans l'air persiste pendant des heures et sur les surfaces pendant des jours, l'infection du personnel médical et paramédical est un réel problème. Par ailleurs, les mises en quarantaine peuvent sérieusement handicaper l'équipe soignante. Ainsi, en cette période de pandémie, il faut réorganiser les salles de cathétérisme de façon à lutter contre ce risque infectieux. Un certain nombre de mesures s'imposent :

- consacrer une salle de cathétérisme pour les patients Covid (en cas de présence sur le site de plus de 1 salle de cathétérisme) ;
- garder la porte du cathlab fermée ;
- scinder le personnel en 2 groupes (des personnes IN et des personnes OUT afin d'éviter des allers-retours entre l'intérieur et l'extérieur de la salle) ;
- s'équiper de matériel de protection complet (casaques, gants, masques FFP2, visières, callots, surchaussures...) pour tout le personnel IN ;

- arrêter toute éventuelle pression positive à l'intérieur de la salle de cathétérisme pour éviter la dispersion du germe à l'extérieur ;
- utiliser un système audio de communication entre l'intérieur et l'extérieur ;
- garder le consommable à l'extérieur de la salle ;
- garder les blouses plombées à l'intérieur de la salle.

Conclusion

Mieux comprendre les mécanismes en cause dans les diverses manifestations cardiovasculaires du Covid-19 sera un enjeu majeur dans les semaines et mois à venir, tant en matière de diagnostic qu'en matière de thérapeutique. Dans le contexte épidémique actuel, l'infection au coronavirus devrait faire partie des diagnostics à envisager chez des patients présentant un syndrome coronarien, même en l'absence de fièvre ou de toux. La prise en charge devrait être aussi rapide et efficace que possible tout en réduisant le risque de contagion du personnel soignant. Ainsi, nous devons repenser notre technique de prise en charge des patients en nous appuyant sur les différents algorithmes proposés afin de réaliser des dépistages précoces des patients porteurs du coronavirus mais également en réorganisant nos salles de cathétérisme afin de réduire le risque infectieux.

Bibliographie

1. Tao Ai, Zhenlu Yang, Hongyan Hou *et al.*, « Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in China: A Report of 1014 Cases », *Radiology*, 2020 Feb 26:200642.
2. Garcia S., Albaghdadi M.S., Meraj P.M. *et al.*, « Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during Covid-19 pandemic », *J Am Coll Cardiol*, 2020, ahead of print.
3. Puymirat E. *et al.*, « Covid19 et système cardiovasculaire : quelles interactions ? », *Cardiologie pratique*, 15 avril 2020.
4. Zhi-Cheng Jing, Hua-Dong Zhu, Xiao-Wei Yan *et al.*, « Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the Covid-19 outbreak », *European Heart Journal*, 31 March 2020.
5. Zeng J., Huang J., Pan L. *et al.*, « How to balance acute myocardial infarction and Covid-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital », *Intensive Care Med* (2020), 11 March 2020.
6. Xin Zhou, Yongle Li, Qing Yang *et al.*, « Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients Complicated by Covid-19: Implications from Clinical Features to Pathological Findings », *Circulation*, 16 Apr 2020.



La maladie coronaire à l'ère de l'infection par le virus Covid-19

G. Benouna, O. Benmallem,
Z. Quechar, A. Echenbouli,
I. Nouamou, S. Khaddi, S. Arous,
R. Habbal

Service de cardiologie du CHU
Ibn Rochd de Casablanca

Résumé

L'infection au SRAS-Cov-2 a été récemment déclarée comme pandémie par l'Organisation mondiale de la santé, le 11 mars 2020. On compte près de 1 500 000 cas au monde, dont plus de 90 000 décès à la date du 9 avril 2020.

Le Maroc compte à ce jour du 9 avril 2020 plus de 1 346 cas et a franchi la barre des 100 décès. Le spectre des présentations cliniques de la maladie part du patient asymptomatique voire pauci-symptomatique au syndrome de détresse respiratoire aigu. Dans cet article, nous aborderons l'aspect pandémique du Covid-19, ses différents mécanismes physiopathologiques menant à l'atteinte coronaire, la particularité de la prise en charge du STEMI, NSTEMI, ainsi que du syndrome coronaire chronique dans le contexte de la maladie Covid-19.

Mots-clés : SRAS-Cov-2, Covid-19, maladie coronaire, STEMI, NSTEMI, syndrome coronaire chronique.

Abstract

The SARS-cov-2 infection was recently declared a pandemic by the World Health Organisation (WHO) on March 11, 2020. There are nearly 1,500,000 cases worldwide, including more than 90,000 deaths on April 9, 2020.

Morocco has on April 9, 2020 more than 1,346 cases and crossed the limit of 100 deaths. The clinical presentations of the disease starts from the asymptomatic patient to the acute respiratory distress syndrome. In this article, we will discuss the pandemic aspect of the Covid-19, its different physiopathological mechanisms leading to the coronary artery disease, the particularity of the management of STEMI, NSTEMI, as well as chronic coronary syndrome in the context of Covid-19 disease.

Keywords: SARS-Cov-2, Covid-19, coronary artery disease, STEMI, NSTEMI, chronic coronary syndrome.

Introduction

L'infection au virus Covid-19 ou le SRAS-Cov-2 a été déclaré comme pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 [1]. La vague de propagation rapide de ce nouveau virus a démontré sa forte contagiosité. On compte près de 1 500 000 cas au monde dont plus de 90 000 décès à la date du 9 avril 2020 [2]. Le Maroc compte au 9 avril 2020 plus de 1 346 cas et a franchi la barre de 100 décès [3]. Le spectre des présentations cliniques de la maladie part du patient asymptomatique, voire pauci-symptomatique, au syndrome de détresse respiratoire aigu qui représente de loin la forme la plus létale par le biais d'un orage inflammatoire qui n'épargne aucun organe.

L'atteinte cardiaque au cours de l'infection au Covid-19 n'est pas rare: on note plus de 20% de lésions myocardiques définies par une augmentation du taux

de troponines au-delà du 99^e percentile et 10,6% de coronaropathies [4].

On peut distinguer trois formes physiopathologiques de cette atteinte cardiaque qui peut être soit une simple élévation des troponines avec des coronaires saines, fréquemment rencontrées au cours des infections comme la grippe et autres pneumonies entrant dans le cadre de l'infarctus de type 2 ou myocardite, soit un syndrome coronaire dû à un embolie sur artères coronaires lisses fréquemment rencontré chez le sujet jeune sans facteurs de risque cardiovasculaire. Enfin, il peut s'agir aussi d'un classique syndrome coronaire aigu secondaire à la fragilisation et la rupture de la plaque d'athérome aggravées par une tendance à la thrombose décrite au cours de la phase inflammatoire du SRAS-Cov-2 [5,6]. Dans cet article, nous nous focaliserons sur la particularité de la prise en charge de l'atteinte coronaire dans le contexte Covid-19.

Épidémiologie

L'épidémie est née à Wuhan en Chine en décembre 2019, puis rapidement le virus s'est propagé en Europe et principalement dans la région de la Lombardie en Italie puis au Maroc, avec un premier cas enregistré durant la première semaine de mars. L'OMS a déclaré le Sars-Cov-2 comme pandémie le 20 mars 2020, avec plus de 1 500 000 cas au monde dont 90 000 décès à la date du 9 avril 2020 [2]. A cette même date, Le Maroc compte plus de 1 346 cas et a franchi la barre des 100 décès [3]. L'atteinte cardiaque au cours de l'infection au Covid-19 a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques: selon une série chinoise publiée par Shi *et al.*, sur 416 patients, on note plus de 20% de lésions myocardiques définies par une augmentation du taux de troponines au-delà du 99^e percentile, 10,6% de coronaropathies [4].

Physiopathologie

Les pneumopathies virales et en particulier le Sars-Cov-2 s'accompagnent d'une importante phase inflammatoire systémique aiguë associée à un stress biomécanique pariétal et à une vasoconstriction qui sont responsables d'une déstabilisation et d'une rupture de plaques d'athéromes avec une tendance à la thrombose chez les patients ayant un passé de facteurs de risque cardiovasculaire.

L'hypoxie sévère et l'orage inflammatoire cytokinique, rencontrés dans l'infection au Covid-19 chez les patients hospitalisés aux soins intensifs, favorisent la coagulation et la formation d'embolies artérielles coronaires, principalement chez le sujet jeune sans facteurs de risque cardiovasculaire [5,6].

Ces deux phénomènes aboutissent à la survenue de syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage ST.

Particularité de la prise en charge de la maladie coronaire au cours de l'infection au Covid-19

La prise en charge diffère en fonction du statut coronaire du patient et du caractère Covid suspect ou confirmé. Il faut noter qu'il n'existe pas de recommandations précises mais plutôt des avis d'experts adaptés aux moyens de chaque centre.

Le STEMI

De Wuhan aux États-Unis en passant par l'Europe, les cardiologues et cardiologues interventionnels ont remarqué une baisse importante du nombre de STEMI qui arrivent aux urgences. Plusieurs explications ont été données: les patients sont en confinement donc moins stressés, il existe moins de pollution dans l'air, mais la raison qui revient le plus est la peur d'être contaminé par le virus aux urgences [7].

En partant du fait que le retard de revascularisation au cours d'un infarctus du myocarde expose au risque de complications hémodynamiques et mécaniques mortelles, il ne faudrait pas que le circuit Covid-19 fasse retarder la prise en charge de ces patients.

La douleur thoracique est un motif fréquent de consultation aux urgences, même dans un contexte d'épidémie au Covid-19. En effet, chez les patients Covid-19 confirmés ou suspects et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, il est recommandé de chercher à l'interrogatoire la notion de douleur thoracique infarctoïde ou équivalent, d'évaluer l'état clinique et de réaliser un ECG. Quand le STEMI est confirmé et que le patient est Covid-19 suspect, l'idéal serait de réaliser un screening rapide soit par un scanner thoracique soit par la recherche de l'ARN viral avant de traiter. Mais en pratique, cette attitude semble difficile à réaliser dans les centres qui prennent en charge les patients Covid-19 qui ont une charge de travail plus importante ou lorsque les résultats des tests risquent de retarder la prise en charge.

Que le patient soit suspect ou confirmé Covid-19, s'il est stable vu avant 12 heures du début des symptômes, selon les recommandations du Peking Union Hospital for the management of acute myocardial infarction during the Covid-19, la thrombolyse peut être considérée comme le traitement de choix après avoir éliminé les contre-indications. Cette attitude a pour but de protéger le staff médical en minimisant le contact avec le patient [8]. Par ailleurs, une équipe américaine de la Mayo Clinic continue à adopter la stratégie d'une angioplastie primaire pour la majorité des STEMI [9].

Si le patient est instable, en choc cardiogénique, présentant un trouble du rythme ou après échec de la thrombolyse, le patient devra être pris en charge en salle de cathétérisme en offrant tous les moyens de protection au personnel soignant.

Si le patient est vu après 12 heures, mais avec des signes d'ischémie évolutive, une prise en charge en salle de cathétérisme s'impose.



En règle générale, il est fortement conseillé d'évaluer la balance bénéfique de la revascularisation du patient et le risque de contamination du personnel de la salle de cathétérisme, dans la prise en charge de tout STEMI [10]. Le séjour des patients après revascularisation doit être réduit afin d'augmenter la disponibilité des lits Covid-19 et réduire l'exposition du personnel.

NSTEMI

Pour la plupart des patients présentant un NSTEMI, suspects de Covid-19, il faudra confirmer rapidement l'atteinte virale ; en attendant, la prise en charge sera basée sur la stratification du risque par le score de GRACE pour les patients NSTEMI à faible risque et risque intermédiaire, le traitement médical sera de mise avec monitoring des constantes et de la saturation en oxygène, pour les patients NSTEMI à haut risque et très haut risque, en l'occurrence les patients en instabilité hémodynamique (choc cardiogénique et trouble du rythme) seront acheminés sans délai à la salle de cathétérisme pour une stratégie invasive [8, 10].

Pour les patients NSTEMI, Covid-19 confirmés, la prise en charge dépendra toujours de la stratification du risque du NSTEMI tout en gardant à l'esprit l'évaluation de la

balance bénéfique de la revascularisation du patient et risque de contamination du personnel de la salle de cathétérisme.

Le syndrome coronaire chronique

En ce qui concerne le coronarien stable ou stabilisé médicalement, aux États-Unis comme dans plusieurs pays il a été conclu de reporter toutes les procédures programmées pour protéger le personnel soignant de la salle de cathétérisme et les patients du risque d'infection.

Conclusion

L'épidémie de Covid-19 a bouleversé la prise en charge des patients coronariens, dont la plupart se retrouvent noyés dans le circuit Covid-19. Il semble prudent de bien interroger les patients suspects ou confirmés, du moins ceux qui ont un passé de facteurs de risques cardiovasculaires pour ne pas passer à côté d'un événement coronarien aigu. En définitive, il ne faut pas exclure ce groupe de patients de l'accès aux stratégies de revascularisation, sans pour autant risquer l'infection du personnel soignant.

Bibliographie

1. <https://www.who.int/fr/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
2. WHO, CDC, ECDC, NHC, DXY, BNO, state and national government health departments, and local media reports.
3. <https://www.sante.gov.ma>
4. Shaobo Shi MD, Mu Qin MD, Bo Shen MD *et al.* « Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China ». *JAMA Cardiol.* Published online, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. O. Bonow R., MD, MS, Gregg C., Fonarow, MD, T. O'Gara P., MD *et al.* « Association of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) with Myocardial Injury and Mortality », *JAMA Cardiol.* Published online, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.
6. C. Kwong J., MD, L. Schwartz K., MD, A. Campitelli M., MPH *et al.* « Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection ». *N Engl J Med* 2018; 378:345-53.
7. <https://www.tctmd.com/news/mystery-missing-stemis-during-covid-19-pandemic>
8. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW *et al.* « Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the Covid-19 », *European Heart Journal* (2020), pii: ehaa258.
9. Courtney E. Bennett, DO, Nandan S. Anavekar, MD, Rajiv Gulati, MD *et al.*, « ST-segment Elevation, Myocardial Injury, and Suspected or Confirmed Covid-19 Patients: Diagnostic and Treatment Uncertainties », *Mayo Clinic Proceedings*, Published online: 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.005>.
10. G.P. Welt F., MD, B. Shah P., MD, D. Aronow H., MD *et al.*, « Catheterization Laboratory Considerations during the Coronavirus (Covid-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI », *J Am Coll Cardiol* 2020 Epublished. DOI:10.1016/j.jacc.2020.03.021.

La myocardite à SRAS-Cov-2 : mythe ou réalité ?

A. Soufiani, N. Bendagha,
N. Fellat, R. Bennani,
R. Fellat, N. El Haitem,
J.D. Srairi
Cardiologie A, LNLCCMV, CHU
Ibn Sina, Rabat, Maroc

Résumé

L'existence d'une myocardite liée au SRAS-Cov-2 est remise en question. Un article récent sélectionné dans le JAHA fait le point sur les « souffrances myocardiques aiguës » du Covid-19 qui pourraient être causées par une atteinte myocardique directe et/ou indirecte ou encore faire suite à une réaction inflammatoire étendue.

Mots-clés : Covid-19, SRAS-Cov-2, myocardite, troponine, inflammation.

Summary

SARS-Cov-2's induced myocarditis is questioned. A recent review selected from the JAHA, takes stock of the "acute myocardial injury" of Covid-19 which may relate to a direct viral-induced myocarditis, a broader systemic inflammatory response, and/or indirect damage.

Keywords: Covid-19, SARS-Cov-2, myocarditis, troponin, inflammation.

La physiopathologie de l'atteinte myocardique n'est pas tranchée au vu de la littérature actuelle relative à la pandémie Covid-19 [1]. Dans une présentation organisée en ligne par la Société européenne de cardiologie (ESC) le 30 mars 2020 [2], Alida Caforio, signataire des dernières recommandations du groupe de travail de l'ESC sur les atteintes myocardiques et péricardiques de 2013 [3], remettait en question l'existence même d'une « myocardite à Covid-19 », du fait principalement de l'absence de critères d'imagerie ou de confirmation histologique.

Existe-t-il des preuves de l'existence d'une myocardite liée au virus SARS-Cov-2 ?

Afin de tenter de répondre à cette question, nous avons sélectionné pour vous un article du JAHA, paru en ligne le 30 avril 2020 [3]. Dans un bel effort de synthèse, les éditeurs du JAHA ont mené une revue de la littérature, qu'ils ont qualifiée de « livre blanc » sur les connaissances

actuelles du Covid-19 et maladies cardio-vasculaires, avec la désormais classique mention : « à la lumière des données collectées au 27 avril 2020 ».

Le SRAS-Cov-2, coronavirus à ARN simple-brin, pénètre dans les cellules humaines principalement par liaison avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) fortement exprimée au niveau des cellules alvéolaires et cardiaques mais aussi de l'endothélium vasculaire.

Au-delà des atteintes cliniques bien décrites, notamment respiratoires, l'infection à Covid-19 est responsable assez fréquemment d'un syndrome clinico-biologique appelé souffrance / lésion myocardique aiguë (*myocardial injury* pour les Anglo-saxons).

Les études de cohorte chinoises qui se basent sur la définition de l'OMS [3] de la souffrance myocardique aiguë (à savoir élévation des biomarqueurs et modifications électriques) estiment que ces lésions surviennent chez 7 à 17% des patients infectés et jusqu'à 59% de ceux qui sont décédés.

Covid-19 et troponine

- Des taux élevés de troponine sérique ont été décrits chez les patients Covid-19 (7-27,8 %) et sont significativement plus élevés chez ceux présentant une forme grave de la maladie. Il faudra éliminer d'abord les étiologies spécifiques usuelles : syndrome coronaire aigu, insuffisance cardiaque, arythmie, insuffisance rénale, mais également les causes indirectes liées au Covid-19 (troubles respiratoires graves et hypoxémie).
- L'inflammation systémique pourrait en théorie augmenter le risque d'infarctus, d'agrégation plaquettaire et de thrombose de stent, mais cela n'a pas été rapporté pour l'instant.
- D'autres hypothèses, spécifiques à l'infection par SRAS-Cov-2 sont évoquées :
 - l'association d'une élévation des troponines à celle de marqueurs inflammatoires suite à l'orage cytokinique, retrouvée dans plusieurs études, suggère des lésions inflammatoires myocardiques directes, mais pourrait aussi être secondaire à des micro-infarctus sur thrombi micro-vasculaires liés à l'état d'hypercoagulabilité ;
 - un taux élevé de troponine pourrait également être en rapport avec une ischémie coronaire micro-vasculaire, médiée par le couplage SARS-Cov-2-récepteur endothélial de l'ACE-2 ;
 - enfin vient l'hypothèse de la myocardite par atteinte myocardique virale directe.

Des taux élevés de troponine ont une valeur pronostique importante, en seconde position après celle des syndromes de détresse respiratoire, et sont prédictifs d'aggravation clinique et de mortalité. Dans une étude monocentrique rétrospective portant sur 187 patients, l'élévation de la troponine était prédictive de mortalité indépendamment des antécédents de maladie cardio-vasculaire. Les patients décédés avaient vu progressivement augmenter leurs chiffres de troponine sérique, ce qui pourrait refléter une progression dans le stade de sévérité, notamment dans le cadre d'une poussée inflammatoire.

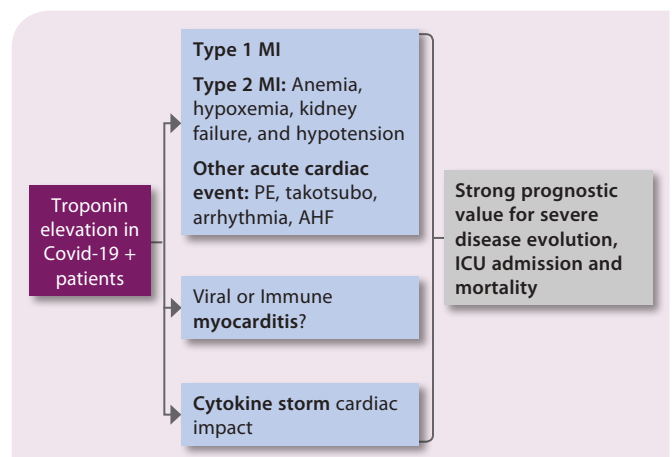
En l'absence de symptômes, de signes électriques ou d'autres indications, il n'est pas recommandé de pousser les investigations cardio-vasculaires, que ce soit par échographie ou par cathétérisme. De même qu'il n'est pas démontré qu'il faille traiter une élévation isolée des biomarqueurs.

Il serait intéressant d'évaluer s'il existe une association linéaire des niveaux de troponine avec le risque de décès, après ajustement des autres facteurs, dont la

réponse inflammatoire est importante. Le rôle de la troponine en tant que facteur pronostique et dans la stratification du risque mérite d'être approfondi (fig. 1).

D'autres études sont attendues pour mieux évaluer la physiopathologie des souffrances myocardiques aiguës et explorer d'éventuelles voies thérapeutiques.

Figure 1
Etiologies de l'élévation des troponines et implication pronostique d'après [1]



Covid-19 et lésion myocardique aiguë

De plus en plus d'études décrivent des tableaux de souffrance myocardique en l'absence de lésions coronaires, au cours d'une infection Covid-19 sévère. En plus des élévations de la troponine, une étude sur 138 patients Covid-19 hospitalisés a également révélé une prévalence élevée d'arythmies, survenant chez 16,7 % (23) des patients.

Les mécanismes exacts de survenue d'une atteinte cardiaque liée au SARS-Cov-2 restent mal connus. On a, d'un côté, évoqué la survenue d'une myocardite virale avec infiltrats inflammatoires ou nécrose myocytaire et, de l'autre, avancé l'existence de lésions par réponse systémique inflammatoire (fig. 2).

Cet article s'est basé sur les critères de définition d'une « myocardite suspectée », proposés par le groupe de travail concerné de l'ESC pour l'évaluation des études se rapportant aux lésions cardiaques par le SRAS, le MERS et d'autres infections à coronavirus, ainsi que des données émergentes sur le Covid-19.

La réponse systémique inflammatoire pourrait constituer un mécanisme alternatif ou additionnel pour expliquer la survenue des lésions myocardiques aiguës du Covid-19.

Les coronavirus ne sont pas considérés comme des virus à tropisme cardiaque préférentiel et les données sur l'atteinte cardiaque associée aux atteintes respiratoires des infections par les coronavirus sont rares.

Les critères de « myocardite suspectée » ont été remplis chez un patient infecté par un coronavirus OC43 (douleur thoracique, modifications électriques, épanchement péricardique). Chez un patient atteint de MERS qui présentait des douleurs thoraciques et une dyspnée, le diagnostic a été corroboré par des biomarqueurs cardiaques élevés, des modifications électriques et les données de l'imagerie (échocardiographie et IRM cardiaque). Ce patient a gardé une dysfonction VG à trois mois. Dans la littérature sur le SRAS, les auteurs n'ont identifié aucun cas de myocardite ni aucune preuve d'autre atteinte cardiaque majeure. Une autopsie réalisée chez un patient atteint du SRAS et qui s'est présenté avec une dysfonction VG ne retrouve pas de nécrose myocytaire ou d'infiltrats inflammatoires ; tandis que l'ARN du SRAS-CoV et des macrophages ont été mis en évidence dans 7 des 20 échantillons d'autopsie dans une autre étude.

– L'effet pathogène des deux virus responsables du SRAS (SRAS-CoV) et du Covid (SRAS-Cov-2), repose sur l'internalisation du virus par liaison à l'ACE2. Ce qui pourrait amener à penser que les patients qui ont des récepteurs de l'ACE2 en plus grand nombre présentent un risque accru d'infection et une réaction plus sévère à la maladie, y compris en termes d'événement rythmique. Dans la plupart des études sur le Covid-19, l'atteinte cardiaque a été définie par des paramètres biologiques (troponine et CPK-MB principalement). A cette date, peu d'études ont rapporté des données supplémentaires électriques ou d'imagerie nécessaires pour remplir les critères ESC. Deux cas de myocardite ont été rapportés, basés sur la présence d'une élévation des biomarqueurs, d'une dysfonction VG, d'un épanchement péricardique

avec coronaires angiographiquement saines. Les deux patients se sont améliorés sur le plan symptomatique avec le traitement de l'insuffisance cardiaque.

– Aucun substratum pathologique n'a été retrouvé chez un autre patient à l'autopsie, ce qui soulève des interrogations concernant l'hypothèse de ce mécanisme d'atteinte myocardique associée au Covid.

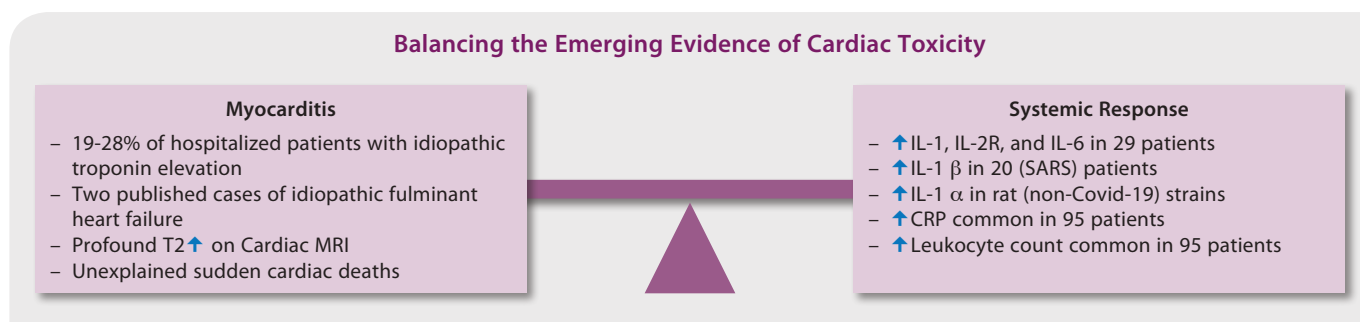
– Parallèlement, de plus en plus d'études soulignent la présence d'une importante réponse inflammatoire systémique après confirmation de l'infection par le SRAS-Cov-2.

Des présentations similaires ont été observées chez des patients cancéreux ayant présenté un syndrome de libération de cytokines (SLC) après initiation de nouveaux traitements immuno-modulateurs, pouvant même se manifester par une insuffisance cardiaque et des arythmies. Chez ces patients, des niveaux élevés de cytokines circulantes, dont l'IL-6, ont été observés. Chez les patients atteints d'un SLC sévère, l'augmentation de l'ACE2 et d'autres marqueurs comme l'interféron ont été reliés à des manifestations de toxicité organique. Une élévation des cytokines a été rapportée, de la même manière chez les patients Covid-19, ce qui a amené à tester l'efficacité potentielle du blocage de l'IL-6 pour le traitement. Une étude randomisée en phase III est en cours pour apprécier l'efficacité d'un antagoniste des récepteurs de l'IL-6, le tocilizumab, sur des patients atteints de Covid-19. Un communiqué de presse de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris en a annoncé les résultats préliminaires non encore publiés : le tocilizumab aurait montré une amélioration significative du critère principal (admission en réanimation et mortalité) chez les patients du Covid-19 dans un état grave.

Ces observations suggèrent que la libération de troponine pourrait être en grande partie provoquée par l'étendue de la réponse inflammatoire.

Figure 2

Données physiopathologiques actuelles sur l'atteinte cardiaque du Covid-19 d'après [1]



En résumé, la physiopathologie des manifestations cardiaques du Covid-19 n'est pas élucidée et peut être liée à une myocardite virale directe, une réponse inflammatoire, ou encore à des mécanismes indirects

comme l'hypoxie ou une cardiomyopathie de stress. Compte tenu des implications potentielles quant à la PEC des atteintes cardiovasculaires du Covid-19, d'autres études s'avèrent nécessaires.

Bibliographie

A partir d'un article sélectionné dans le « Journal of American Heart association » :

1. A. K. Gupta, H. Jneid, D. Addison, H. Ardehali, A. K. Boehme, S. Borgaonkar *et al.*, « Current perspectives on Coronavirus 2019 (Covid-19) and cardiovascular disease ». A white paper by the JAHA editors. Article accepté, mis en ligne le 30/04/2020. Doi: 10.xxxx/jah3.5167. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.120.017013>

2. Alida L.P. Caforio, « Cardiac complications in Covid-19: myocarditis », <https://www.escardio.org/Education/Covid-19-and-Cardiology>

3. Alida L.P. Caforio, Sabine Pankuweit, Eloisa Arbustini, Cristina Basso, Juan Gimeno-Blanes, Stephan B. Felix, Michael Fu, Tiina Heliö, Stephane Heymans, Roland Jahns, Karin Klingel, Ales Linhart, Bernhard Maisch, William McKenna, Jens Mogensen, Yigal M. Pinto, Arsen Ristic, Heinz-Peter Schultheiss, Hubert Seggewiss, Luigi Tavazzi, Gaetano

Thiene, Ali Yilmaz, Philippe Charron, Perry M. Elliott, « Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases », *European Heart Journal*, vol. 34, Issue 33, 1 September 2013, Pages 2636-2648, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>

4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Published January 28, 2020. Accessed January 31, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

5. <https://www.aphp.fr/contenu/le-tocilizumab-ameliore-significativement-le-pronostic-des-patients-avec-pneumonie-covid>

Imagerie du Covid-19 en milieu cardiologique

Y. El Fakir*, N. Doghmi**

* Professeur de radiologie

** Professeur de cardiologie

Adresse de correspondance :

drelfakiryoussef@gmail.com

Centre de Radiologie Nakhil, 6,
Place Taha, Agdal, 10000 Rabat

Résumé

Bien que de nombreuses facettes de l'infection au Covid-19 demeurent énigmatiques, l'association entre lésions cardiaques et mortalité chez les patients Covid-19 de même que la gravité des lésions parenchymateuses pulmonaires observées chez les patients cardiaques sont des faits avérés.

L'objectif de ce travail est de décrire les lésions pulmonaires observées lors des infections par le Covid-19 et de mettre le point sur les particularités lésionnelles chez les patients présentant des cardiopathies.

Mots-clés : scanner, Covid-19, atteintes pulmonaires, cardiopathies.

Abstract

Although many facets of Covid19 infection remain enigmatic, the association between heart damage and mortality in Covid-19 patients as well as the severity of lung parenchymal damage seen in heart patients is well known.

The objective of this work is to describe the pulmonary lesions observed during Covid-19 infections and to focus on particular lesions in patients with heart disease.

Keywords: scanner, Covid-19, Lung damage, heart disease.

Depuis l'apparition du premier cas du Covid-19 dans l'État de Wuhan en Chine centrale, nous assistons à une propagation du virus à l'échelle planétaire et à une profusion de publications scientifiques.

Si les premières références étaient exclusivement chinoises, la littérature internationale s'est très vite enrichie par les expériences européennes, américaines mais aussi nationales.

Il est important de préciser qu'à l'heure où nous rédigeons cet article, de nombreuses facettes de l'infection par le Covid-19 demeurent énigmatiques. Nos certitudes actuelles seraient probablement obsolètes demain. Il convient de mettre à jour nos connaissances en fonction des nouveaux acquis diagnostiques et thérapeutiques de l'infection au Covid-19.

A l'instar de toutes les activités de soins en période de pandémie, les médecins radiologues, leur manipulateurs

et l'ensemble de leurs staffs devraient respecter scrupuleusement les règles et les moyens de protection individuels et collectifs. Ils doivent gérer avec rigueur l'accueil et la circulation des patients dans l'enceinte des services de radiologie.

Dans le contexte du Covid-19, quelle population de patients devrait bénéficier d'un bilan radiologique ?

L'imagerie médicale se trouve au premier plan de la prise en charge des patients Covid-19, grâce à la très grande sensibilité du scanner dans le diagnostic précoce des lésions pulmonaires compte tenu de sa grande valeur prédictive positive, avoisinant 97% versus 60 à 70% pour RT-PCR [1].

Toutefois, en dépit de cette grande sensibilité diagnostique, il convient de respecter les indications et les orientations de la plupart des sociétés savantes [2] [3] [4]:

- **Chez les patients sans comorbidités et asymptomatiques**, même ceux testés positifs au Covid-19, aucune imagerie ne sera réalisée. En effet, il n'y a pas actuellement d'indication à réaliser une TDM thoracique à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans comorbidités.
- **Chez les patients testés positifs, présentant des signes cliniques de gravité** ou s'aggravant secondairement, il convient de réaliser un scanner thoracique, sans injection de produit de contraste.
- **Pour les patients de réanimation s'aggravant**, un scanner avec injection de produit de contraste pourra être réalisé pour exclure une complication thromboembolique, en plus de l'appréciation de l'extension de la pneumopathie et de la recherche de l'apparition d'un pneumothorax sous ventilation.

Quelle technique d'imagerie est la plus adaptée pour le bilan des infections par le Covid-19 ?

Compte tenu de la forte prévalence de la symptomatologie respiratoire au cours des infections par le Covid-19 et grâce à sa bonne valeur prédictive positive (65 %) et sa très bonne valeur prédictive négative (83 %), **le scanner thoracique constitue l'examen le mieux adapté pour le bilan des lésions pulmonaires dues au Covid-19** [1, 2, 3].

Qu'en est-il des autres techniques d'imagerie thoracique ?

La radiographie standard. Par sa faible sensibilité et sa faible spécificité, la radiographie thoracique n'a aucune place dans le diagnostic précoce. Elle sera réalisée chez les patients de réanimation non transportables ou pour la recherche d'autres diagnostics différentiels (pneumothorax, œdème pulmonaire ou pneumonie). Toutefois, devant une symptomatologie évocatrice d'un OAP chez un patient cardiaque, la radiographie pulmonaire demeure l'examen radiologique de première intention.

L'échographie thoracique. Il s'agit d'un examen opératoire dépendant, nécessitant une courbe d'apprentissage non négligeable et surtout un contact prolongé avec le patient ce qui augmente le risque de contamination pour l'opérateur.

Cette exploration ne permet pas de faire la différence entre une pneumopathie virale ou bactérienne ou un œdème interstitiel d'origine cardiogénique. Sa pratique doit être limitée aux unités de soins intensifs et de réanimation pour les patients non transportables à la recherche de :

- complications de ventilation (pneumothorax) et pour l'évaluation des épanchements pleuraux ;
- surcharge interstitielle ou alvéolaire dans le cadre d'un œdème pulmonaire, se traduisant par des lignes verticales hyper-échogènes synchrones de la respiration, appelées ligne B ou comète, partant de la ligne pleurale et atteignant le bas de l'image sans interruption.

Quelles sont les anomalies retrouvées au scanner thoracique au cours de l'infection par le Covid-19 ? Sont-elles spécifiques ?

Le scanner peut être normal à la phase précoce, durant les trois premiers jours.

Réalisé sans injection de produit de contraste en acquisition spiralée, il permet de redresser le diagnostic chez 33 % des patients avec RT-PCR négative [5, 6, 7].

Les lésions le plus fréquemment retrouvées, dites « **Compatibles Covid** » sont (figure 1) :

- les lésions en verre dépoli (fig. 1a et 1b), en plages, bilatérales présentant une répartition périphérique et plutôt basale ;
- l'aspect d'épaississement en « pavé » ou Crazy paving (fig. 1c) ;
- les plages de condensations, aspect de halo inversé ;
- les lignes sous pleurales (fig. 1d).

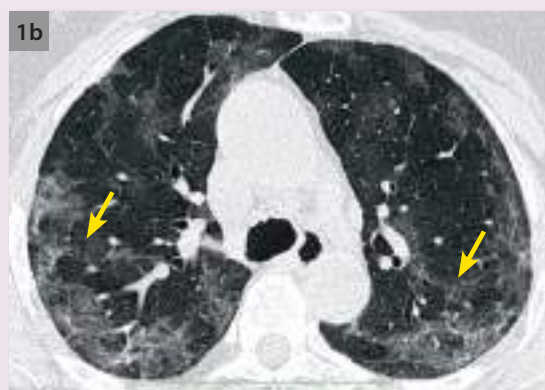
Certains signes sont inhabituels, dits « **pas compatibles Covid** » :

- l'épanchement pleural (1e), sécrétions endobronchiques ;
- les micronodules centro-lobulaires ;
- les excavations, la condensation systématisée ;
- les adénopathies médiastinales.

Figure 1



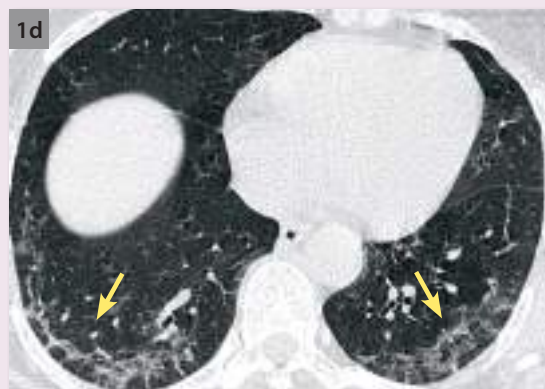
M. M., 42 ans



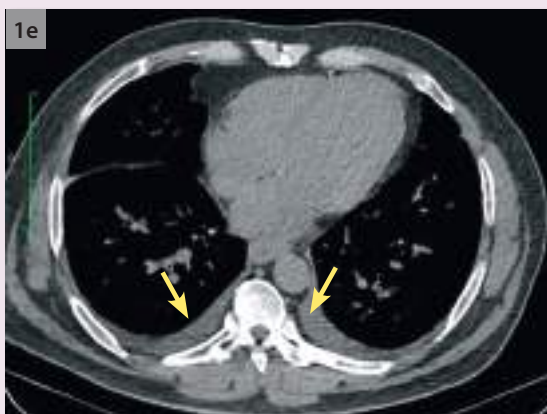
M^{me} F., 74 ans



M. A., 65 ans



M^{me} S., 71 ans



Épanchement pleural bilatéral de faible abondance au décours d'une insuffisance cardiaque chez un patient de 67 ans.

Afin de donner une orientation concernant le degré de suspicion Covid-19, le médecin radiologue doit utiliser un lexique CORADS: Covid Raw data system, tel que détaillé dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Dès que le diagnostic est évoqué, il convient d'estimer l'étendue lésionnelle dans un but pronostic et évolutif. L'évolution des lésions peut se faire vers la régression spontanée avec nettoyage radiologique ou

vers l'extension des lésions vers un SDRA avec poumon blanc.

On définit 4 degrés en fonction de l'étendue des lésions parenchymateuses Covid compatibles (fig. 2):

- absent-minime: < 10% du parenchyme pulmonaire;
- modéré: 10-25% du parenchyme pulmonaire;
- étendu: 25-50% du parenchyme pulmonaire;
- sévère: > 50% du parenchyme pulmonaire;
- critique: > 75% du parenchyme pulmonaire.

Tableau 1
CORADS / Degré de suspicion d'une infection pulmonaire au Covid-19

CORADS 1	Non	TDM normale ou lésions non infectieuses (sarcoïdose, fibrose, tumeur...)
CORADS 2	Faible	Anomalie en rapport avec d'autres infections (bronchiolite, aspect en bourgeon d'arbre...)
CORADS 3	Indéterminé	Signes en faveur d'une infection, mais pas très évocateur du Covid-19 : verre dépoli focal, bronchopneumonie, pneumonie lobaire, embole septique...)
CORADS 4	Élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Verre dépoli unilatéral, Crazy paving unilatéral. • Condensations multiples sans lésion typique associée.
CORADS 5	Très élevé	Aspect typique : <ul style="list-style-type: none"> • atteinte périphérique, bilatérale et basale ; • verre dépoli et Crazy paving : atteinte multifocale ; • verre dépoli et condensations multifocales ; • signe du halo inversé : dilatation vasculaire.
CORADS 6	PCR +	

Radiology Assistant-Covid-19-Corads-Classification
Société française de radiologie (SFR) : E-Bulletin Rsn Expert Consensus : Str And Acr 03/24/2020.

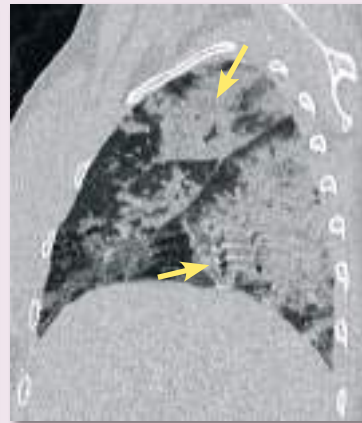
Figure 2
Étendue des lésions



Lésions minimales, non visualisées à la radiographie thoracique (Homme 42 ans – Scanner thoracique et radiographie pulmonaire)



Lésions étendues
(Homme 53 ans – Scanner thoracique)

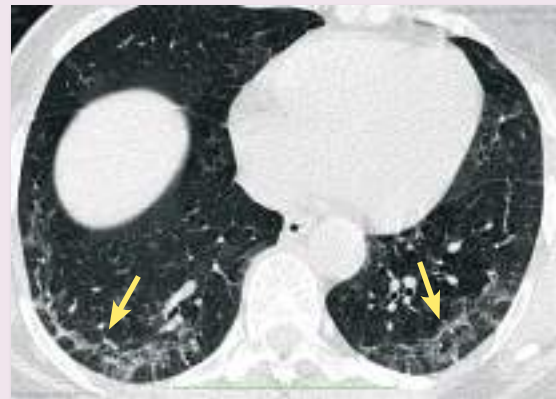
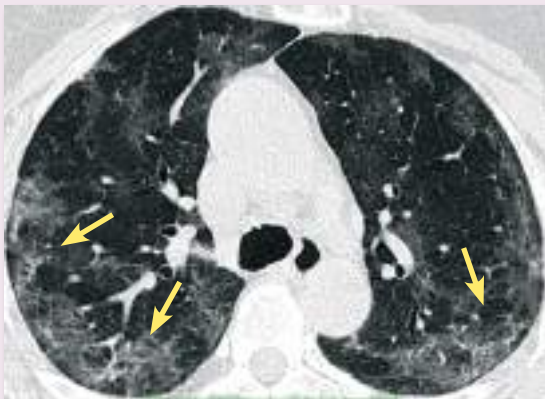
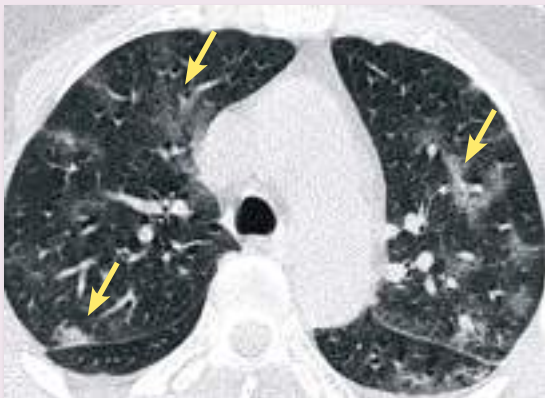


*Lésions sévères
(Femme de 73 ans –
Scanner thoracique
axiale et sagittale)*

Parallèlement, on distingue au cours de **l'évolution de l'atteinte pulmonaire** 4 stades scanographiques (fig. 3) [13, 14]:

1. stade précoce (jusqu'aux 4 premiers jours): opacités en verre dépoli;
2. stade intermédiaire (5-8 j): extension des plages de verre dépoli, confluence, organisation de condensations et apparition d'opacités linéaires;
3. stade tardif (8-13 j): diminution des plages en verre dépoli au profit des condensations et des opacités linéaires;
4. stade tardif (au-delà de 14 j): régression progressive des anomalies.

Figure 3



Certains articles [16] ont souligné l'intérêt de l'intelligence artificielle, grâce au deep learning, dans l'établissement du diagnostic et du suivi des lésions parenchymateuses pulmonaires au cours du Covid-19 (fig. 4 et 5).

Y a-t-il des particularités lésionnelles du Covid-19 chez les patients cardiaques [11] [12] [13] [14] ?

Dans une récente analyse des données chinoises, il a été constaté que les patients atteints d'affections chroniques présentaient un risque plus élevé de Covid-19 que la

population générale et que les formes observées étaient statistiquement plus sévères.

L'association entre les lésions cardiaques et la mortalité chez les patients Covid-19 y était statistiquement significative, couplée avec un risque élevé et inattendu de mortalité au cours de leur hospitalisation. La mortalité serait due d'une à une double atteinte: respiratoire et cardiaque.

Bien que la sémiologie lésionnelle observée au scanner thoracique au cours des infections au Covid-19 chez les patients cardiaques ne présente pas de spécificité et demeure superposable à celle rencontrée chez la population générale, il convient de relever quelques particularités.

Figure 4

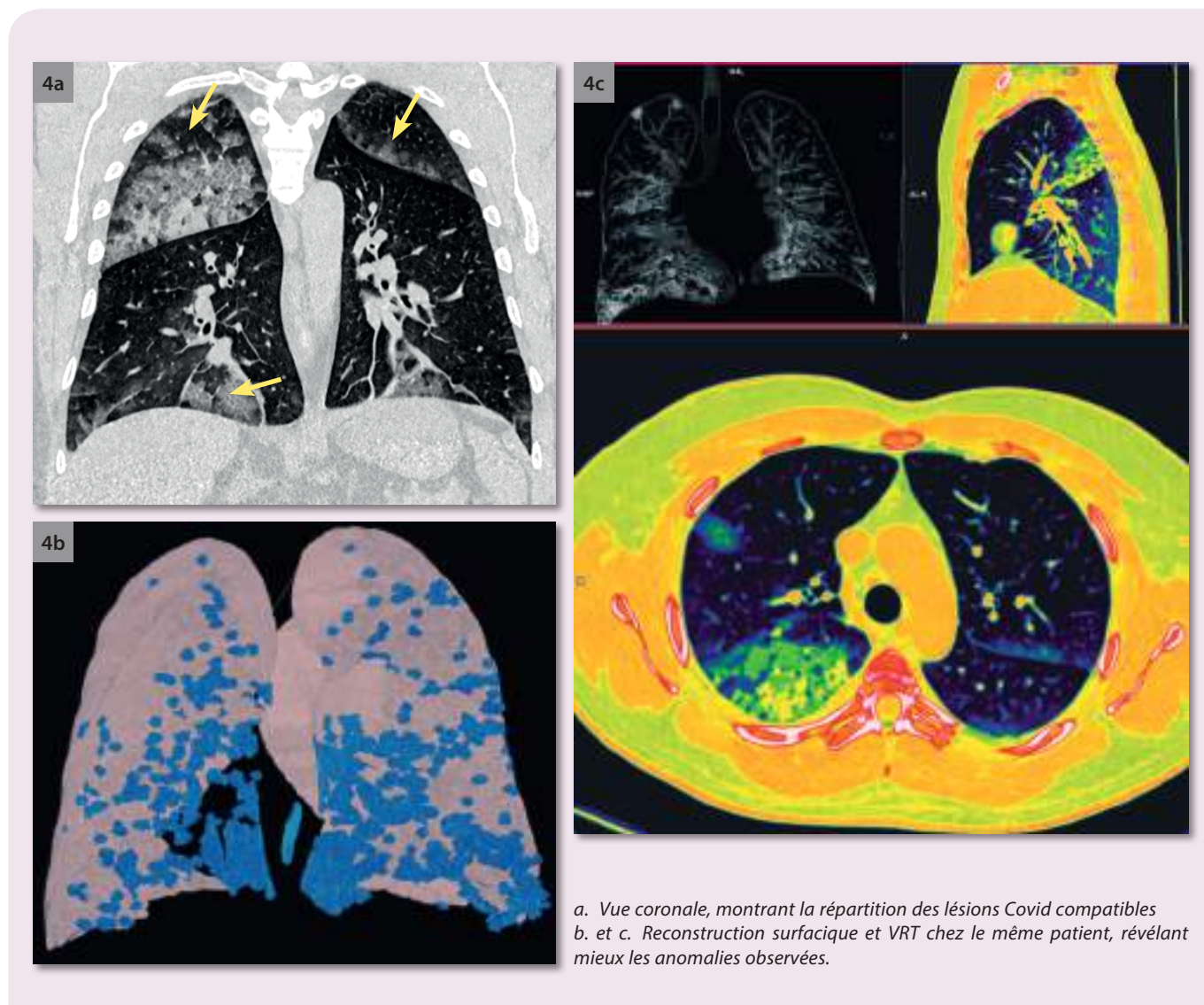
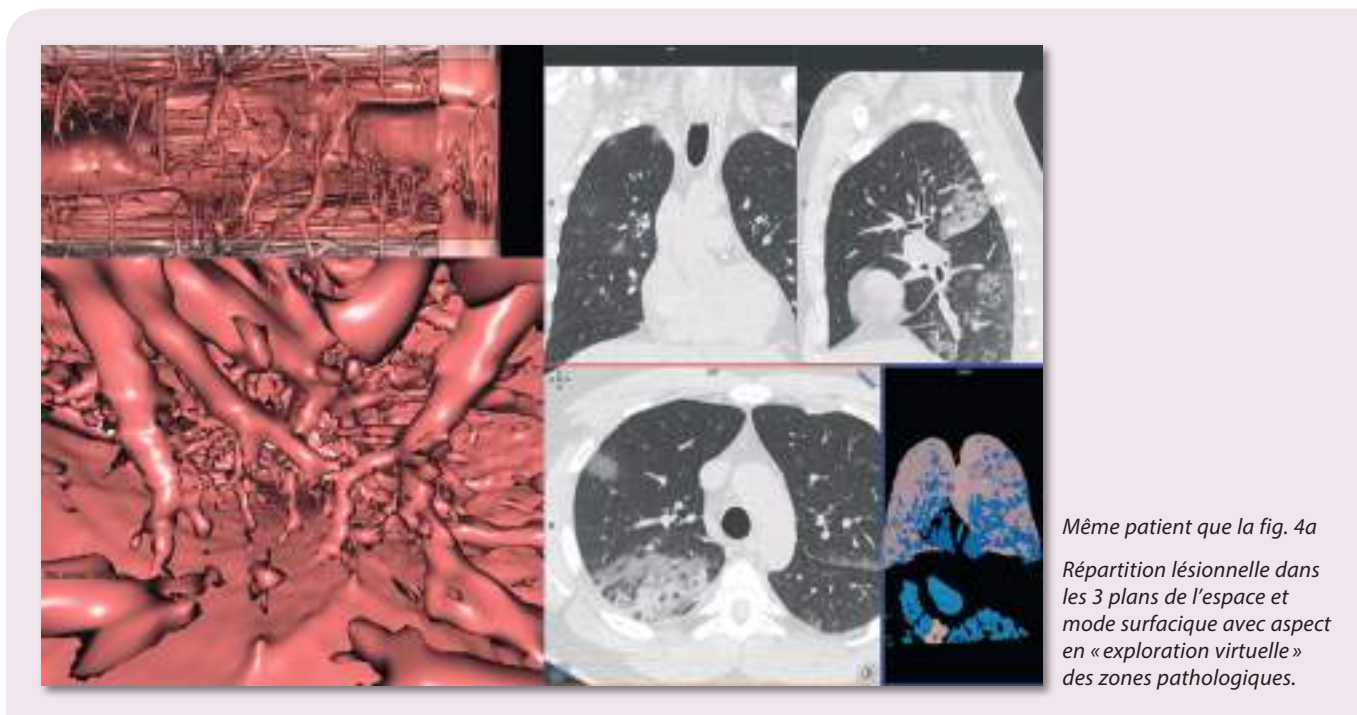
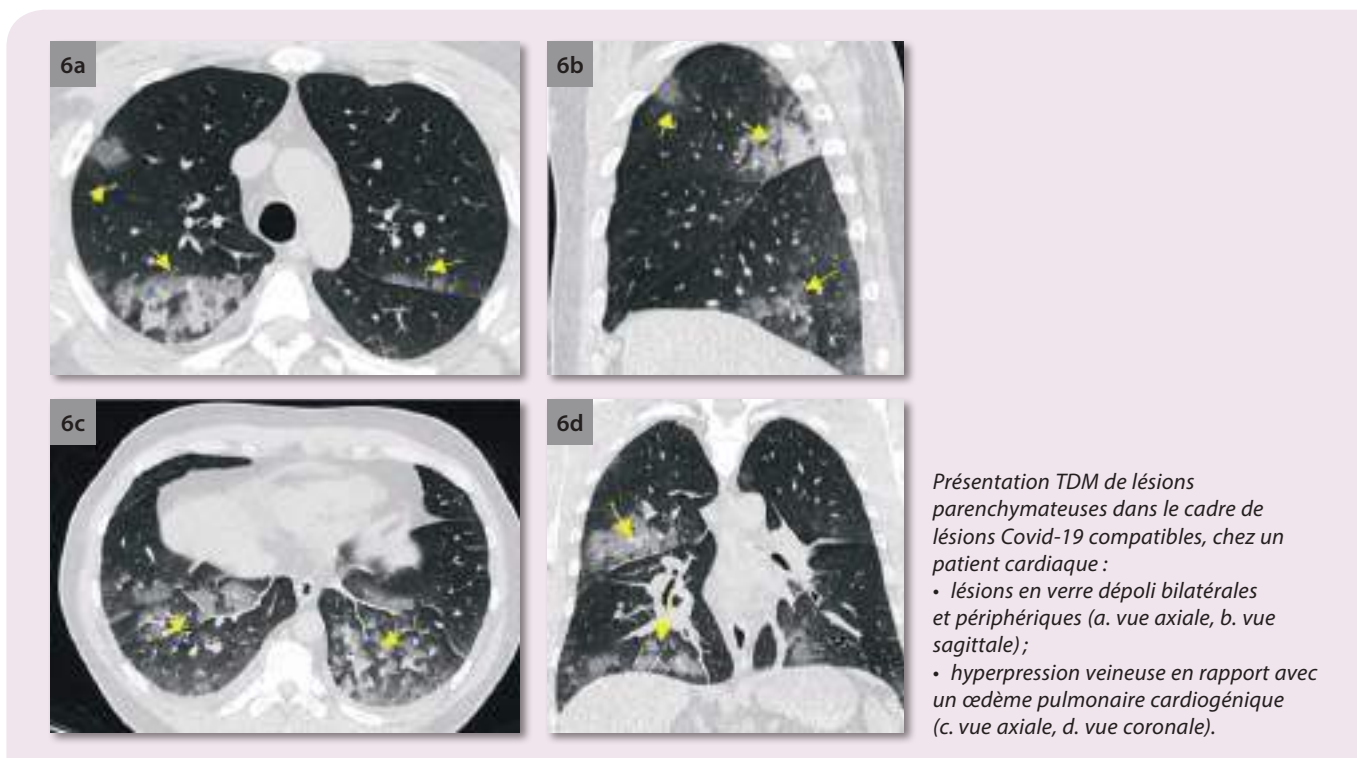


Figure 5



1. Les lésions parenchymateuses pulmonaires observées chez les patients cardiaques étaient d'emblée bilatérales, plus précoces et plus étendues que chez la population générale (fig. 6).

Figure 6



2. Outre les lésions « Covid-19 compatibles », il convient de garder à l'esprit les anomalies propres aux patients cardiaques en dehors de toute période de pandémie.

2.a. L'existence de lésions en verre dépoli centrale, en aile de papillon au scanner ou à la radiographie thoracique chez un patient cardiaque devrait faire éliminer en premier un OAP (fig. 7).

2.b. Le tropisme vasculaire et le caractère emboligène du Covid-19 ont été largement documentés chez les patients Covid+. Ceci est plus vrai chez les patients cardiaques qui présentent, en dehors de toute infection, un risque d'épisode thrombo-embolique plus important que la population générale.

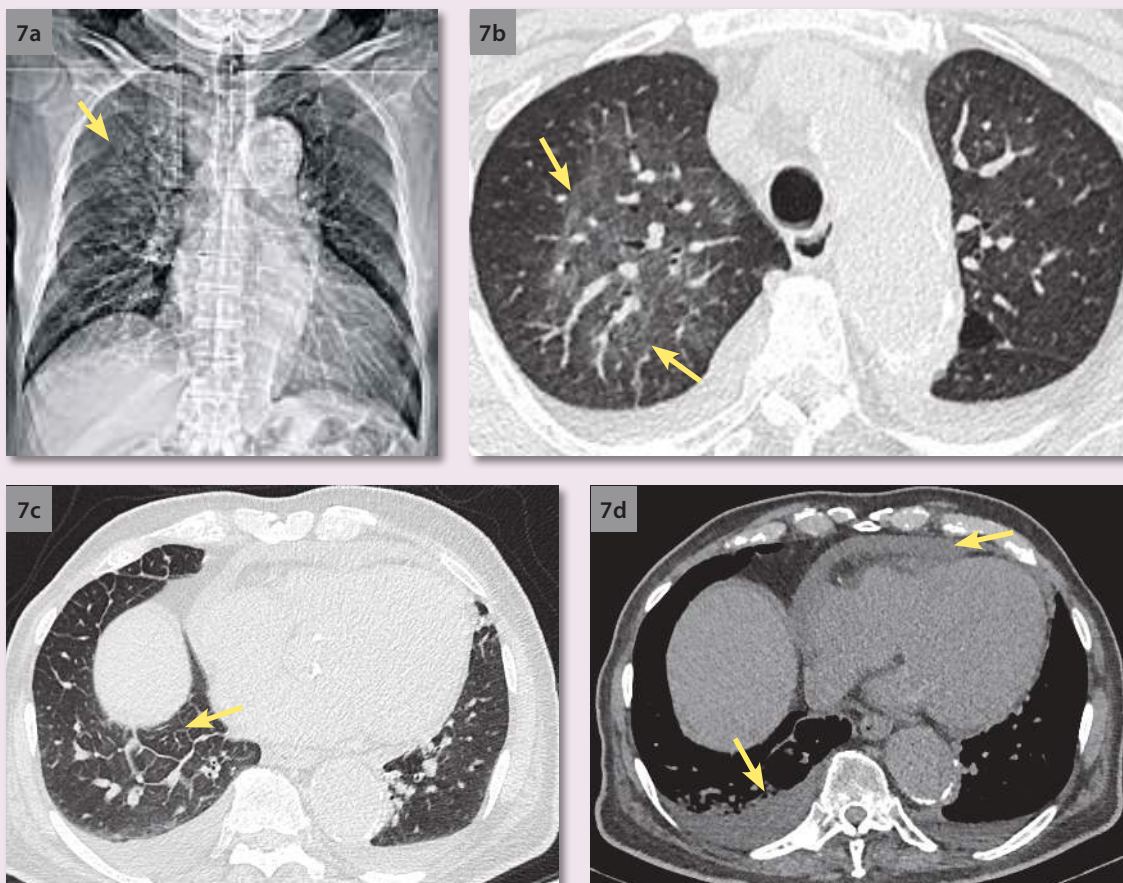
Le recours à l'injection de produit de contraste en technique d'angioscanner thoracique trouve son indication chez :

- les patients symptomatiques sans anomalies significatives au scanner ;
- les patients symptomatiques avec anomalie au scanner qui ne répondent pas au traitement ou qui s'aggravent brutalement (fig. 8).

2.c. Les patients atteints du Covid-19 peuvent aussi développer des complications cardio-vasculaires telles les myocardites et les dysfonctions ventriculaires.

Plusieurs cas de myocardite ont été rapportés par la littérature avec parfois des formes fulminantes [15] [16].

Figure 7



M. P., 83 ans, présentant une dyspnée

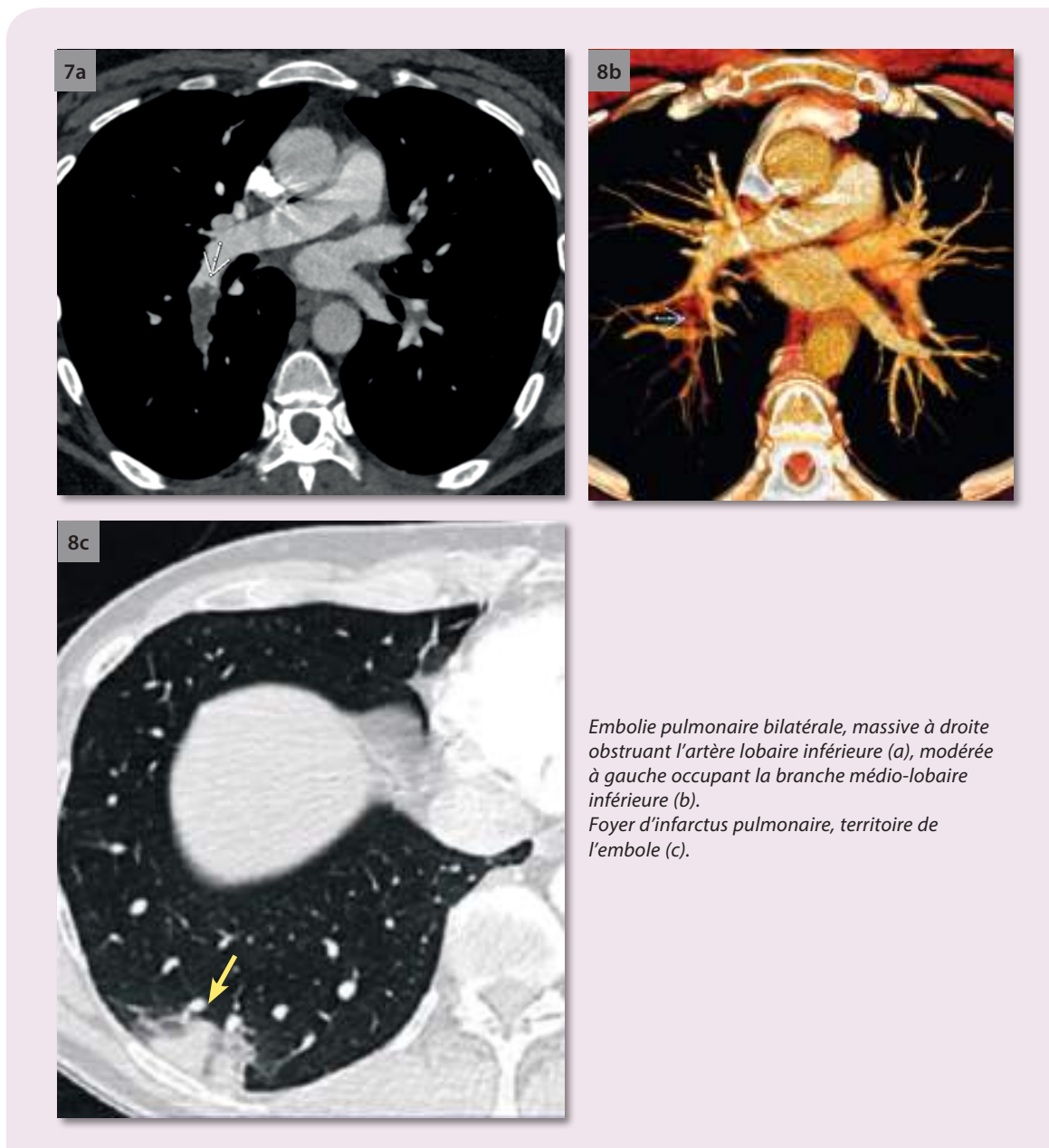
a. Radiographie thoracique

b. et c. Scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse

d. Scanner thoracique en fenêtre médiastinale

Aspect de OAP à la radiographie thoracique et au scanner : l'aspect en verre dépoli est plutôt central et s'accompagne d'une congestion veineuse basale et d'un épanchement pleural et péricardique.

Figure 8



La fréquence de l'atteinte cardiaque est retrouvée chez 7 à 23% des patients [17] [18]. Elle est corrélée à une augmentation de la mortalité [21]. En effet, des études ont montré que 23% des patients dans un état critique développent une atteinte cardiaque et que 33% développent une cardiomyopathie [22].

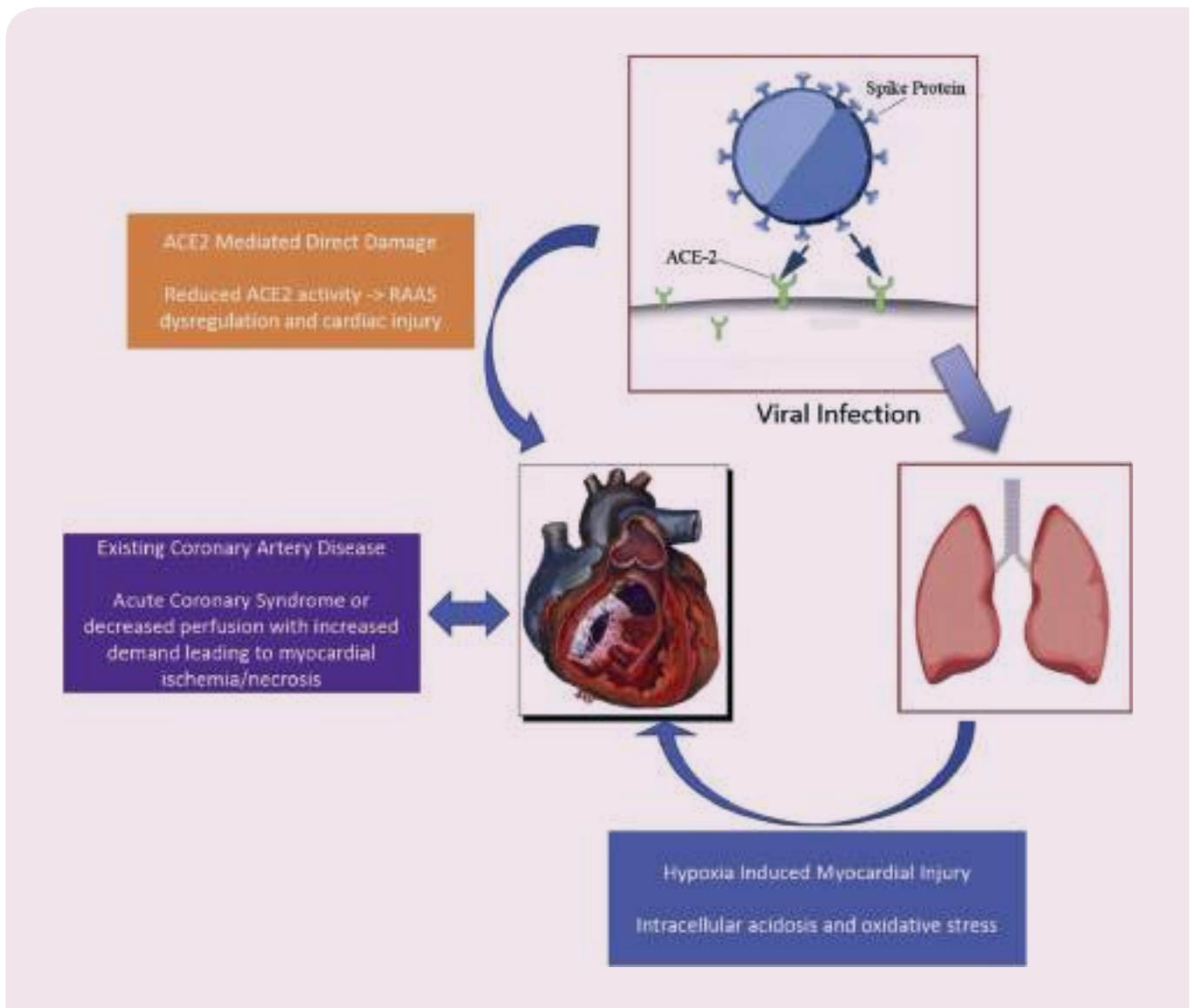
Plusieurs mécanismes sont impliqués dans l'atteinte myocardique. Soit par atteinte directe du virus, par des phénomènes inflammatoires sous l'action des cytokines ou dans les suites d'une hypoxémie sévère (figure 9).

L'atteinte myocardique se traduit par une élévation des enzymes cardiaques et des marqueurs de l'inflammation comme la CRP, interleukine 6 et l'interféron suite à l'orage inflammatoire et la libération des cytokines.

Les tableaux cliniques sont variables, passant par les syndromes coronariens aigus, la myocardite, la cardiomyopathie du stress, les troubles conductifs et les tachyarythmies, mais également par une atteinte de la structure myocardique qui peut être responsable de la dysfonction ventriculaire.

Figure 9

Mécanisme d'atteinte cardiaque au cours de l'infection par le Covid-19



En cas de suspicion de myocardite secondaire au Covid-19, l'existence d'une élévation de la troponine avec une dysfonction myocardique ou arythmie sévère non expliquée par une autre technique d'imagerie peut justifier une réalisation d'une IRM cardiaque. Elle doit être envisagée lorsque l'état du patient est stable et que ses données peuvent avoir des implications thérapeutiques [25] [26].

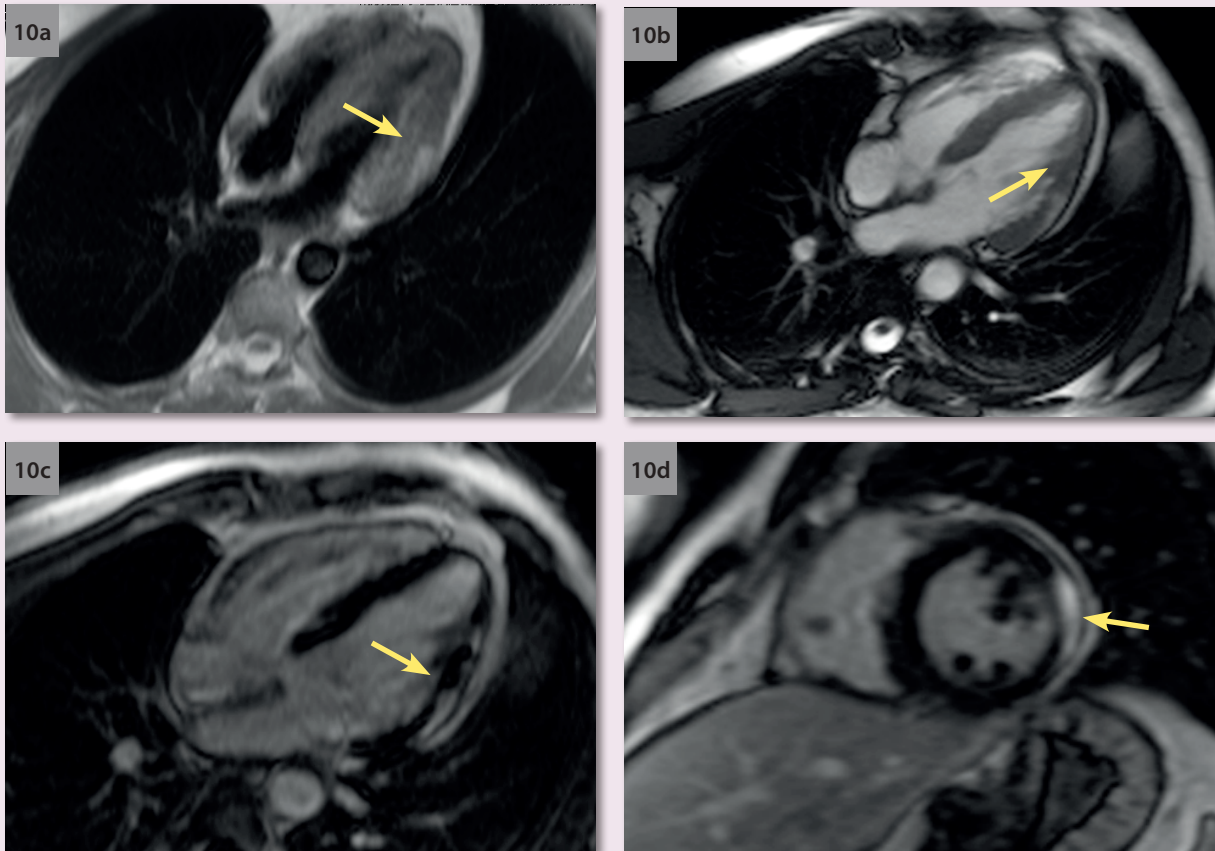
La myocardite virale se présente habituellement sous la forme de syndrome coronarien aigu avec élévation de la troponine et des coronaires normales à l'angiographie. Grâce aux progrès de l'imagerie, on a pu établir une

sémiologie de la myocardite qui répond aux critères du Lac Louise [23] qui sont regroupés en 3 signes :

- hypersignal sur les séquences sang noir T2 STIR;
- hyperhémie ou rehaussement précoce sur les séquence T1 juste après injection de gadolinium;
- hypersignal sur les séquence tardives d'inversion récupération (2D/3D ou PSIR) (figure 10).

De nouvelles techniques d'imagerie permettent d'affiner le diagnostic de la myocardite grâce à l'avènement des techniques de T2 et T1 mapping qui sont utilisées en cas de myocardite aiguë [24].

Figure 10



a. Coupe 4 cavités en séquence T2 montrant un hypersignal de la paroi antéro-latérale du ventricule gauche chez un patient de 43 ans qui a présenté un syndrome coronarien aigu à coronaires normales avec des troponines élevées.
b. Hyperhémie de la paroi libre du ventricule gauche ou image de rehaussement précoce juste après injection de gadolinium.
c. Coupe 4 cavités en séquence de rehaussement tardif 10 minutes après injection de gadolinium montrant une prise de contraste intramyocardique au niveau de la paroi antéro-latérale du ventricule gauche.
d. Coupe petit axe en séquence de rehaussement tardif 10 minutes après injection de gadolinium montrant une prise de contraste intramyocardique au niveau de la paroi antéro-latérale du ventricule gauche.

A retenir

- Le scanner thoracique est l'examen de choix pour le diagnostic, le bilan lésionnel et le suivi des lésions pulmonaires dues à l'infection par le Covid-19.
- La relative fréquence des phénomènes thrombo-emboliques devrait faire pratiquer des angioscanners thoraciques à la recherche d'embolies pulmonaires.
- L'IRM est un d'un grand apport pour le diagnostic des atteintes myocardiques.

Bibliographie

1. Xie X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu, «Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing», *J. Radiology*, 2020 Feb 12: 200343.
2. «Les recommandations de la Société française de radiologie dans un contexte de Covid-19 pour la Société d'imagerie thoracique – SIT», site de SFR, 13 mars 2020.
3. <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/Recommandations-dexperts-Covid-19-10-Mars-2020.pdf>
4. D. Rubin G. *et al.*, «The Role of Chest Imaging in Patient Management during the Covid-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society», *Radiology*, in press.
5. Bernheim A. *et al.*, «Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (Covid-19): Relationship to Duration of Infection», *Radiology*, Feb 20, 2020.
6. Tao Ai *et al.* «Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) in China: A Report of 1014 Cases», *Radiology*, Feb 26 2020. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.
7. Harold Litt *et al.*, «Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting; Chest CT Findings Related to Covid-19. Endorsed by the Society of Thoracic, *Radiology*, the American College of Radiology, and RSNA, Cardiothoracic Imaging, *Radiology*, in press.
8. Yuhui Wang *et al.*, «Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with Covid-19 Pneumonia: AA Longitudinal Study», *Radiology*, in press.
9. Mining Xia *et al.*, «Serial Quantitative Chest CT Assessment of COVID-19: Deep-Learning Approach, *Cardiothoracic Imaging*», *Radiology*, in press.
10. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X., «Covid-19 and the cardiovascular system», *Nature Reviews Cardiology*, 2020.
11. Bernheim A. *et al.*, «Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (Covid-19): Relationship to Duration of Infection», *RSNA Radiology*, mis en ligne le 2 février 2020.
12. Zhou F., Yu T., Du R. *et al.*, «Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study», *The Lancet* 2020.
13. Shaobo Shi, MD; Mu Qin, MD; Bo Shen, MD; Yuli Cai, MD; Tao Liu, MD; Fan Yang, MD; Wei Gong, MMSc; Xu Liu, MD, PhD; Jinjun Liang, MD, PhD; Qinyan Zhao, MD, PhD; He Huang, MD, PhD; Bo Yang, MD, PhD; Congxin Huang, MD, PhD, «Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With Covid-19 in Wuhan, China», *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.0950. Published online March 25, 2020.
14. Fei Zhou, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, «Bin Cao Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study», *The Lancet* 2020; 395: 1054-62.
15. M. Inciardi R., MD; Lupi L., MD; Zacccone G., MD; Italia L., MD; Raffo M., MD; Tomasoni D., MD; Dario S. Cani, MD; Cerini M., MD; Farina D., MD; Gavazzi E., MD; Maroldi R., MD; Adamo M., MD; Ammirati E., MD, PhD; Sinagra G., MD; Lombardi C.M., MD; Metra M., MD. Cardiac, «Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)», *JAMA Cardiology*, March 27, 2020.
16. Jia-Hui Zeng, Ying-Xia Liu, Jing Yuan, Fu-Xiang Wang, Wei-Bo Wu, Jin-Xiu Li4, Li-Fei Wang5 Hong Gao6, Yao Wang1, Chang-Feng Dong1, Yi-Jun Li1, Xiao-Juan Xie1, Cheng Feng1, Lei Liu2, «First case of Covid-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights», Springer-Verlag Gmb Germany, part of Springer Nature 2020.
17. Wang D. *et al.*, «Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China», *Jama* 323, 1061-1069 (2020).
18. Huang C. *et al.*, «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China», *The Lancet* 395, 497-506 (2020).
19. Shi S. *et al.*, «Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with Covid-19 in Wuhan, China», *Jama Cardiol* 5 (2020).
20. Yang X. *et al.*, «Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-Cov-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study», *The Lancet Respir Medicine* (2020) doi:10.1016/s2213-2600(20)30079-5.
21. Yang X., Yu Y., Xu J. *et al.*, «Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-Cov-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study», *The Lancet Respir. Med.* 2020; 2600: 1-7.
22. Wang D., Hu B., Hu C. *et al.*, «Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 323: 1061-1069.
23. Tan W., Aboulhosn J., «The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (Covid-19) with a focus on congenital heart disease», *Cardiology*, March 2020.
24. Friedrich M., Schtem U., Schulz-Menger J., Godtfred H., Alakija P., Cooper L.T., White J.A., Abdel-Aty H., Gutberlet M., Prasad S, Aletras A., Laissy J.P., Paterson I., Filipchuk N.G., Kumar A., Pauschinger M., Liu P., «For international consensus group on cardiovascular MR in myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White paper et *J Am Coll Cardiol*, 2009, April 28; 53 (17): 1475-1487.
25. Salemo M., Kramer C.M., «Advances in parametric mapping with CMR Imaging», *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013 Aug; 6(8):929-30.
26. Skulslad H., Cosyns B., Popescu BA., Galderisi M., Di Salvo G., Donal E., Petersen S., Gimelli A., Haugaa K.H., Muraru D., Almeida A.G., Schulz-Menger J., Dweck M.R., Pontone G., Eliff Sade L., Gerber B., Maurovich-Horvat P., Bharucha T., Cameli M., Magne J., Westwood M., Maurer G., Edvardsen T., «Covid-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel», *European Heart Journal, Cardiovascular Imaging* (2020) 0, 1-7.

Hypertension artérielle et infection au Covid-19

Données disponibles au 15 avril 2020

Z. Raissuni

Service de Cardiologie CHU de
Tanger-Tétouan Al Hoceima
Faculté de médecine et de
pharmacie de Tanger,
Université Abdelmalek Essaadi

Résumé

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, les personnes atteintes d'hypertension artérielle apparaissent parmi plus exposées aux complications graves de l'infection. À ce jour, rien ne prouve que les personnes souffrant d'hypertension soient les plus exposées aux complications graves du Covid-19. Par conséquent, les patients souffrant d'hypertension doivent poursuivre leur traitement habituel et doivent appliquer les mêmes règles que les sujets de la même catégorie d'âge et avec le même profil de risque.

Mots-clés : pandémie Covid-19, formes sévères, traitement.

Abstract

Since the beginning of the pandemic Covid-19, patients with high blood pressure have been among those most at risk for serious complications of the infection. Actually, there is no evidence that people with hypertension are at higher risk of serious complications from Covid-19. Therefore, patients with hypertension should continue their usual treatment and follow the same rules as subjects in the same age category and with the same risk profile.

Keywords: pandemic Covid 19, hypertension, severe forms, treatment.

Introduction

L'infection à SRAS-Cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), appelée Covid-19 (coronavirus disease 2019) a pris naissance en Chine en décembre 2019. Elle est à l'origine de pneumonies potentiellement mortelles [1]. L'infection est déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020. Le 15 avril 2020, l'OMS dénombre plus de 2 millions de cas confirmés de Covid-19 et 128 011 décès.

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, les personnes atteintes d'hypertension artérielle semblent plus exposées aux complications graves de l'infection [2]. En raison de l'interaction entre le SRAS-Cov-2 et l'ACE2, il a été suggéré que l'hypertension pourrait être impliquée dans la pathogenèse du Covid-19, soit en jouant un rôle direct en tant que prédicteur clinique préexistant de la gravité de la maladie, soit en contribuant à une détérioration tardive dans l'évolution de la maladie. Néanmoins, cette spéculation sur l'innocuité du

traitement par IEC ou ARA en relation avec le Covid-19 n'a pas de base scientifique solide ou de preuves à l'appui. D'un autre côté, il existe des études chez l'animal suggérant que ces médicaments pourraient être plutôt protecteurs contre les complications pulmonaires graves chez les patients infectés par le Covid-19 ; mais à ce jour, il n'y a pas de données chez l'homme [7].

L'objectif de cette revue est de caractériser l'impact du Covid-19 sur les patients hypertendus ainsi que les implications thérapeutiques de la maladie pour cette population.

Épidémiologie, morbidité et pronostic des patients hypertendus

Les infections virales respiratoires représentent une part très importante de la morbidité observée en pratique communautaire et hospitalière et demeurent la principale cause de mortalité d'origine infectieuse.



Fin 2019, une cohorte de patients présentant une pneumopathie d'étiologie inconnue déclarée à Wuhan en Chine annonce le début de la pandémie Covid-19 [1]. Le 15 avril 2020, plus de 2 millions de cas confirmés (dont 128 011 décès dans 152 pays) ont été répertoriés par l'Organisation mondiale de la santé. Les manifestations cliniques sont dominées par des symptômes respiratoires pouvant aller de la simple toux ou gêne laryngée jusqu'au SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu).

Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'étude des caractéristiques cliniques et épidémiologiques du Covid-19, et ils ont noté que des comorbidités spécifiques sont associées à un risque accru d'infection et à un risque d'aggravation et de mortalité. Parmi ces comorbidités, l'hypertension était en première ligne chez 30% des patients, suivie par le diabète (19 %) [3]. Une autre étude a montré que les comorbidités les plus fréquentes chez les patients atteints de Covid-19 associé au syndrome de détresse respiratoire aiguë étaient l'hypertension (27 %), le diabète (19 %) et les maladies cardiovasculaires (6 %) [4].

Dans une méta-analyse récente [5] portant sur 3 403 patients hospitalisés pour une infection au Covid-19, l'hypertension était le facteur de risque le plus fréquent. L'HTA a été retrouvée chez 16 % des cas infectés par le Covid-2, devant les maladies cardiovasculaires (12 %), le tabagisme (7 %), le diabète (7 %) et l'insuffisance rénale (0,8 %) [6].

Le pronostic des patients hypertendus atteints du Covid-19 paraît sombre. Une étude rétrospective menée en Italie, portant sur 1 591 patients Covid positifs admis en réanimation entre le 20 février et le 18 mars 2020, compare les patients hypertendus aux patients non hypertendus [6]. Les sujets hypertendus étaient significativement plus âgés, ils avaient besoin de PEEP élevées et présentaient un rapport PaO₂/FiO₂ bas [6].

Cette étude a également mis en évidence un taux de mortalité plus élevé dans le groupe des hypertendus (38 % contre 21 % dans le groupe non hypertendu), ainsi qu'un plus faible taux de sortie de réanimation (16 % contre 24 % dans le groupe non hypertendu) [6].

Tableau 1
Pourcentages des patients hypertendus selon la gravité clinique

Etude	Pays	Taille de l'échantillon	Résultats	Patients graves			Patients non graves		
				N (%)	Age (ans)	HTA (%)	N (%)	Age (ans)	HTA (%)
Chen C. <i>et al.</i> 2020	Chine	150	Détresse/insuffisance respiratoires	24 (16)	68,5 (13,6%)	14 (58,3)	126 (84)	51,1 (15,6%)	35 (27,8)
Guan W. <i>et al.</i> 2020	Chine	1 099	Admission en USI, DMV, décès	173 (15,7)	52 (40-65)	41 (23,7)	926 (84,3)	45 (34-57)	124 (13,4)
Huang C. <i>et al.</i> 2020	Chine	41	Soins en USI	13 (31,7)	49 (41-61)	2 (15,4)	28 (68,3)	49 (41-58)	4 (14,3)
Liu W. <i>et al.</i> 2020	Chine	78	Admission en USI, DMV, décès	11 (14,1)	66 (51-70)	2 (18,2)	67 (86)	37 (32-41)	6 (9)
Ruan Q. <i>et al.</i> 2020	Chine	150	Décès	68 (45,3)	67 (15-81)	29 (42,6)	82 (54,6)	50 (44-81)	23 (28)
Qin C. <i>et al.</i> 2020	Chine	452	Détresse/insuffisance respiratoires	286 (63,3)	61 (51-69)	105 (36,7)	166 (36,7)	53 (41-62)	30 (18,1)
Wan S. <i>et al.</i>	Chine	135	Détresse/insuffisance respiratoires	40 (29,6)	56 (52-73)	4 (10)	95 (70,4)	44 (33-49)	9 (9,5)
Wang D. <i>et al.</i> 2020	Chine	138	Variables cliniques, DMV, décès	36 (26,1)	66 (57-78)	21 (58,3)	102 (74)	51 (37-62)	22 (21,6)
Wang Z. <i>et al.</i> 2020	Chine	69	Spo ₂ < 90 %	14 (20,3)	70,5 (62-77)	5 (35,7)	55 (79,7)	37 (32-51)	4 (7,3)
Wu C. <i>et al.</i> 2020	Chine	201	SDRA	84 (41,8)	58,5 (50-69)	23 (27,4)	117 (58,2)	48 (40-54)	16 (13,7)
Xiang T. <i>et al.</i> 2020	Chine	49	Détresse/insuffisance respiratoires	9 (18,4)	53 (14)	4 (44,4)	40 (81,6)	40,6 (14,3)	2 (5)
Zhang J. <i>et al.</i> 2020	Chine	140	Détresse/insuffisance respiratoires	58 (41,4)	64 (25-87)	22 (37,9)	82 (58,6)	52 (26-78)	20 (24,4)
Zhou F. <i>et al.</i> 2020	Chine	140	Décès	54 (28,3)	69 (63-76)	26 (48,1)	137 (71,7)	52 (45-58)	32 (23,4)

Tableau 2
Évolution des patients Covid+ selon la présence ou non d'hypertension artérielle

Tous les patients	1 581	%
• Décédés en USI	405	26
• Sortis de réanimation	256	16
• Toujours en réanimation à la date du 25/3/2020	920	58
Patients hypertendus	509	
• Décédés en USI	195	38
• Sortis de réanimation	84	16
• Toujours en réanimation à la date du 25/3/2020	230	58
Patients non hypertendus	526	
• Décédés en USI	114	22
• Sortis de réanimation	128	24
• Toujours en réanimation à la date du 25/3/2020	284	54

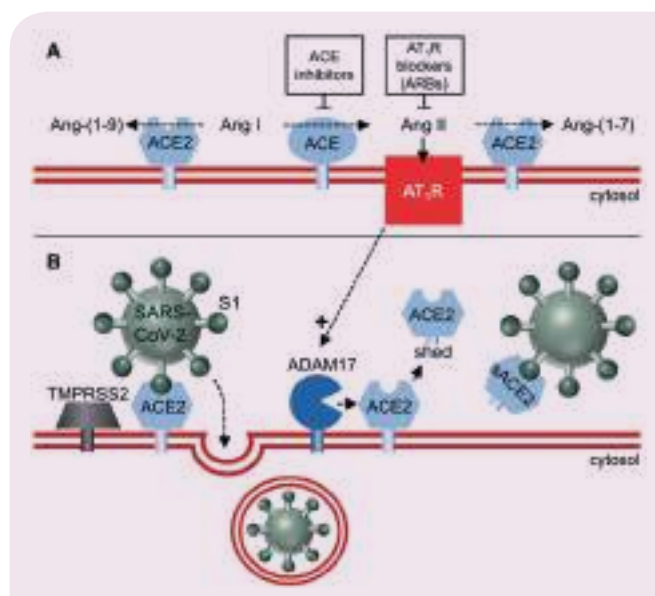
Une autre méta-analyse publiée récemment a montré que les patients hypertendus ont un risque significativement accru de près de 2,5 fois de contracter l'infection par le SRAS-Cov-2 ainsi qu'à un risque de mortalité significativement plus élevé par le Covid-19 [7].

Implications thérapeutiques

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, protéine membranaire intégrale de type I qui sert de nombreuses 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-Cov-2 [8]. Assez rapidement a été soulevée l'hypothèse physiopathologique que le lien entre pathologies cardiovasculaires et Covid-19 puisse provenir de la prescription fréquente de bloqueurs du SRA chez ces patients.

Ainsi l'utilisation des bloqueurs du système rénine angiotensine a fait l'objet de plusieurs controverses. D'une part, l'administration de certains antihypertenseurs, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA2), peut être associée à une expression accrue de l'ECA2 à la surface des cellules, ce qui fournit au SRAS-Cov-2 un plus grand nombre de « ancrages » pour infecter les cellules et un risque plus élevé de développer des complications locales (SDRA) ou systémiques (SIRS/ défaillance multi-

viscérale) [7]. D'autre part, l'angiotensine II régule positivement l'expression des cytokines inflammatoires par l'activation de l'AT1R. Un orage cytokinique a été décrit dans les formes graves du Covid-19. Ainsi, il a été suggéré qu'il est bénéfique pour les patients Covid-19 d'utiliser des IEC/ARA2 pour inhiber le SRA [9]. Dans une étude réalisée à Shenzhen, portant sur 42 patients Covid-19 suivis pour HTA, répartis en 2 groupes (groupe IEC/ARA2 et groupe non IEC/ARA2, on a constaté que le traitement par IEC/ARA2 atténuait la réponse inflammatoire, potentiellement par l'inhibition des niveaux d'IL-6 [7], ce qui est cohérent avec les résultats selon lesquels le traitement par IEC et ARA2 soulageait les lésions pulmonaires induites dans la polyarthrite rhumatoïde [10]. Pour les patients suivis pour une insuffisance cardiaque chronique, le traitement par IEC était associé à une diminution du ratio de cytokines Th1/Th2 et de la production de cytokines inflammatoires. Cette étude suggère également que le traitement par IEC/ARA2 ait eu un effet bénéfique sur le système immunitaire en évitant la déplétion des lymphocytes T périphériques [11].



L'ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2) est une carboxypeptidase qui convertit l'Ang II (angiotensine II) en Ang-(1-7) et l'Ang I en Ang-(1-9) (A) mais n'est pas bloquée par les inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) qui eux, empêchent la conversion de l'Ang I en Ang II.

L'ECA2 se lie également et internalise le virus SRAS-Cov-2 (B), après amorçage par la sérine-protéase TMPRSS2 (protéase transmembranaire, sérine 2). L'élimination de l'ECA2 (liée à la membrane) se fait par la métalloprotéase 17 (ADAM17) et entraîne l'apparition d'ECA2 soluble(s), celles-ci ne peuvent plus servir de médiateur pour l'entrée de SRAS-Cov-2 et pourraient même empêcher cette entrée en maintenant le virus en solution. L'AT1R (Ang II, via son récepteur de type 1) régule l'ADAM17, et les bloqueurs de l'AT1R (ARB) pourraient empêcher cela [9].

En outre, la charge virale serait fortement corrélée à de graves lésions pulmonaires. Il a également été observé que le traitement par IEC/ARAII réduisait la charge virale, mais l'étude émet l'hypothèse que les inhibiteurs du SRA n'inhibent pas directement la réplication virale ; ils jouent plutôt un rôle antiviral indirect en régulant la fonction immunitaire et en inhibant les réponses inflammatoires, et le mécanisme doit être clarifié par des études *in vitro* et *in vivo* à l'avenir [7].

A ce stade, aucune donnée épidémiologique solide ne permet de se prononcer, à notre connaissance, sur le fait que les bloqueurs du SRA prédisposeraient à faire une infection par le Covid-19 ou à une forme grave de la pathologie. Des données à venir sur des cohortes plus larges avec analyses ajustées devraient permettre d'étayer le lien entre pathologies cardiovasculaires et Covid-19.

Deux essais thérapeutiques vont tester de manière randomisée l'arrêt des bloqueurs du SRA chez les patients qui en prenaient au long cours et qui présentent une infection par le Covid-19 : un en France, ACORES-2, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04329195, et un en Irlande, CORONACION, NCT04330300.

Nous n'avons pas connaissance d'essai qui teste l'effet de l'arrêt des traitements bloqueurs du SRA en préventif (ce qui est méthodologiquement plus compliqué mais serait plus directement en accord avec le rationnel physiopathologique évoqué...).

Ainsi, en l'absence de données cliniques, selon la dernière publication dans le NEJM, the American College of Cardiology and the American Society of Heart Failure [12], on ne recommande pas l'arrêt du traitement IEC/ARAII chez les patients atteints du nouveau coronavirus déjà sous traitement IEC/ARAII pour HTA, insuffisance cardiaque ou cardiopathie ischémique, sauf dans certaines situations qui contre-indiquent leur continuation (insuffisance rénale, sepsis, état de choc...). Chez le malade hospitalisé en réanimation, la question de laisser ou non en place le blocage du SRA dans ce contexte aigu fait intervenir uniquement des éléments de réflexion hémodynamiques.

Conclusion

La pandémie Covid-19 est un problème mondial de santé publique. Le pronostic des patients hypertendus atteints du Covid-19 paraît plus réservé. A ce stade, aucune donnée épidémiologique solide ne permet de se prononcer sur le fait que les bloqueurs du SRA prédisposeraient à faire une infection par le Covid-19 ou à faire une forme grave de la pathologie.

Points-clés

- Sur la base des rapports initiaux de la Chine et des preuves ultérieures, l'hypertension artérielle peut être associée à un risque accru de mortalité chez les sujets infectés par Covid-19 hospitalisés. Des hypothèses ont été avancées pour suggérer des effets indésirables potentiels des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- À ce jour, rien ne prouve que les personnes souffrant d'hypertension soient les plus exposées aux complications graves du Covid-19.
- Les cas les plus graves surviennent chez les personnes de plus de 60 ans, qui sont généralement les plus affectées par l'hypertension.
- Il n'y a pas de données cliniques chez l'homme confirmant que les bloqueurs du système rénine angiotensine améliorent ou aggravent la sensibilité à l'infection au Covid-19.
- En l'absence de données solides, les sociétés savantes recommandent fortement la poursuite du traitement de l'hypertension artérielle par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine en cas d'infection au Covid-19.
- Il est possible qu'à la lumière de nouvelles données la gestion de l'hypertension artérielle soit modifiée pour réduire la sensibilité ou améliorer les résultats chez les personnes infectées par le Covid-19.
- Cependant, à l'heure actuelle, aucune donnée de ce type n'est disponible pour formuler de telles recommandations, et aucune modification ne doit donc être apportée.

Bibliographie

1. El Boussadani B., Benajiba C., Aajal A. *et al.*, «Pandémie Covid-19: impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1^{er} avril 2020», *Ann Cardiol Angeiol* (Paris), 10.1016/j.ancard.2020.04.001. Epub Ahead of print.
2. Giuseppe Lippi, Johnny Wong, Brandon Michael Henry, «Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): a pooled analysis», *Polish archives of internal medicine*. doi: 10.20452/pamw.15272. Online ahead of print.
3. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y. *et al.*, «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China», *The Lancet* 2020; 395:497-506.
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, published online 13. March(doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994).
5. Emami A., Javan mard F., Pirbonyeh N., Akbari A., «Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with Covid-19: a Systematic Review and Meta-Analysi», *Arch Acad Emerg Med*. 2020; 8(1): e35. Published online 2020 Mar 24.
6. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. *et al.*, «Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-Cov-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy», *JAMA* 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394. Epub ahead of print.
7. Menga J., Xiaoa G., Zhanga J. *et al.*, «Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of Covid-19 patients with hypertension», *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9(1):757-760.
8. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J., «Clinical predictors of mortality due to Covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China», *Intensive Care Med* 2020. Apr 6;1-4.
9. Jan Danser A.H., Epstein M., Batlle D., «Review Renin-Angiotensin System Blockers and the Covid-19 Pandemic At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers», *Hypertension* 2020;75:00-00.
10. Ye R., Liu Z., «ACE2 exhibits protective effects against LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the LPS-TLR4 pathway», *Exp Mol Pathol* 2020;113:104350.
11. Gage JR, Fonarow G., Hamilton M., *et al.*, «Beta Blocker and angiotensin-converting enzyme Inhibitor therapy Is associated with decreased Th1/Th2 cytokine ratios and inflammatory cytokine production in patients with chronic heart failure». *Neuro-immunomodulation* 2004;11(3):173-180.
12. David G., Fairchild MD, MPH and Di Francesco L., MD, FACP, FHM, Heart Groups : Patients with Covid-19 Should Continue ACE Inhibitors and ARBs.

Pandémie Covid-19 et analyse de l'intervalle QT

A. Moustaghfir¹, S. Scadi²,
S. Khaddi³, Z. Raissuni⁴

1. Professeur de cardiologie,
14, bd de Paris, Casablanca

2. Résidente en cardiologie, Service
cardiologie, Hôpital universitaire
Cheikh Khalifa, Casablanca

3. Résidente en Cardiologie, CHU de
Casablanca

4. Professeure agrégée de cardiologie,
CHU de Tanger, Faculté de médecine
et de pharmacie de Tanger, Université
Abdelmalek Essaadi

Résumé

Le QT est un intervalle électrique qui étudie un cycle ventriculaire complet: dépolarisation et repolarisation. Il peut être allongé spontanément à l'état de base (QT long congénital) ou par certains médicaments (QT long acquis), dont l'hydroxychloroquine et l'azithromycine, utilisés dans le protocole de prise en charge Covid-19 du ministère de la Santé du Royaume du Maroc. Cette mise au point tente d'attirer l'attention sur les techniques de mesure en fonction de l'existence d'une onde U, de la durée du QRS, d'une fibrillation atriale et de la fréquence cardiaque. La conduite à tenir dépendra de la valeur corrigée du QT selon la formule appropriée. La prescription est large si < 450 ms, précautionneuse si entre 450 et 500 ms et dangereuse nécessitant l'implication d'un rythmologue si > 500 ms. Les auteurs proposent un algorithme validé et enrichi par le groupe de rythmologie de la Société marocaine de cardiologie. Nouvelle tragédie mondiale, la pandémie Covid-19 est une virose à tropisme surtout respiratoire. Avec l'évolution de la maladie, des manifestations extrapulmonaires sont de plus en plus décrites, digestives, ORL, cutanées, myocardiques et neurologiques. Elle met à l'épreuve, voire aux abois, les meilleurs systèmes de santé au monde. L'atteinte cardiaque fait partie des organes touchés par le virus. L'un des protocoles thérapeutiques utilisés contre le virus est l'association hydroxychloroquine + azithromycine. Ces deux médicaments, connus de longue date et prescrits partout dans le monde, ont tous les deux la propriété d'allonger l'intervalle QT. Ceci a entraîné la naissance d'avis divergents sur la mortalité par trouble du rythme ventriculaire.

A côté du fait réel de l'allongement du QT, mettre cette modification dans son contexte clinique (cardiopathie) et biologique (hypokaliémie) est capital pour prévenir les complications de cette anomalie rythmique. Nous proposons de faire le point sur cette question en rappelant la difficulté de la mesure du QT, sa dépendance aux facteurs non médicamenteux et médicamenteux, et enfin nous proposerons une stratégie à partir de la valeur du QT corrigé.

Mots-clés : intervalle QT, Covid-19, Hydroxychloroquine, azithromycine, troubles du rythme.

Abstract

QT is an electrical interval that studies a complete ventricular cycle: depolarization and repolarization. It can be extended spontaneously to the basic state (congenital long QT) or by certain drugs (long acquired QT) including hydroxychloroquine and azithromycin, used in the Covid-19 management protocol of the Ministry of Health of Kingdom of Morocco. This update attempts to draw attention to measurement techniques based on the existence of a U wave, QRS duration, atrial fibrillation and heart rate. The course of action will depend on the corrected value of the QT corrected according to the appropriate formula. The prescription is wide if < 450 ms, cautious if between 450 ms and 500 and dangerous requiring the involvement of a rhythmologist if > 500 ms. The authors propose an algorithm validated and enriched by the rhythmology group of the Moroccan Cardiology Society.

Keywords: QT, Covid-19, hydroxychloroquine, azithromycin, arrhythmias.

Rappel sur le QT

Le QT est un intervalle représentant un cycle ventriculaire complet (dépolérisation et repolarisation) (figure 1). Trois ions sont importants dans le cycle dépolérisation. Les canaux potassiques sont divisés en deux principaux types (I_{Kr} : canal potassique rapide et I_{Ks} : canal potassique lent). Toute diminution directe ou indirecte de l'activité des canaux potassiques se traduira par un QT long.

QT long congénital et QT long acquis

Sur le plan pratique, on va distinguer le QT congénital et le QT acquis.

Le syndrome de QT long congénital (SQTL C)

Sa prévalence est estimée à 1 pour 3 000 naissances, sa gravité réside dans la prédisposition à faire des torsades de pointes dont certaines vont dégénérer en fibrillation ventriculaire responsable de mort subite.

Plus de treize mutations génétiques ont été rapportées dans ce cadre. Trois principales sont responsables de la grande majorité de cette anomalie congénitale LQT1, LQT2 et LQT3 [1]:

- le LQT 1 est dû à une diminution de l'activité du I_{Kr} , le mécanisme déclenchant des syncopes est l'activité physique et en particulier la natation; sur l'ECG l'onde T aura une large base d'implantation;
- le LQT2 est dû à une diminution de l'activité du I_{Ks} , le mécanisme déclenchant des syncopes est le bruit, l'onde T sera bifide ou en double bosse, les LQT1 et LQT2 donneront des anomalies de l'onde T sur l'électrocardiogramme (figure 2) et tableau I [1];
- le LQT 3 est secondaire à une hyperactivité du canal sodique, les syncopes surviennent au repos; dans ce dernier type, les B bloquants sont peu efficaces, et par conséquent si le contexte clinique est dangereux (mort subite familiale, syncope), il faut proposer un défibrillateur automatique implantable qui sera dans ce cadre un sous-cutané.

Figure 1

Mouvements ioniques entrée du Na^+ et du Ca^{++} responsables de la phase 0 et 1 du potentiel d'action, la phase 3 est sous la dépendance de la sortie K^+ , ion de repolarisation

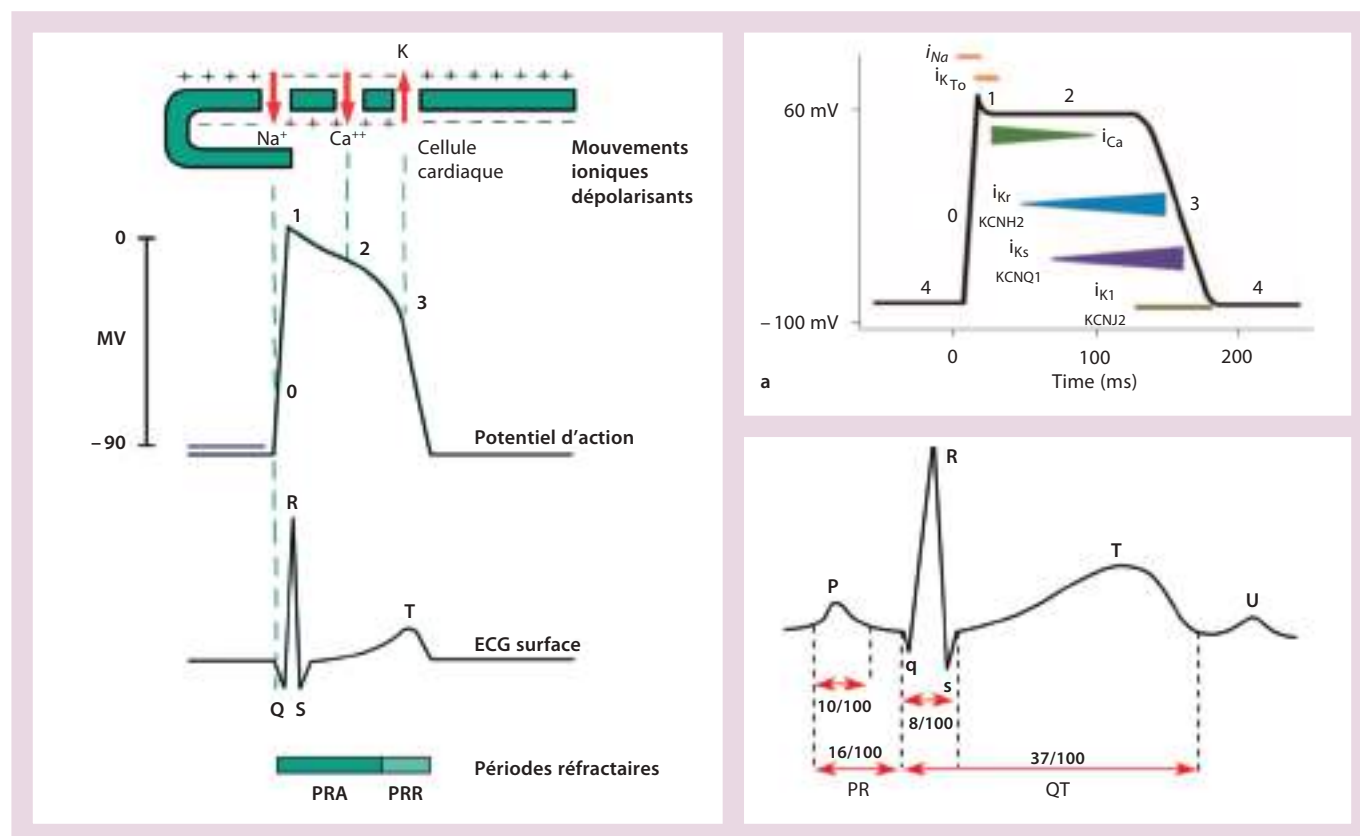


Figure 2
Modifications des ondes T et du segment ST selon le type génétique



Tableau I
Caractéristiques cliniques, génétiques des SQTl congénitaux

Chromosome	Gene	Protein	Ion current affected	Trigger	Special features/ occurrence
LQTS type					
1	11p15.5	KCNQ1	KvLQT1 (Kv7.1)	I _{Ks}	Exercise (swimming), emotion 42-54%
2	7q35-36	KCNH2	HERG (Kv11.1)	I _{Kr}	Rest, emotion, exercise (acoustic, post partum) 35-45%
3	3p24-21	SCN5A	Nav1.5	I _{Na}	Rest, sleep, emotion 1.7-8%; High lethality

Le syndrome de QT long acquis pose un autre problème: dans ce cas le QT est normal à l'état de base mais s'allonge de manière pathologique lors de l'exposition à certains facteurs extérieurs en particulier médicamenteux. Serait-il dû à des formes frustes de mutations génétiques ? Sa prévalence est mal connue (autour de 1 pour 5 000, et le nombre de morts subites serait important mais mal évalué).

Mesure du QT

Le début du complexe QRS se produit jusqu'à 20 ms plus tôt dans V2 et V3 que dans les dérives des membres [2]. Des différences dans la mesure les intervalles QT dans les diverses dérives chez des

sujets sains (allant jusqu'à 50 ms) sont normales [3]. Il est utile de mesurer le QT des 12 dérives, garder la valeur la plus élevée.

L'avantage de la mesure par des appareils ECG numériques automatisés est l'évaluation de toutes les dérives simultanément. Ceci est la conséquence d'un alignement temporel et la superposition des intervalles cardiaques. Souvent l'évaluation est plus précise (début du complexe QRS, de la fin de l'onde T et de la séparation de l'onde U de l'onde T) [4].

En général, l'intervalle QT mesuré automatiquement est fiable. En cas de doute, mesurer le QT manuellement (DII, V2, V5) et le corriger.

Le QT doit se mesurer à des fréquences entre 60 et 80/mn. Pour des fréquences plus basses ou plus rapides, il faut procéder à la correction du QT.

Le QT se mesure dans les dérivations où l'onde T est la plus ample et où le retour à la ligne iso-électrique est le plus net (souvent en DII, V2 ou V5).

Cette mesure se fera du début du QRS jusqu'à la jonction entre la tangente de la pente descendante maximale de l'onde T avec la ligne isoélectrique (figure 3 [5]).

Une autre difficulté est la mesure de l'onde U : c'est un phénomène mécano-électrique qui se traduit par une déviation de faible amplitude et basse fréquence qui se produit après l'onde T. Elle est fréquemment absente dans les dérivations des membres, plus évidente dans les dérivations V2 et V3, où son amplitude a été suggérée comme étant d'environ 0,33 mV ou 10% de l'onde T [5] (figure 4). Il faut tenir compte de l'onde U quand elle est fusionnée avec l'onde T (dans ce cas il faut l'inclure dans la mesure du QT car elle arrive avant la fin de l'onde T) (figure 5) ou lorsque son amplitude est supérieure à celle de l'onde T. Dans ce dernier cas elle annonce une hypokaliémie [6].

La correction de la valeur du QT est nécessaire dans les situations suivantes :

- fréquence cardiaque inférieure à 60 et supérieure à 80 par minute ;
- QRS larges (WPW, pacemaker, trouble de la conduction intra-ventriculaire) ;
- fibrillation atriale ;
- QT chez la femme est 20 ms plus long que chez l'homme.

En ce qui concerne la fréquence cardiaque, la formule de Bazett est celle qui est la plus utilisée en pratique de tous les jours, et la majorité des appareils ECG la donnent automatiquement. Formule de Bazett : $QTcB = QT(RR)^{1/2}$. Cette formule surestime le QT en cas de rythme ventriculaire rapide > 90 par min.

La formule de Fridericia est plus adaptée. Le groupe de rythmologie de la Société française de cardiologie la recommande également : $QTc\ Fri = QT(RR)^{1/3}$.

Le site suivant permet de donner les valeurs de ces différentes formules automatiquement (<http://medicalcul.free/qtcorrig.html>)

Pour la fibrillation atriale, la formule de Fridericia est meilleure [7] lorsque la fibrillation atriale a une réponse ventriculaire variable. Il est utile d'enregistrer des bandes longues et de calculer une moyenne des cycles RR les plus longs et les plus rapide. Ces bandes longues ont un second intérêt, celui de chercher des ESV et surtout un allongement excessif du QT post extra-systolique (8).

Pour les QRS larges, il faut adapter le QT, car cet aspect va exagérer la valeur du QT, il faut dans ce cas évaluer le QT selon la formule : $QT\ adapté = QTc - \text{durée du QRS} + 90\text{ ms}$ [9]. Cette analyse ne doit pas faire oublier une analyse complète de l'ECG : ondes T, espace PR, existence d'onde Q évocatrice de nécrose myocardique.

Dans ces conditions, les valeurs retenues pour définir un QT long sont :

QT corrigé et/ou adapté > 440 ms chez l'homme, > 460 ms chez la femme et l'enfant

Figure 3

Technique de mesure de l'intervalle QT

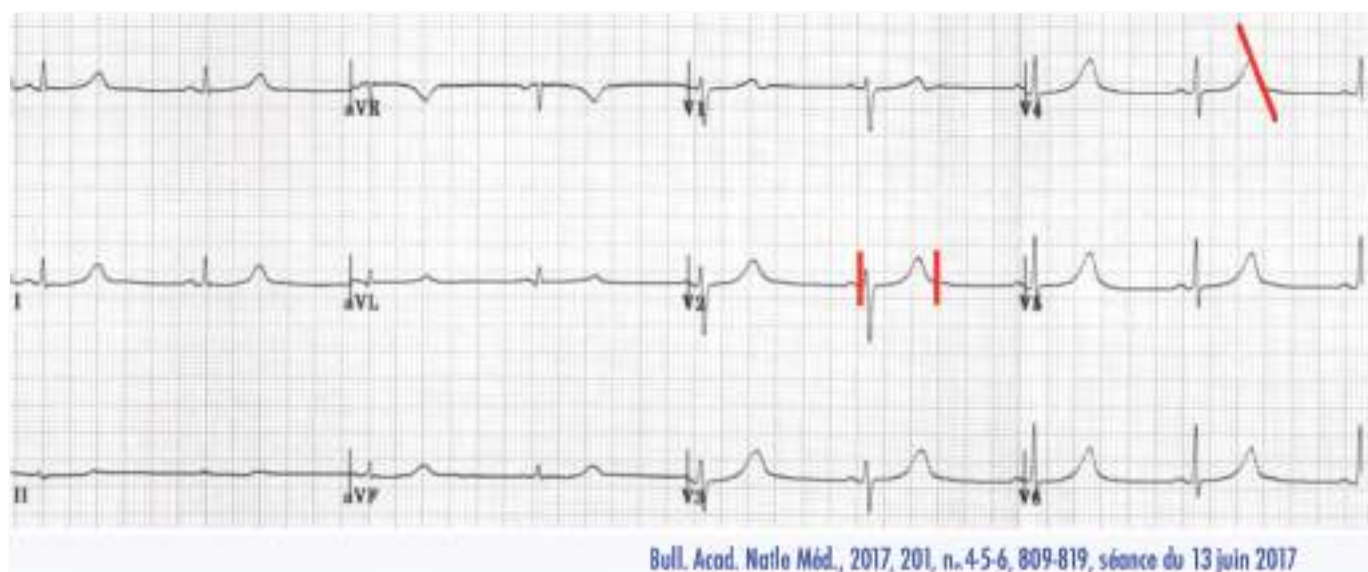


Figure 4
Onde U loin de l'onde T, mesure facile

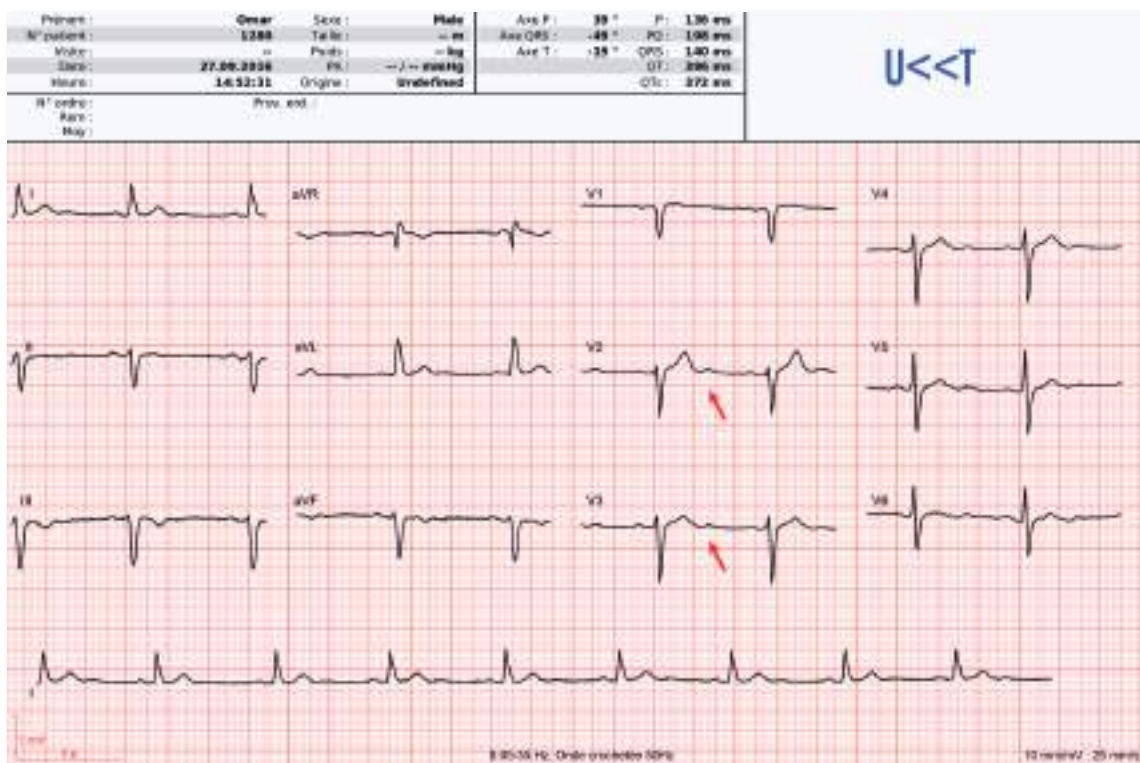
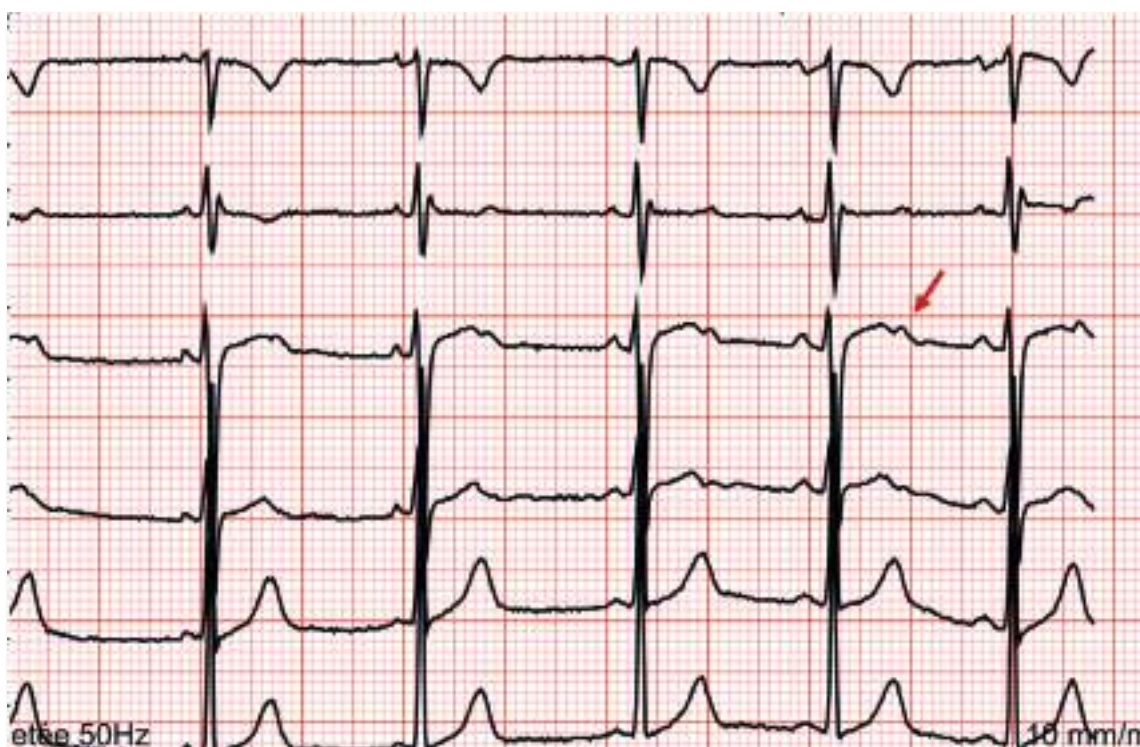


Figure 5
Fusion de l'onde T et de l'onde U, dans ce cas QT mesuré à la fin de l'onde U



Facteurs allongeant l'intervalle QT

Plusieurs facteurs extrinsèques peuvent modifier le QT.

Non médicamenteux

Parmi ces facteurs, le plus important est l'hypokaliémie. D'autres perturbations ioniques peuvent concourir à allonger le QT mais à un degré moindre : hypomagnésémie, hypocalcémie. D'autres situations cliniques sont rapportées pour augmenter le QT [10]. L'obésité, l'hypertension artérielle, toutes les cardiomyopathies, l'ischémie myocardique. Les affections métaboliques (hypoglycémie, hypothyroïdie...), les altérations de la fonction hépatique ou neurologique, etc.

Médicamenteux

La liste est constamment mise à jour (www.qtdrugs.org). Elle comprend des médicaments cardiovasculaires, en particulier les anti-arythmiques (tableau II, liste non exhaustive).

Contexte clinique de prescription de l'association hydroxychloroquine + azythromycine

Le contexte de la pandémie **Covid-19** a fait émerger la difficulté d'une thérapeutique efficace. Une des stratégies adoptées à un stade précoce de la maladie est l'association hydroxychloroquine et azythromycine. Ces deux produits allongent le QT et nécessitent une surveillance régulière.

Toutefois, cette association a été surmédicalisée. Les deux molécules sont connues et prescrites depuis de nombreuses années. Les précautions sont obligatoires mais sans exagération.

Sur le plan pratique, il faut différencier deux types de patients : ceux hospitalisés et ceux traités éventuellement à titre externe en cas de dépassement des capacités d'hospitalisation. En cas d'évolution de la stratégie nationale dans ce sens, le traitement peut être délivré par un médecin en externe après un minimum de précautions.

Tableau II
Médicaments allongeant le QT : liste non exhaustive

Cardiovasculaire	Amiodarone Disopyramide Dobutamine Dopamine Ephédrine	Adrénaline/noradrénaline Flécaïnide Midodrine Sotalol
Psychotrope	Amitriptyline Hydrate de chloral Chlorpromazine Clozapine Fluoxétine Halopéridol Imipramine	Méthadone Méthylphénidate Nortriptyline Olanzapine Rispéridone Sertraline
Gastro-intestinal	Dompéridone Octréotide	Ondansétron
Pulmonaire	Salbutamol Salmétérol	Terbutaline
Antimicrobiens	Erythromycine Clarithromycine Azithromycine Ciprofloxacine	Levofloxacine Moxifloxacine Triméthoprime-sulfaméthoxazole
Antiviraux	Amantadine	Foscarnet
Antiparasitaires	Chloroquine Méfloquine	Pentamidine
Antifongiques	Fluconazole Itraconazole	Kétoconazole
Divers	Phényléphrine Phénylpropanolamine	Tacrolimus

La chose la plus importante est de « contextualiser » le traitement (âge du patient, existence d'une maladie chronique, en particulier cardiovasculaire, prise de médicaments allongeant déjà le QT et atteinte cardiaque propre au Covid-19. En effet, Deharo et coll. ont démontré l'excellente tolérance de cette association sur 502 patients [11]. Cependant, d'autres facteurs aggravants doivent être pris en compte, il s'agit essentiellement du score de Tisdale [12] (tableau III).

Précautions de prescription

N'oublions pas qu'on ne fait pas de la recherche fondamentale mais qu'on est en face à une maladie **nouvelle, urgente** qui est un problème de **santé**

publique. Il faut être efficace avec optimisation des moyens.

L'examen clinique élimine **une atteinte des grandes fonctions**: cardiaque, hépatique et rénale. L'ECG avant doit rechercher les éléments suivants: dosage de la kaliémie souhaitable en cas de signe clinique d'une atteinte des grandes fonctions: prise en charge hospitalière et évaluation précise. En son absence (atteinte des grandes fonctions) et quand l'ECG est normal, la prescription, **si la stratégie du ministère de la Santé évolue dans ce sens**, peut être commencée à titre externe.

Il est obligatoire de sensibiliser les patients sur la nécessité de consulter en urgence avant la prescription suivante en cas de **diarrhée, vomissement, palpitations** (se présenter pour la réalisation d'un ECG).

Tableau III
Score de Tisdale

Facteurs de risque	Points
Age ≥ 68 ans	1
Sexe féminin	1
Diurétiques hypokaliémants	1
Kaliémie ≤ 3.5 mEq/L	2
QTc ≥ 450 ms	2
Infarctus du myocarde en phase aigüe	2
≥ 2 médicaments allongeant le QTc	3
Sepsis	3
Insuffisance cardiaque	3
Allongement du QTc sous un médicament	3
Score maximum	21

Risque faible = ≤ 6 points
Risque modérée = 7-10 points
Haut risque = ≥ 11 points

Moins de 6, risque très faible
Un score de Plus de 11, nécessité de surveillance en unité de soins intensifs

Une bradycardie de moins de 50 pulsations par minute, un trouble de conduction NAV ou un bloc de branche, des ondes Q de nécrose, des troubles de la repolarisation systématisés appellent à une prise en charge **par un cardiologue de ce volet rythmique**.

Nous insistons sur la recherche **des ondes T plates, d'onde U amples et d'ESV** qui sont des éléments **d'hypokaliémie**. Cette recherche doit être systématique au cours de toute lecture d'ECG dans ce contexte. L'expérience de l'équipe de Marseille sur 502 ECG [11] est très rassurante. L'allongement du QT est de moins 40 ms dans la grande majorité des cas. 9 patients ont eu une augmentation de plus de 60 ms, la surveillance étroite de ces patients jusqu'à fin du traitement n'a pas mis en évidence de trouble du rythme. Nous rappelons qu'une hyperkaliémie ou une hypokaliémie donnent toujours un ECG anormal.

La règle essentielle c'est que l'on ne traite pas un QT mais un malade, avec ses comorbidités et ses autres anomalies électrocardiographiques. C'est la seule façon de diminuer les troubles du rythme, en particulier les torsades de pointes, qui seront abordées dans l'article suivant.

Cas particulier du Covid-19 et hémodialyse

Il faut tenir compte des comorbidités fréquentes et de la gravité de cette situation clinique :

- surveillance avant et surtout après (ECG après dialyse), les doses seront divisées par deux car les deux produits sont à élimination rénale ;
- la dialyse doit éviter l'hypokaliémie en fin de séance, prise de l'hydroxychloroquine après la séance d'hémodialyse.

Stratégie selon la valeur QT

Trois situations pratiques :

- QT normal et qui s'allonge « normalement » sous cette association ;
- QT long congénital: ECG de base pathologique ; si Covid-19, prise en charge spécialisée staff: infectiologue, réanimateur, rythmologue, hospitalisation obligatoire ;

- QT long acquis, ECG à l'état de base normal prévalence mal connue, allongement significatif > 50 ms ; prescription mais surveillance plus étroite.

Cette stratégie est le fruit de discussions au sein du groupe de rythmologie de la Société marocaine de cardiologie. Elle est résumée dans la figure 6.

Conclusion

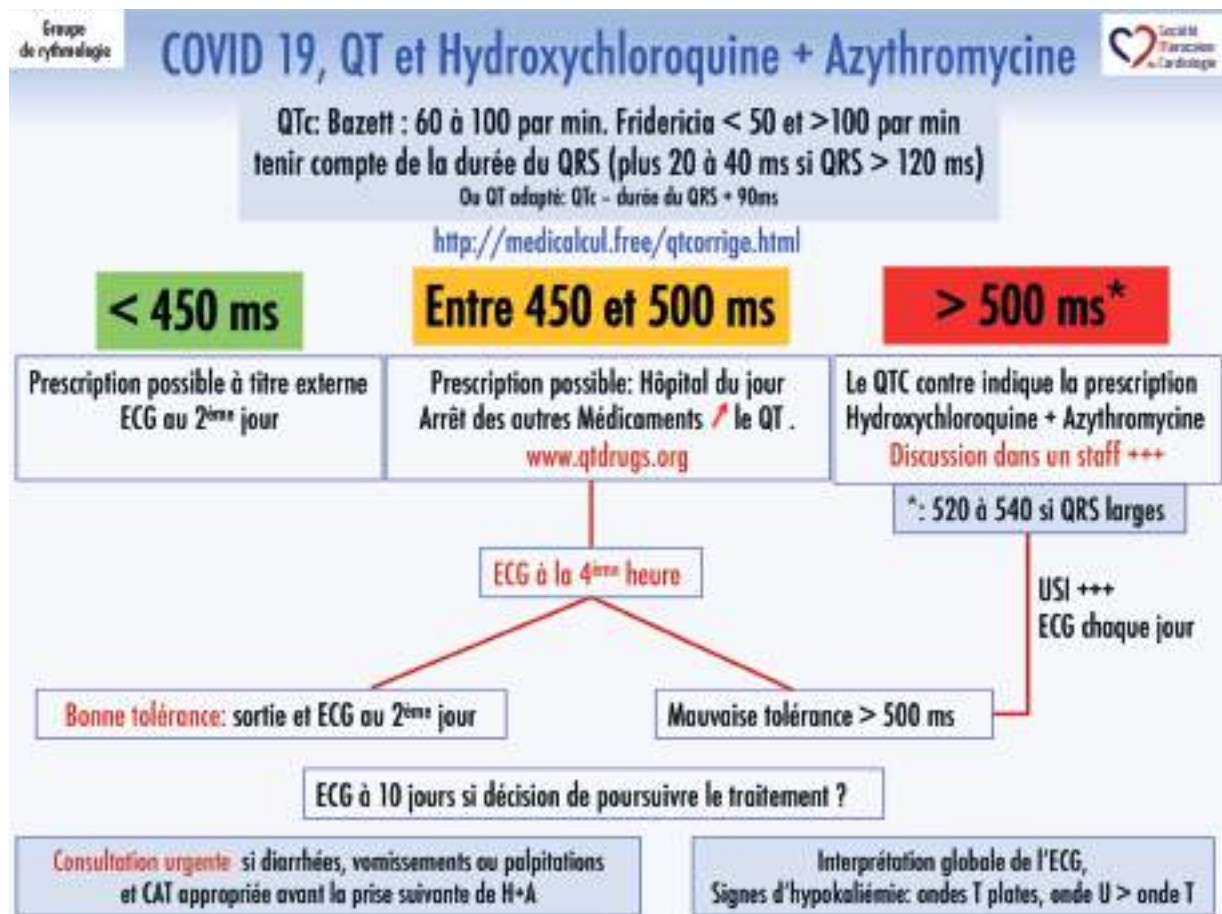
Chaque unité d'hospitalisation des patients Covid-19 doit bénéficier de la présence régulière d'un cardiologue pour soulager les médecins réanimateurs-anesthésistes et infectiologues (lecture d'ECG et avis spécialisé). La mesure de QT indispensable dans le contexte de la stratégie nationale du ministère de la Santé du Royaume du Maroc. L'analyse de l'ECG doit être complète. La correction des facteurs extrinsèques, telle que l'hypokaliémie, est nécessaire, elle se traduit souvent par des anomalies électriques. En absence de tare associée et **si l'ECG de base est normal**, la probabilité d'une torsade de pointes est très rare. Si, en plus, on peut faire un ECG **dans les 48 heures** de l'administration du traitement, les complications rythmiques sont exceptionnelles.

Attention surtout si QTc > 500 ms, voire de 520 à 540 ms pour les patients qui ont une durée de QRS > 120 ms.

Points-clés

- Il ne faut pas amplifier ce problème de QT long et Covid-19.
- Bien mesurer le QT. La durée du traitement est courte, les torsades de pointes sont exceptionnelles.
- Il faut corriger tout facteur de risque extrinsèque. La notion de cardiopathie est capitale dans la prise en charge du Covid-19.
- Enfin, toute unité d'hospitalisation Covid-19 doit avoir à proximité les médicaments nécessaires (potassium, magnésium, isoproterenol), une radioscopie, des introducteurs veineux, des sondes de stimulation et au minimum un pacemaker externe.

Figure 6
Conduite à tenir selon la valeur du QT



Bibliographie

- Morita H., Wu J., Zipes D., «The QT syndromes: long and short», *The Lancet* 2008; 372:750-63.
- Lepeschkin E., Surawicz B., «The measurement of the duration of the QRS interval», *Am Heart J* 1952; 44:80.
- Statters D.J., Malik M., Ward D.E., Camm A.J., «QT dispersion: problems of methodology and clinical significance», *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 5:672-685.
- Pentti M., Rautaharju. AHA/ACCF/HRS, «Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram». *JACC* 2009; 53:982-991.
- Rautaharju P., Surawicz B., Gettes LS. MD. AHA/ACCF/HRS, «Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram». *JACC*. Vol. 53, No. 11, 2009, 11:982-991.
- Al-Kathib S.M., Allen LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.B., «What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003; 289:2120-2128.
- Dash A., Torado C., Paw N. *et al.*, «QT correction in atrial fibrillation – Measurement revisited», *Journal of Electrocardiology* 2019; 56:70-76.
- Haissaguerre M., Lemetayer P., Montserrat P., Massiere J.P., Warin J.F., «Post-extrasystolic long QT: evaluation and significance», *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991; 40:15-22.
- Yankelson L., Hochstadt A., Sadeh B., Pick B., Finkelstein A., Rosso R., Viskin S., «New formula for defining “normal” and “prolonged” QT in patients with bundle branch block», *J Electrocardiol* 2018; 51:481-486.
- Delacrétaz E., *Forum Med Suisse* 2007; 7:814-819.
- Maille B., Hourdain J., Franceschi F., Koutbi-Franceschi L., Martinez E., Zabern M., Rességuier N., Parola P., Lagier J., Million M., Cortaredona S., Eldin C., Brouqui P., Raoult D., Deharo J., «Cardiac Rhythm Safety of Hydroxychloroquine-Azithromycin for Covid-19», *in Review* 2020.

Torsades de pointes

A. Ben el Makki*, M. Bennani**,
H. Bouzelmat**, J. Kheyi**,
A. Chaib**

* Service de cardiologie, 1^{er} Centre
médico-chirurgical, Agadir

** Service de Rythmologie, Hôpital
militaire d'Instruction Mohammed V,
Rabat

Résumé

Les torsades de pointes sont des arythmies ventriculaires particulières par leur aspect et par leur expression clinique très variable du pauci symptomatique à la syncope, voire même la mort subite, quand elles dégénèrent en fibrillation ventriculaire. Malgré leur rareté, leur diagnostic et leur prise en charge en urgence doivent être maîtrisés. Les causes sont nombreuses et souvent modifiables. Le traitement de fond repose essentiellement sur la prévention de causes retardant le repolarisation et allongeant l'espace QT.

Mots-clés: torsades de pointes, syndrome de QT long secondaire, hydroxychloroquine, mort subite cardiaque.

Summary

Torsades de pointes are particular ventricular arrhythmias from their electrocardiographic appearances and their variable clinical expression from paucisymptomatic to syncope or even sudden death when they degenerate into ventricular fibrillation. Despite their rarity, their diagnosis and emergency care must be controlled. The causes are numerous and often modifiable. The basic treatment is essentially based on the prevention of causes delaying repolarization and lengthening the QT space.

Keywords: torsades de pointes, secondary long QT syndrome, hydroxychloroquine, sudden cardiac death.

Introduction

Les torsades de pointes (TDP) sont une forme particulière de tachycardie ventriculaire polymorphe survenant chez le patient présentant un allongement pathologique de l'intervalle QT. Cette arythmie peut s'arrêter spontanément ou dégénérer en fibrillation ventriculaire avec risque d'instabilité hémodynamique sévère et parfois de décès. Le diagnostic repose sur l'ECG. Le traitement repose sur l'administration de Mg IV, sur différentes mesures tendant à raccourcir le QT et sur le choc électrique externe en cas de fibrillation ventriculaire.

Définition

La torsade de pointes a été décrite initialement comme une forme de tachycardie survenant sur un bloc

auriculoventriculaire complet qui n'était ni une tachycardie ventriculaire (TV) ni une fibrillation ventriculaire. Elle a été baptisée ainsi [1] en raison de son aspect fusiforme donné par une modification progressive de l'amplitude des QRS et leur torsion autour de la ligne isoélectrique sur l'électrocardiogramme.

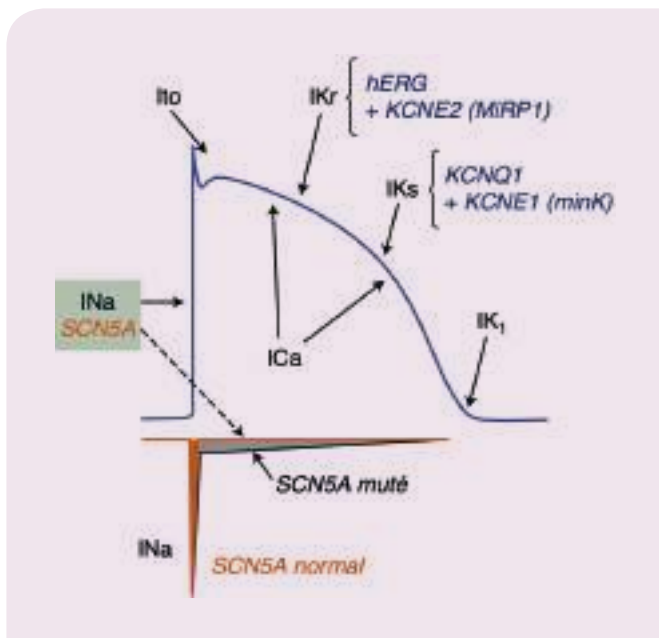
Physiopathologie

Dépolarisation et repolarisation membranaires des cellules cardiaques sont sous la dépendance de mouvements ioniques entrant ou sortant à travers des canaux ioniques. Au cours de la phase 3 du potentiel d'action (repolarisation), on assiste à un flux sortant potassique par ouverture de différents types de canaux dont les plus importants sont les canaux IKr et IKs, avec une inactivation du canal sodique arrêtant le flux entrant de sodium (fig. 1).

Les anomalies congénitales ou induites (souvent par des médicaments) qui influencent le fonctionnement de ces canaux potassiques et sodiques vont retarder la repolarisation, allonger le QT et favoriser l'émergence de post-dépolarisations précoces prédisposant à la survenue de torsades de pointes. L'allongement de la repolarisation n'est pas uniforme dans les couches myocardiques et entraîne une dispersion transmurale des périodes réfractaires, créant ainsi un substrat fonctionnel aux phénomènes de réentrée qui perpétue l'arythmie.

Figure 1

Courants ioniques au cours du potentiel d'action et gènes codant pour les principaux canaux impliqués dans le syndrome du QT long congénital



Diagnostic

Circonstances de découverte

Environ 50% des patients atteints de torsades de pointes sont asymptomatiques. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la syncope, les palpitations et les étourdissements. Cependant, la mort cardiaque est le symptôme présent chez jusqu'à 10% des patients par fibrillation ventriculaire. Parfois les salves sont non soutenues, diagnostiquées fortuitement à l'ECG ou à l'Holter ECG qui montrent en plus un allongement du QT. Quand ces syncopes

s'accompagnent de crises convulsives, il n'est pas rare de porter le diagnostic de syndrome de QT long congénital (SQTL) tardivement chez des enfants traités longtemps pour comitialité.

Le délai court après l'instauration du traitement et la normalisation du QT à l'arrêt du médicament sont de bons éléments pour l'imputabilité au traitement (50% des TDP sous sotalol ou quinidine apparaissent dans les deux premiers jours [2, 3], mais ces arythmies peuvent apparaître après des années de traitement à dose constante.

Diagnostic positif

Il est électrocardiographique, soit un aspect classique de torsade de pointes, soit la découverte de QT long chez un patient présentant des symptômes évocateurs, surtout si l'anamnèse découvre une cause médicamenteuse ou électrolytique prédisposant à l'allongement du QT.

Figure 2

ECG montrant un QTc allongé à 540 ms suite à l'administration de l'association hydroxychloroquine-azithromycine chez un patient atteint de Covid-19 suivi d'un déclenchement d'une salve non soutenue de TdP



Description électrocardiographique (fig. 2-3)

Les torsades de pointes (TdP) sont des événements tachyrythmiques réalisant une tachycardie (fréquence ventriculaire supérieure à 100 bpm) ventriculaire (à QRS larges) polymorphe (en raison de la rotation des QRS autour de l'axe électrique), de morphologie particulière dite en fuseau déterminée par la variation progressive et cyclique de l'amplitude des QRS qui semblent tourner en torsion de spire autour de la ligne isoélectrique. La TdP est typiquement déclenchée par une extrasystole à couplage long réalisant un phénomène R/T du fait de l'allongement du QT. L'apparition des torsades de pointes est souvent précédée d'une série d'intervalles R-R courts-long-courts. La fréquence de la tachycardie est rapide (160-300/min), souvent en salves répétitives mais parfois soutenue et volontiers syncopale. Elle peut dégénérer en fibrillation ventriculaire. Les extrasystoles annonçant l'orage rythmique sont souvent polymorphes, parfois bigéminées, avec un couplage variable.

Figure 3

Holter ECG inscrivant début et fin d'une TdP sur BAV (25 mm/s)

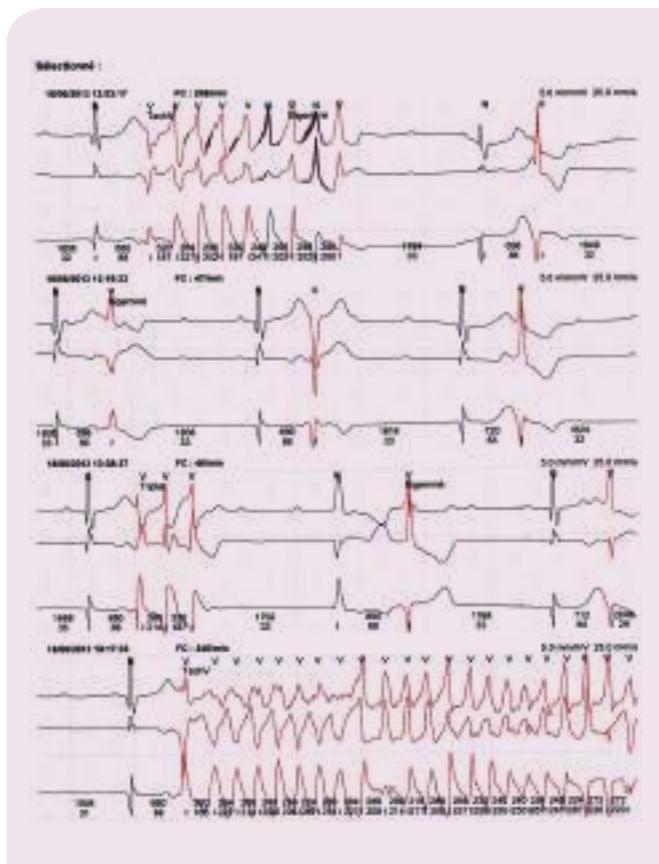
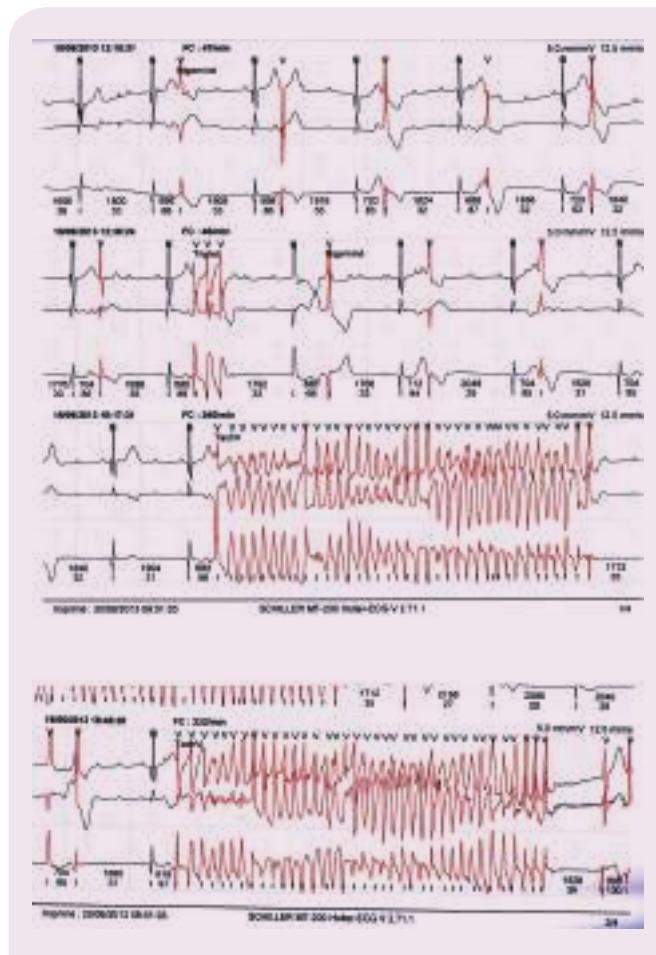


Figure 3 bis

Holter ECG inscrivant début et fin d'une TdP sur BAV (12,5 mm/s)



Diagnostic étiologique

La TdP est toujours associée à un allongement du QT qui peut être congénital ou acquis. Toutes les causes allongeant le QT prédisposent à la survenue de torsades de pointes. Un QTc supérieur à 500 ms a été associé à une augmentation, deux à trois fois du risque de TdP [4].

Syndrome du QT long congénital (SQTL)

La prévalence du QT long congénital est largement inconnue. Les chiffres estiment qu'entre 1:2000 et 1:20 000 ont la mutation génétique pour l'allongement de l'intervalle QT. Typiquement, la maladie se déclare chez l'enfant ou l'adulte jeune par une syncope dans un contexte d'activation sympathique, suite à une émotion intense (peur, colère, surprise, réveil brutal)

ou un effort physique, en particulier la natation [5]. Ce mode d'activation dépend de la forme génotypique et caractérise surtout les formes LQT1 et LQT2. Le diagnostic d'un SQTLC repose actuellement sur des critères définis dans les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2015 sur la prise en charge des arythmies ventriculaires et de la mort subite d'origine cardiaque [6].

Médicaments torsadogènes

De nombreux médicaments sont susceptibles d'allonger la durée du QT et/ou de provoquer des TDP. Le taux de notification annuel des torsades de pointes d'origine médicamenteuse se situe entre 0,8 et 1,2 par million d'années-personnes [7]. Dans la majorité des cas les médicaments agissent par inhibition du canal potassique IKr. Les personnes les plus à risque sont celles avec un SQTLC, certaines formes frustes peuvent d'ailleurs être diagnostiquées à l'occasion de l'administration d'un de ces médicaments.

Parmi ces médicaments, les plus en cause sont les antiarythmiques, surtout ceux de la classe IA (quinidine, ajmaline), III (sotalol, amiodarone) et moins souvent ceux de la classe IC (propafénone, flécaïnide), certains antihistaminiques (le terféndine et l'astémizole), les antimicrobiens (kétoconazole, fluconazole), certains macrolides, la chloroquine et les psychotiques (neuroleptiques et les antidépresseurs tricycliques). La liste est longue et peut être consultée sur plusieurs sites comme le www.qtdrugs.org.

Les substances qui ralentissent le métabolisme hépatique de ces médicaments peuvent potentialiser l'allongement du QTc. Le risque arythmogène des médicaments est potentialisé par la nature des associations (agents retardant la repolarisation avec agents bradycardisants ou hypokaliémisants), la dose et le mode d'administration et les propriétés pharmacodynamiques (association à certains inhibiteurs du cytochrome) [8].

D'autres conditions sont considérées comme facteurs de risque de survenue de TDP

Bradycardies

Il s'agit surtout des blocs auriculo-ventriculaires avec rythme d'échappement lent. L'incidence des TDP au cours de ces blocs est estimée à 5-10 % [9, 10], d'autres facteurs de sensibilisation ont été évoqués : le sexe féminin, les troubles de la repolarisation à l'ECG tel un

aspect en double bosse ou un intervalle *Tpeak-Tend* prolongé [11, 12] et enfin une prédisposition génétique.

Désordres métaboliques

L'hypokaliémie peut mener à des arythmies ventriculaires diverses dont la torsade de pointes, son effet passe par une diminution de la densité des canaux potassiques membranaires IKr [13] ou par une potentialisation des effets des médicaments sur IKr. L'hypomagnésémie, associée ou non à l'hypokaliémie, peut entraîner des TDP [14]. Le mécanisme serait une modulation des canaux calciques de type L intervenant dans la genèse des post-dépolarisations précoces [8]. L'hypocalcémie [15] et l'acidose [16] sont des causes reconnues d'allongement de la repolarisation et de l'apparition des TdP.

La prépondérance féminine

Les TdP, quelles que soient leurs origines, sont plus fréquentes chez les femmes en période d'activité génitale. L'imprégnation oestrogénique réduit les courants potassiques repolarisants et facilite l'apparition des post-potentiels précoces [8].

Cardiopathies

L'existence d'une cardiopathie structurelle augmente le risque rythmique et appelle à plus de précaution devant la prescription d'un médicament torsadogène. Il s'agit surtout des cardiopathies ischémiques, hypertensive, les cardiomyopathies et le prolapsus valvulaire mitral.

Traitement

Buts

La première étape de la gestion de la TdP consiste à empêcher son apparition en ciblant des facteurs de risque modifiables et à éviter la survenue des complications que sont la fibrillation ventriculaire et la mort subite.

Traitement de l'accès

L'hospitalisation en réanimation est impérative avec arrêt immédiat de tout médicament allongeant le QT. Le traitement repose sur l'administration intraveineuse de chlorure ou de sulfate de magnésium à la dose de 1 à 2 g sur 1 minute, répétée si nécessaire 5 à 10 minutes après et relayée immédiatement par une perfusion de 4 à 8 g sur 24 heures.

Une supplémentation potassique est à envisagée largement, surtout en cas de traitements diurétique ou laxatif, ou s'il existe une hypokaliémie.

En cas d'échec du magnésium, la stimulation cardiaque rapide (80-100/min) par une sonde d'entraînement électrosystolique reste efficace, car l'accélération de la fréquence s'accompagne d'un raccourcissement de l'intervalle QT.

Cette accélération peut être obtenue aussi par l'isoprotérénol. Il s'agit d'un bêta-agoniste non sélectif, qui augmente la fréquence cardiaque et raccourcit l'intervalle QT. Cela réduit la probabilité d'un phénomène R/T pouvant conduire au TdP. L'isoprotérénol est cependant contre-indiqué chez les patients atteints d'un QT long congénital, car il peut paradoxalement allonger l'intervalle QT.

En cas de dégénérescence en FV, un choc électrique externe devra être délivré, immédiatement suivi des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire.

Traitement de fond

L'interdiction des médicaments favorisant les torsades de pointes est indiscutable, que le patient présente un QT long congénital ou acquis.

En cas de bloc atrioventriculaire complet chronique, une stimulation définitive est indiquée, chez ces patients il est conseillé de garder une fréquence de stimulation supérieure à 70/min plusieurs mois après l'implantation du pacemaker [17].

Le génotypage de ces patients est conseillé, même pour les cas isolés. Il est indispensable s'il existe des antécédents familiaux de mort subite ou de syncopes. Lorsqu'une mutation est reconnue, l'enquête génétique familiale devient impérative.

Dans le cas du SQTLC, une prise en charge spécifique est indiquée et reposera sur les principaux éléments suivant :

- éviction des sports de compétition ;
- traitement bêta-bloquant prescrit à dose maximale tolérée avec un médicament de demi-vie longue comme le nadolol (10 à 20 heures) ; son efficacité est contrôlée à l'aide des enregistrements Holter ; il est formellement recommandé pour tous les patients avec un diagnostic clinique de SQT et est à conseiller pour les patients avec un diagnostic génétique quelle que soit la valeur de QTc (IIa, B) ;
- défibrillateur automatique implantable : le DAI est recommandé en prévention secondaire devant une mort subite récupérée (I, B), il est préconisé en cas de syncope ou salves ventriculaires sous bêta-bloquants (IIa, B) ;
- la dénervation sympathique cardiaque peut être proposée en cas de contre-indication aux BB et au défibrillateur chez les patients symptomatiques ou en cas de récurrences fréquentes d'arythmies sous BB chez les patients implantés.

Conclusion

La TdP est une arythmie rare, mais elle peut rapidement être fatale si elle n'est pas diagnostiquée et traitée. Elle est essentiellement liée à un allongement du QT congénital ou acquis. Le traitement passe essentiellement par l'éducation du patient, de sa famille sur la nécessité d'une bonne observance thérapeutique et l'éviction de tout médicament ou facteur favorisant l'allongement du QT et la survenue de TdP.

Bibliographie

1. Dessertenne F., «Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci», *Arch Mal Cœur Vaiss.* févr. 1966; 59(2):263-272.
2. Roden D.M., Woosley R.L., Primm R.K., «Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: implications for patient care», *Am Heart J.* juin 1986; 111(6):1088-1093.
3. Lehmann M.H., Hardy S., Archibald D., Quart B., MacNeil D.J., «Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol», *Circulation*, 15 nov. 1996; 94(10):2535-2541.
4. Khan Q., Ismail M., Haider I., «High prevalence of the risk factors for QT interval prolongation and associated drug-drug interactions in coronary care units», *Postgrad Med.* nov 2018; 130(8): 660-665.
5. Choi G., Kopplin L.J., Tester D.J., Will M.L., Haglund C.M., Ackerman M.J., «Spectrum and frequency of cardiac channel defects in swimming-triggered arrhythmia syndromes», *Circulation*, 12 oct 2004; 110(15):2119-24.
6. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death, *European Heart Journal*, Oxford Academic [Internet]. [cité le 17 avr. 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/41/2793/2293363>
7. Heemskerk CPM, Pereboom M., van Stralen K., Berger F.A., van den Bemt PMLA, Kuijper AFM *et al.* «Risk factors for QTc interval prolongation». *Eur J Clin Pharmacol.* févr. 2018; 74(2):183-191.
8. Weissenburger J., Davy J.M. «Torsades de pointes», *Datatraitesco* 11-53177 [Internet]. 18 janv 2013 [cité le 17 avr. 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/748074>
9. Motte G., Coumel P.H., Abitbol G., Dessertenne F., Slama R. «Le syndrome QT long et syncopes par «torsades de pointe»», *Arch Mal Cœur*, 1970; 63:831-853.
10. Coumel P., Lucet V. «Les syndromes de torsades de pointes : variétés et limites», *Ann Cardiol Angeiol.* 1986; 35:205-214.
11. Topilski I., Rogowski O., Rosso R., Justo D., Copperman Y., Glikson M. *et al.* «The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias», *J Am Coll Cardiol.* 23 janv 2007; 49(3):320-328.
12. Subbiah R.N., Gollob M.H., Gula L.J., Davies R.W., Leong-Sit P., Skanes A.C. *et al.* «Torsades de pointes during complete atrioventricular block: Genetic factors and electrocardiogram correlates», *Can J Cardiol.* avr 2010; 26(4):208-212.
13. Guo J., Massaeli H., Xu J., Jia Z., Wigle J.T., Mesaeli N. *et al.*, «Extracellular K⁺ concentration controls cell surface density of IKr in rabbit hearts and of the HERG channel in human cell lines». *J Clin Invest*, sept. 2009; 119(9):2745-2757.
14. Altura B.M., Altura B.T. «New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. I. *Clinical aspects. Magnesium.* 1985; 4(5-6):226-244.
15. Sano T., Sawanobori T., «Abnormal automaticity in canine Purkinje fibers focally subjected to low external concentrations of calcium». *Circ Res.* août 1972; 31(2):158-164.
16. Coraboeuf E., Deroubaix E., Coulombe A., «Acidosis-induced abnormal repolarization and repetitive activity in isolated dog Purkinje fibers». *J Physiol (Paris)*, 1980; 76(2):97-106.
17. Kurita T., Ohe T., Marui N., Aihara N., Takaki H., Kamakura S. *et al.*, «Bradycardia-induced abnormal QT prolongation in patients with complete atrioventricular block with torsades de pointes», *Am J Cardiol.* 1^{er} mars 1992; 69(6):628-633.

Recommandations aux auteurs

La revue marocaine de Cardiologie, organe de presse officiel de la Société marocaine de cardiologie, publie des articles originaux, des mises au point et des faits cliniques concernant le cœur et l'appareil circulatoire, qu'ils aient ou non été présentés à la Société marocaine de cardiologie. Lorsqu'un travail, soumis pour publication dans la revue, fait l'objet d'une demande parallèle de communication, les auteurs doivent le préciser de façon à ce que la publication soit toujours postérieure à la présentation orale. Les articles ne doivent pas être ou avoir été soumis à une autre revue: des exceptions sont toutefois possibles pour des mises au point ou des travaux originaux particulièrement intéressants et didactiques. Les articles sont examinés anonymement par des experts mandatés par le comité de rédaction. Lorsqu'il soumet un article, le premier auteur certifié par écrit avoir obtenu l'accord de tous les cosignataires pour la soumission. Le co-auteur situé en dernier doit rédiger un courrier à l'éditeur de la revue approuvant la soumission de l'article.

Rubriques

Les travaux peuvent être publiés sous la rubrique « fait clinique » quand ils concernent une ou deux observations. A partir de trois observations, il s'agit d'un article original.

Les études cliniques étudiant une ou plusieurs molécules sont publiées dans la rubrique « essais cliniques ». L'obtention de l'aval d'un comité d'éthique est indispensable, ce qui doit être précisé dans le chapitre « méthodes ».

Soumission des articles

La version soumise d'un article est définitive. Il n'est pas possible aux auteurs d'adresser ultérieurement une deuxième version de leur article, sous prétexte d'une population étudiée plus importante, d'un suivi plus grand ou d'une discussion plus étayée.

Les articles soumis peuvent être :

- acceptés sans modifications ;
- acceptés une fois corrigés selon des modifications proposées aux auteurs par le comité de rédaction après avis des experts : les auteurs doivent expliciter par écrit les corrections qu'ils ont apportées ;
- refusés, un avis motivé étant alors adressé aux auteurs.

Ceux-ci sont priés :

- de classer l'article dans l'ordre suivante : 1. page de titre, titre courts et auteurs, 2. résumé et mots-clés, 3. texte, 4. références, 5. figures, avec leur titre et leur légende sur une feuille séparée, 6. tableaux ;
- de dactylographier l'article sur papier format 21 x 29,7 en double interligne au seul recto (25 lignes par page, 65 signes par ligne, en respectant une marge de 1 cm sur le côté droit, de 4 cm sur les trois autres côtés. La saisie sera faite sur un logiciel word et la disquette remise avec le tirage papier ;
- de se soumettre aux règles de fond et de forme rappelées ci-après afin d'accélérer le processus de publication.

Les articles soumis pour publication sont à adresser au Pr Halima BENJELLOUN (voir contact).

Titre et auteurs

La page 1 comporte :

- le titre de l'article aussi concis et explicite que possible mais sans abréviation ;
- les auteurs : initiale du prénom, nom (correctement accentué), leur nombre est limité à 10 ;
- le titre court : appelé à apparaître en haut de chaque page en alternance avec le nom du premier auteur, il résume le titre de l'article en 3 à 5 mots ; des abréviations usuelles comme HTA, ECG, IDM... peuvent être utilisées.

Résumé

Sa longueur est strictement limitée à 250 mots pour les articles originaux et environ 150 mots pour les faits cliniques.

Destiné à être traduit, il doit être aussi précis que possible et indiquer le but de l'article, la méthodologie suivie, les principaux résultats, en particulier numériques : il se termine par une conclusion de portée pratique. L'utilisation d'abréviations et de tableaux est interdite. Le résumé est suivi d'une liste de mots-clés (2 à 6 pour les articles originaux, 2 à 5 pour les faits cliniques).

Texte

Sa longueur est limitée à 8 pages dactylographiées double interligne, résumé, références et figures non compris (5 pages pour les faits cliniques).

Dans la mesure du possible il est subdivisé en : introduction, méthodes, résultats, discussion, conclusion.

L'introduction définit succinctement la nature, le but de l'étude et résume brièvement la littérature dans le domaine. Les méthodes doivent être concises mais suffisamment détaillées pour permettre d'être reproduites par d'autres groupes (les méthodes précédemment publiées doivent être citées en référence). Les résultats doivent être présentés clairement en se limitant aux seules données de l'étude ; ils peuvent être allégés sans être dénudés par des tableaux ou des figures qui ne doivent pas faire double emploi avec le texte. La discussion interprète les résultats sans les répéter en insistant sur les relations existantes avec les travaux antérieurs dans le même domaine : elle souligne les conséquences cliniques qui en découlent.

Les valeurs mesurées sont exprimées en unités internationales : l'utilisation d'unités classiques consacrées par l'usage est admise.

Les abréviations non courantes doivent être évitées, cependant un petit nombre d'abréviations facilement compréhensibles peuvent être utilisées. Elles doivent être définies lors de leur première utilisation.

Références

Leur nombre est limité à 30 (à 10 pour les faits cliniques).

Elles sont classées par ordre chronologique d'arrivée dans le texte. Les références bibliographiques doivent comporter (normes de Vancouver).

En dehors d'éditoriaux, aucune référence ne pourra être faite à des communications personnelles, des dossiers d'expertises, des travaux non publiés, des manuscrits soumis ou en préparation. La référence aux thèses est strictement limitée aux travaux n'ayant pas fait l'objet d'une publication dans une revue ou dans un ouvrage, elle apparaît uniquement dans le texte entre parenthèses avec le nom de l'auteur, la ville de faculté et l'année.

Figures

Leur qualité doit être excellente. Les figures sont à adresser en triple exemplaire. Le nombre total des figures et des tableaux est limité à 8 et pour les faits cliniques à 5.

Chaque illustration équivaut à une figure.

Il est impératif de d'identifier chaque figure au dos, au crayon, par le nom du premier auteur, le titre de l'article, le numéro de la figure. Spécifier l'orientation (haut bas, droite, gauche). Les lettres ou symboles utilisés ne doivent pas être manuscrits. Utiliser des caractères à transférer de dimension suffisante de façon à ce que la figure reste lisible après réduction ; utiliser des flèches pour préciser les détails.

La légende doit être intelligible sans le secours du texte et être précédée du titre de la figure, (elle sera tapée en double interligne sur une feuille séparée qui sera clairement identifiée par le nom du premier auteur). Les abréviations utilisées sur la figure y seront définies dans l'ordre alphabétique.

Tableaux

Taper chaque tableau avec son titre et sa légende sur une page. Le titre sera bref et descriptif. La légende située en bas du tableau comprendra, en outre, toutes les abréviations utilisées définies par ordre alphabétique. Le numérotage en chiffres romains.

Corrections

Les corrections des épreuves doivent porter exclusivement sur les erreurs typographiques, à l'exclusion de tout autre correction ou remaniement (3 exemplaires seront adressés gratuitement au 1^{er} auteur.)

Lettre aux auteurs

Commentaire ou critique d'un article publié, la lettre aux auteurs ne doit pas constituer une publication parallèle. Sa longueur est limitée à 300 mots. La lettre est soumise à l'auteur de l'article concerné dont la réponse est publiée à la suite.

VASTAREL 35mg

INDISPENSABLE POUR LA PRISE EN CHARGE OPTIMALE DE L'ANGOR¹

VASTAREL, UN MODE D'ACTION UNIQUE AVEC DES BÉNÉFICES PATIENTS MAJEURS²



DIRECTEMENT À LA CELLULE CARDIAQUE

... POUR LE BIEN DU PATIENT

+33% d'ATP

Protège le cœur

Réduit les crises angineuses

Double les capacités physiques



1 comprimé
1 comprimé

1. VASTAREL 35 mg, comprimés pelliculés à libération modifiée, boîte de 60 comprimés. **2. DCI**: Dichlorhydrate de trimétazidine. **3. Composition***: Dichlorhydrate de Trimétazidine (35,00 mg), excipients q.s.p. **1 comprimé**. **4. Indications thérapeutiques***: La trimétazidine est indiquée en association dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine (angor) stable insuffisamment contrôlés, ou présentant une intolérance aux traitements anti-angineux de première intention. **5. Posologie et mode d'administration***: un comprimé deux fois par jour au moment des repas. Le bénéfice du traitement doit être réévalué après trois mois et la trimétazidine doit être arrêtée en l'absence de réponse. Patients insuffisants rénaux / âgés : la posologie recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (Clairance de la créatinine [30 - 60ml/min]) est d'un comprimé le matin, au petit-déjeuner. Sujets âgés : l'adaptation posologique doit être effectuée avec précaution. Population pédiatrique : Il n'y a pas de données disponibles. **6. Contre-indications***: - Hypersensibilité à la trimétazidine ou à l'un des excipients. - Maladie de Parkinson, symptômes parkinsoniens, tremblement, syndrome des jambes sans repos et autres anomalies motrices reliées. - Insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30ml/min). **7. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi***: Ce médicament n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor, il n'est pas non plus indiqué comme traitement initial de l'angor instable, ou de l'infarctus du myocarde, ni dans la phase pré-hospitalière ni pendant les premiers jours d'hospitalisation. En cas de survenue d'une crise d'angor, une réévaluation de la coronaropathie s'impose, et une adaptation du traitement doit être discutée (traitement médicamenteux et éventuellement révascularisation). La trimétazidine peut induire ou aggraver des symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), qui doivent être régulièrement recherchés, surtout chez les sujets âgés. Des chutes peuvent survenir en lien avec une instabilité posturale ou une hypotension artérielle, en particulier chez les patients sous traitement antihypertenseur (Cf. « Effets indésirables »). **8. Grossesse**: Il est préférable de ne pas prescrire ce médicament pendant la grossesse. **9. Allaitement**: l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement. **10. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**: des cas de vertiges et de somnolence ont été observés après commercialisation. **11. Effets indésirables***: Fréquents : sensations vertigineuses, céphalées, douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, vomissements, rash, prurit, urticaire, asthénie. Rares : palpitations, extrasystoles, tachycardie, hypotension artérielle, hypotension orthostatique pouvant être associée à un malaise, un vertige ou une chute, en particulier chez les patients recevant un traitement antihypertenseur, flushing. Fréquence indéterminée : symptômes parkinsoniens (tremblement, akinésie, hypertonie), instabilité posturale, syndrome des jambes sans repos, autres anomalies motrices reliées, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, troubles du sommeil (insomnie, somnolence), vertige, constipation, PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée), angioedème, agranulocytose, thrombocytopenie, purpura thrombocytopénique, hépatite. **12. Surdosage***. **13. Propriétés***: AUTRE MÉDICAMENT EN CARDIOLOGIE A VISEE ANTI-ANGINEUSE. Code ATC : C01EB15 (C. Système cardio-vasculaire). La trimétazidine est un anti-ischémique d'action métabolique sans aucun effet hémodynamique. En préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, la trimétazidine empêche l'abaissement du taux intracellulaire de l'ATP. **14. Conditions de prescription et de délivrance**: Liste I (tableau A) : prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en cardiologie. Renouvellement non restreint. N° AMM : 424/17 DMP/21/NCCD. PPV : 150,40 dh. Servier Maroc : Immeuble ZEYACO, lotissement Fath 4, Bd Abdelhadi BOUTALEB, Casablanca - Code Postal 20 180. Tél. : 05 22 79 52 52 - Fax : 05 22 79 52 53 * Pour une information plus complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). Abridged RSI - Approved on 26/06/2017. Validé localement le 11 mai 2018 par FL

