

Traduction française d'un article sur la prise en charge des patients atteints de maladie rythmique héréditaire et du COVID-19, préconisations d'un groupe d'experts européens, accepté dans la revue *Heart Rhythm*

COVID-19 et les syndromes d'arythmie héréditaire. Proposition de prise en charge. Traduction française au 30 mars 2020

Cheng-I Wu, MD,^{1,2} Pieter G. Postema, MD, PhD,^{1,2,9} Elena Arbelo, MD, PhD,^{3,9} 2 Elijah R. Behr, MBBS, MD,^{2,4,9} Connie R. Bezzina, PhD,^{1,2} Carlo Napolitano, MD, PhD,^{2,5,9} 3 Tomas Robyns, MD,^{2,6,9} Vincent Probst, MD, PhD,^{2,7,9} Eric Schulze-Bahr, MD, PhD,^{2,8,9} 4 Carol Ann Remme, MD, PhD,^{1,2,9} Arthur A.M. Wilde, MD, PhD.^{1,2,9, 5, 6}

1. Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Heart Center; Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Meibergdreef 9, 1105 9 AZ, Amsterdam, The Netherlands
2. European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARDHEART; <http://guardheart.ern-net.eu>).
3. Arrhythmia Section, Cardiology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona. Barcelona (Spain).IDIBAPS, Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona (Spain).Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid (Spain)
4. Cardiology Clinical Academic Group, St George's University of London and St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK
5. Molecular Cardiology and Medicine Division, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Pavia, Italy
6. Department of Cardiovascular Diseases, University Hospitals Leuven, Belgium
7. l'Institut du thorax, Service de Cardiologie du CHU de Nantes, Hopital Nord, Nantes Cedex, France
8. Institute for Genetics of Heart Diseases (IfGH), Division of Cardiovascular Medicine, University Hospital Münster, Münster, Germany.
9. European Cardiac Arrhythmia genetics focus group of EHRA

Mots-clé : SARS-CoV-2, COVID-19, Long QT syndrome, Brugada syndrome, Short QT syndrome, Catecholaminergic Polymorphic ventricular tachycardia

Conflict of interest statement: The authors have no conflicts to disclose

Correspondence Author: Name: Cheng-I Wu, M.D. Institution: Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Heart Center; Department of Clinical and Experimental Cardiology, Amsterdam Cardiovascular Sciences Meibergdreef 9, 1105 AZ, Amsterdam, The Netherlands.

Résumé :

Depuis que le premier cas a été signalé fin 2019, le virus SRAS-COV-2 et la maladie pulmonaire associée COVID-19 se sont répandus dans le monde entier et sont devenus une pandémie. En particulier, le taux de transmission élevé du virus en a fait une menace pour la santé publique mondiale. Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace prouvé contre le virus, et l'impact sur d'autres maladies est également incertain, en particulier le syndrome d'arythmie héréditaire.

On peut s'attendre à un effet arythmogène de COVID-19, qui pourrait contribuer à l'évolution de la maladie. Cela peut être important pour les patients présentant un risque accru d'arythmie cardiaque, soit secondaire à des affections acquises ou à des comorbidités, soit consécutif à des syndromes héréditaires. La prise en charge des patients présentant des syndromes d'arythmie héréditaires tels que le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique dans le contexte de la pandémie COVID-19 pourrait s'avérer particulièrement difficile. Selon l'anomalie héréditaire en cause, ces patients peuvent être sensibles aux effets proarythmiques des problèmes liés à la COVID-19, tels que la fièvre, le stress, les perturbations électrolytiques et l'utilisation de médicaments antiviraux. Nous décrivons ici les risques potentiels associés à la COVID-19 et les considérations thérapeutiques pour les patients présentant des syndromes d'arythmie héréditaire distincts et fournissons des recommandations, en fonction des possibilités locales, pour leur surveillance et leur prise en charge pendant cette pandémie.

Figure 1

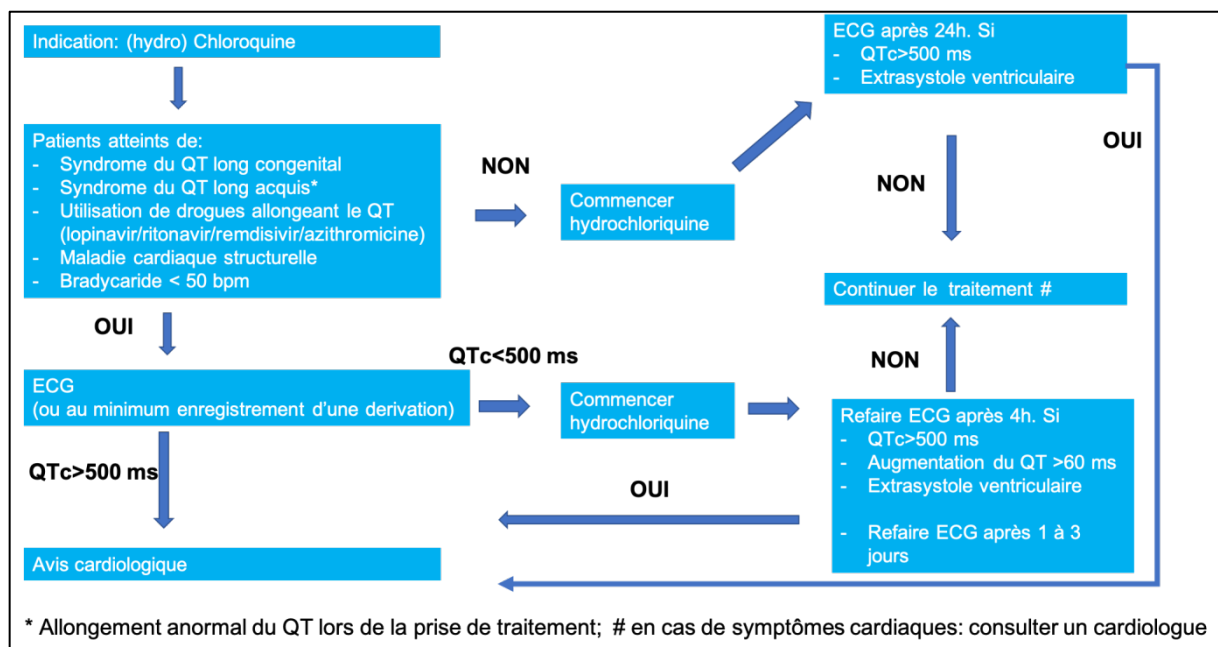


Figure 2

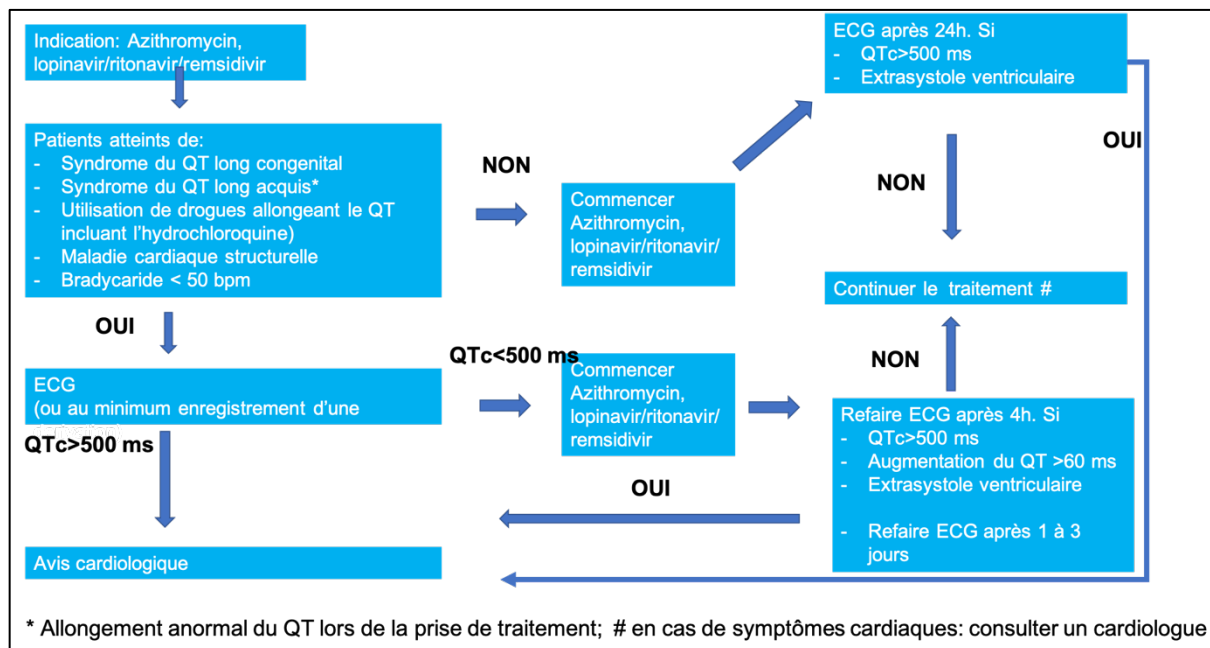


Figure 1 et 2 : Organigramme des orientations proposées pour la surveillance de l'intervalle QTc chez les patients recevant de l'(hydroxy-)chloroquine et/ou des médicaments antiviraux et/ou de l'azithromycine. Il convient de noter que tous les patients atteints d'un QTc ne présentent pas le même risque. La longueur de l'intervalle QTc est importante (comme le montre implicitement l'organigramme), mais le sexe, l'âge et le génotype sont également importants. Les patients LQT2 peuvent être plus à risque que les patients LQT1 par exemple. Le cardiologue consulté doit avoir une expérience suffisante des problèmes d'arythmie liés au QT.

Introduction :

Depuis que le premier cas a été signalé fin 2019, le virus SRAS-COV-2 et la maladie pulmonaire associée COVID-19 se sont répandus dans le monde entier et sont devenus une pandémie. En particulier, le taux de transmission élevé du virus en a fait une menace pour la santé publique mondiale.^{1, 2} Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace prouvé contre le virus, et l'impact sur les autres maladies est également incertain.

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN, membre de la famille des coronavirus, similaire au SRAS-CoV.³ Comme le SRAS-CoV, le SRAS-CoV-2 infecte les humains en se liant au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) à la surface de la cellule.³

Les patients infectés présentent diverses manifestations. Le symptôme clinique le plus courant est la fièvre (88,7%). Les autres symptômes sont la toux (67,8 %), l'essoufflement (18,7 %), la myalgie ou l'arthralgie (14,9 %), les céphalées (13,6 %), la diarrhée (3,8 %), le mal de gorge (13,9 %) et les expectorations (33,7 %) et la fatigue (38,1%).⁴ Des études ont montré que si la grande majorité des patients présentent des symptômes mineurs, il est également possible que les cas infectés deviennent gravement malades, en particulier les personnes

âgées (plus de 60 ans) ou les patients présentant des comorbidités.^{1, 2} Les patients gravement atteints peuvent présenter une détresse respiratoire aiguë (15,6%) qui nécessite une ventilation mécanique invasive (14,5%) et une oxygénation extracorporelle par membrane (2,9%).⁴

Effets cardiaques possibles du virus corona SRAS-COV-2

Un registre de 1 099 cas de COVID-19 a fait état d'une prévalence plus élevée de l'hypertension (23,7 % contre 13,4 %) et de la coronaropathie (5,8 % contre 1,8 %) chez les patients gravement atteints par rapport à ceux qui ne le sont pas.⁴ Une autre étude, portant sur 138 patients COVID-19 hospitalisés, a comparé les patients admis en unité de soins intensifs (USI) et ceux qui ne le sont pas. Des taux plus élevés d'hypertension (58,3 % contre 21,6 %, $p < 0,001$) et de maladies cardiovasculaires (25,0 % contre 10,8 %, $p=0,04$) chez les patients des unités de soins intensifs.¹ En outre, il est également essentiel de comprendre que bien que la plupart des présentations cliniques concernent le système respiratoire, la maladie peut également avoir un impact sur le système cardiovasculaire.⁵ Outre le système respiratoire, l'ECA2 s'exprime dans le système cardiovasculaire humain, y compris le cœur,⁶ et un certain nombre de mécanismes ont été mis en avant selon lesquels le SRAS-CoV-2 peut provoquer des lésions myocardiques.

Il s'agit notamment de mécanismes impliquant un dérèglement des voies de signalisation de l'ECA2 (des études animales ont montré que les taux d'ECA2 cellulaire diminuent en cas d'infection par le CoV-SAR), de tempête de cytokines et de myocardite^{7,8}. Bien que les lésions myocardiques mises en évidence par des marqueurs cardiaques élevés tels que le hs-TnI aient été reconnues et qu'une myocardite fulminante ait été signalée, on ne sait pas encore si les complications cardiovasculaires comprennent des arythmies malignes. Dans l'étude susmentionnée portant sur 138 patients hospitalisés pour une COVID-19, une arythmie (non précisée) a été signalée chez 17 % de l'ensemble des patients et chez 16 des 36 patients admis aux soins intensifs.

On peut donc s'attendre à un effet arythmogène du COVID-19, qui pourrait contribuer à l'évolution de la maladie. Cela peut être important pour les patients présentant un risque accru d'arythmies cardiaques, soit secondaire à des affections acquises ou à des comorbidités, soit consécutif à des syndromes héréditaires. La prise en charge des patients présentant des syndromes d'arythmie héréditaires tels que le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome du QT court et la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique dans le cadre de la pandémie COVID-19 pourrait s'avérer particulièrement difficile. Selon l'anomalie héréditaire en cause, ces patients peuvent être sensibles aux effets pro-arythmiques des problèmes liés à la COVID-19, tels que la fièvre, le stress, les perturbations électrolytiques et l'utilisation de médicaments antiviraux. Des précautions et des mesures préventives supplémentaires sont donc nécessaires, notamment la surveillance par ECG, un traitement antiarythmique agressif et une distanciation sociale plus stricte pour prévenir l'infection.⁹

Nous décrivons ici les risques potentiels associés à la COVID-19 et les considérations thérapeutiques pour les patients présentant des syndromes d'arythmie héréditaire distincts et fournissons des recommandations pour leur surveillance et leur prise en charge pendant cette pandémie.

Le syndrome du QT long

Le syndrome du QT long (LQTS) se caractérise par une repolarisation ventriculaire anormalement prolongée, qui se manifeste par une prolongation de l'intervalle QT sur l'ECG de surface, ce qui se traduit par un risque accru d'arythmie maligne de type « Torsades de Pointes » et de fibrillation ventriculaire pouvant entraîner une mort subite. Le LQTS est une maladie héréditaire causée par des variants pathogènes dans les gènes codant pour les canaux ioniques (KCNQ1, KCNH2, SCN5A). Une situation clinique souvent rencontrée est cependant l'allongement de l'intervalle QT acquis, qui se produit par exemple lors d'une ischémie myocardique, d'une hypothermie, d'un large éventail de médicaments, d'une hypokaliémie ou d'une septicémie. Une grave prolongation de l'intervalle QTc due à ces conditions peut également entraîner des arythmies malignes.

En général, les patients qui présentent des formes sévères de prolongation de l'intervalle QT acquis ont également une prédisposition génétique à la prolongation de l'intervalle QTc,¹⁰ mais sans cette provocation extrême, ces patients ont généralement des intervalles QT normaux. En fait, de nombreux patients atteints de LQTS peuvent également avoir des intervalles QT dans les limites normales au repos, bien que cela les expose à un risque plus élevé d'arythmies malignes, en particulier lors de provocations telles que l'utilisation de médicaments prolongeant l'intervalle QTc^{11,12}. Une différence générale importante entre les patients atteints de LQTS grave (héréditaire) et de prolongation du QT acquise grave est leur âge ; les formes graves de LQTS apparaissent habituellement pendant la (petite) enfance (des bébés aux adolescents) et rarement après l'âge de 40 ans, bien que le risque d'événements mettant la vie en danger continue pour ces patients après l'âge de 40 ans.¹³ En revanche, les prolongations du QT- acquises se produisent généralement chez les patients plus âgés parce que ces événements provocateurs critiques se produisent plus souvent chez les patients plus âgés.¹⁴

Syndrome du QT long et COVID-19

Plusieurs questions doivent être prises en compte lors de l'évaluation du COVID-19 en relation avec la prolongation de l'intervalle QT héréditaire ou acquise.

Le facteur déterminant le plus important de risque pour les arythmies malignes chez les patients atteints de LQTS ou d'une prolongation acquise de l'intervalle QT, est l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments prolongeant l'intervalle QTc dans le cadre des manifestations graves du COVID-19. De nombreux médicaments (avec ou sans indications cardiaques) peuvent bloquer les courants potassiques cardiaques, ce qui entrave la repolarisation des ventricules avec un allongement ultérieur de l'intervalle QT et un risque accru d'arythmies malignes.¹² En outre, de nombreux médicaments peuvent modifier le métabolisme des médicaments, par exemple en raison de l'inhibition du CYP3A4, ce qui peut augmenter encore les niveaux plasmatiques des médicaments prolongeant l'intervalle QT et accroître le risque. Le COVID-19 est particulièrement concerné, car certains éléments indiquent que la chloroquine et l'hydroxychloroquine pourraient être utiles.¹⁵

La chloroquine est l'un des médicaments antipaludiques les plus utilisés dans le monde, mais elle a également été étudiée comme un médicament antiviral potentiel à large spectre.¹⁶ Parmi ses mécanismes, la chloroquine semble interférer avec la glycosylation terminale de l'ACE2 et peut donc influencer négativement la liaison des récepteurs du virus et mettre fin à

l'infection.^{17, 18, 19} Toutefois, la chloroquine est étroitement liée à la quinidine et, bien que cette dernière soit utilisée comme médicament anti-arythmique, par exemple dans le syndrome de Brugada et les formes idiopathiques de fibrillation ventriculaire, elle est également bien connue pour ses effets prolongeant l'intervalle QT et a été associée à des arythmies malignes liées à l'intervalle QT. Heureusement, l'effet prolongateur de l'intervalle QT de la chloroquine est très modeste et, en général, il n'entraîne pas de prolongation cliniquement significative de l'intervalle QT chez les patients ne souffrant pas de LQTS.²⁰ Le sulfate d'hydroxychloroquine, un dérivé moins toxique de la chloroquine, est largement utilisé dans le traitement chronique des maladies auto-immunes sans effets significatifs sur les paramètres de l'ECG²¹ et il a récemment été démontré qu'il inhibe aussi efficacement l'infection par le SRAS-CoV-2 in vitro.²² Cependant, la chloroquine et l'hydroxychloroquine sont toutes deux métabolisées par le CYP3A4, et le traitement COVID-19 par (hydroxy)chloroquine peut être associé à des traitements antiviraux supplémentaires tels que le ritonavir plus le lopinavir (deux puissants médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ; leur combinaison est associée à une légère prolongation de l'intervalle QT), l'azithromycine (outre un antibiotique macrolide également étudié pour ses propriétés antivirales, avec également une (faible) inhibition du CYP3A4 et associée à une légère prolongation de l'intervalle QT), ou le remdésivir (un médicament expérimental pour lequel le métabolisme et les éventuels effets de prolongation de l'intervalle QT ne sont pas encore résolus). L'association de l'(hydroxy)chloroquine avec ces médicaments pourrait donc entraîner des taux plasmatiques plus élevés et une prolongation significative de l'intervalle QT.

Nous conseillons donc de surveiller les intervalles QT et le rythme cardiaque au moment de la prise de ces médicaments, étant donné le risque accru d'arythmies malignes (figure 1). En outre, les médecins doivent être conscients des effets alpha-bloquants de l'(hydroxy)chloroquine, qui peuvent donc entraîner une hypotension. La fièvre est un autre problème. Certains patients atteints de LQTS peuvent présenter un risque accru d'arythmies malignes lorsqu'ils font de la fièvre.²³ L'effet de la fièvre est toutefois beaucoup moins évident chez les patients atteints de LQTS que chez ceux atteints de BrS par exemple (voir ci-dessous), et aucune précaution n'est conseillée pour les patients atteints de LQTS qui font de la fièvre. Cependant, comme la plupart des patients hospitalisés pour COVID-19 ont de la fièvre, une certaine prudence est conseillée chez les patients atteints de LQTS (en particulier les LQTS de type 2).

La contribution distincte de la fièvre dans la prolongation de l'intervalle QT acquis est mal connue, mais la septicémie est un dénominateur du risque de prolongation de l'intervalle QT acquis²⁴ et le choc septique est l'un des scénarios cliniques de la COVID-19. Enfin, l'interprétation de l'intervalle QT n'est pas facile, mais des conseils sont disponibles.

Alors que les patients de la COVID-19 admis dans les unités de soins intensifs disposent souvent d'une surveillance ECG continue, la surveillance ECG des patients hospitalisés qui sont traités dans une chambre d'isolement peut être difficile. Néanmoins, si possible, nous conseillons (figure 1) de surveiller les intervalles QT au départ et 4 heures après l'installation de l'(hydroxy)chloroquine et/ou de la thérapie antivirale chez les patients atteints de LQTS congénitale ou acquise, les patients qui prennent déjà d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT et les patients atteints de cardiopathie ou de bradycardie structurelle. Un deuxième ECG est recommandé après 1 à 3 jours. Chez tous les autres patients, la surveillance de l'intervalle QTc doit être effectuée 24 heures après le début du traitement. Au cours d'un

traitement à l'(hydroxy)chloroquine et/ou anti-viral, la surveillance de l'intervalle QTc est en outre indiquée en cas d'aggravation de la fonction rénale / hépatique et de troubles électrolytiques (en particulier K⁺, Ca²⁺ et Mg²⁺), notamment chez les patients atteints de LQTS ou chez les patients présentant des intervalles QT anormaux au départ. En outre, un traitement par bêta-bloquants doit être envisagé si le patient n'est pas encore traité. Des cardiologues de toute l'Europe, du Canada et des États-Unis ont lancé un registre des intervalles QT pour les patients COVID-19 traités à la chloroquine, à l'hydroxychloroquine et/ou aux antiviraux et la contribution est ouverte à tous.

En résumé, nous conseillons (figure 1) :

Surveillance de l'intervalle QTc lors de l'utilisation de l'(hydroxy)chloroquine chez les patients COVID-19

- Surveillance de l'intervalle QTc lors de l'utilisation ou de la combinaison de médicaments antiviraux chez les patients atteints de COVID-19
- Surveillance de l'intervalle QTc chez les patients présentant une LQTS connue, une prolongation de l'intervalle QT acquise ou des affections associées à une prolongation de l'intervalle QT acquise (par exemple, utilisation d'autres médicaments prolongeant l'intervalle QT, cardiopathie structurelle, bradycardie <50/min, maladie hépatique et rénale)
- Lorsque l'intervalle QTc est supérieur à 500 msec, il est conseillé de consulter un cardiologue pour obtenir des conseils (ce qui pourrait, par exemple, entraîner une intensification de la surveillance, une augmentation des niveaux de potassium et/ou l'arrêt d'un ou plusieurs médicaments prolongeant l'intervalle QT).

Le syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada (BrS) est un trouble du syndrome d'arythmie familiale caractérisé par un aspect ECG de Brugada de type 1 dans les dérivations précordiales droites (élévation du ST de type convexe et inversion de l'onde T dans la dérivation V1 et/ou V2) et un risque accru de fibrillation ventriculaire et de mort cardiaque subite. Jusqu'à 30 % des patients atteints de BrS sont porteurs d'une variante pathogène (mutation) de perte de fonction dans le SCN5A, le gène qui code le canal sodique cardiaque, comme substrat physiopathologique de leur maladie.²⁵ Les médicaments les plus fréquemment utilisés pour les patients atteints de SRAS-CoV- 2 et COVID-19 ne figurent pas sur la liste des médicaments à éviter par les patients atteints de BrS.²⁶ Cependant, il est important de prêter attention à la prise en charge des patients atteints de BrS dans le contexte de l'épidémie de SRAS-CoV-2, car les manifestations ECG de la maladie peuvent être découvertes pendant la fièvre et que la fièvre a été associée sans équivoque à des événements arythmiques potentiellement mortels chez les patients atteints de cette maladie.

La reconnaissance de l'importance de la fièvre dans la BrS a commencé par quelques rapports de cas ²⁷ et a ensuite été étudiée de manière plus systématique dans des études ultérieures.^{28,29,30} Une étude, menée sur 24 patients atteints de BrS, dont 3 avait subi un arrêt cardiaque déclenché par la fièvre, a comparé les ECG de patients atteints de BrS pendant et après la fièvre (normothermie), et un groupe témoin de patients sans fièvre.²⁸ Alors qu'une augmentation de la température corporelle a réduit l'intervalle PR chez les individus témoins, elle a augmenté l'intervalle PR chez les patients atteints de BrS en plus d'augmenter la largeur

du complexe QRS et d'augmenter clairement le point J maximum.²⁸ Une autre étude a montré que la BrS associée à la fièvre semble être associée à un risque futur plus élevé de troubles du rythme par rapport au patients ayant un type 1 induit par le médicament.³⁰ Enfin, la fièvre semble être particulièrement à risque chez les enfants.²⁹ En effet, dans un registre de patients BrS symptomatiques (le registre SABRUS), environ 6% des troubles du rythme étaient associés à la fièvre et le taux le plus élevé de trouble du rythme déclenchées par la fièvre a été observé chez les patients très jeunes (65%, âge ≤5 ans). Dans la tranche d'âge de 16 à 70 ans, seulement 4 % des troubles du rythme étaient liés à la fièvre. Chez les personnes âgées (>70 ans), ce pourcentage est passé à 25 %.²⁹

En cas de fièvre, la présence d'un variant pathogène dans le gène SCN5A peut être particulièrement pertinent. Dans une seule série de 111 patients atteints de BrS, 22 ont présenté un arrêt cardiaque, dont 4 étaient liés à la fièvre. Trois de ces 4 patients présentaient une variant pathogène du gène SCN5A.²⁸

Dans le registre SABRUS, le pourcentage de variants pathogènes du SCN5A était de 77% chez 12 enfants et 27 % des adultes atteints de troubles du rythmes graves.²⁹

Les auteurs ont également effectué une analyse de tous les cas publiés (jusqu'en 2018) de troubles rythmes graves déclenchée par la fièvre (40 patients dans 22 rapports). Une variant supposé pathogène du SCN5A a été trouvée chez 13 (68 %) des 19 patients testés.²⁹

De plus, dans une population pédiatrique multicentrique de 106 patients, 10 patients ont eu un trouble du rythme grave pendant le suivi, qui a été déclenchée par la fièvre chez 27% d'entre eux. Neuf de ces patients ont fait l'objet d'un test génétique et tous, y compris ceux présentant trouble du rythme grave déclenché par la fièvre, étaient positifs pour un variant pathogène du gène SCN5A.³¹ Enfin, les données préliminaires d'une cohorte pédiatrique ont indiqué que les enfants présentant une mutation du gène SCN5A ont principalement développé un ECG de type 1 pendant la fièvre (43,8 % des enfants ayant développé un ECG de type 1 pendant la fièvre présentaient une mutation du gène SCN5A contre 4,2 % des enfants sans type 1 pendant la fièvre) et ont subi des événements pendant le suivi (7/21 contre 0/47). Ces études indiquent collectivement que la fonction des canaux sodiques est sensible à la température. Cette sensibilité peut être due à une altération de la cinétique sensible à la température, en particulier une inactivation accélérée,³² et/ou une diminution de l'expression des canaux sodiques à des températures plus élevées. De même, dans d'autres maladies à médiation par les canaux sodiques, l'augmentation de la température sensibilise les patients aux symptômes liés à la maladie.^{33, 34}

Sur la base de ce qui précède, nous estimons que les recommandations suivantes sont pertinentes :

1. Tous les patients atteints du syndrome de Brugada doivent s'auto-traiter immédiatement avec du paracétamol/acétaminophène s'ils présentent des signes de fièvre et s'isoler.
2. Les patients sans DAI qui sont plus à risque en raison de la fièvre comprennent :
 - a. les pathologies des canaux sodiques avec ou sans aspect ECG de type 1,
 - b. les enfants et les jeunes adultes (moins de 26 ans) et les personnes âgées (plus de 70 ans) atteints du syndrome de Brugada

c. tous les patients présentant un aspect spontané de Brugada de type 1 et/ou une syncope cardiaque.

3. Si ces patients à haut risque développent une forte fièvre (>38,5C) malgré le paracétamol ils devront se rendre au service des urgences*. Le service des urgences doit être prévenu pour permettre au personnel d'évaluer le patient avec un équipement de protection approprié. L'évaluation doit comprendre un ECG** et une surveillance de l'arythmie. Si l'ECG montre un aspect ECG de Brugada de type 1, le patient devra être gardé en observation jusqu'à ce que la fièvre et/ou l'aspect ECG disparaissent. Si tous les ECG ne montrent aucun signe de l'ECG de type 1, le patient peut rentrer chez lui pour s'isoler.

3. Les patients qui ne font pas partie du groupe à haut risque et qui présentent un aspect de l'ECG de type 1 induit par le médicament, aucun symptôme de syncope et aucun signe d'un aspect de type 1 spontané à un autre moment sont à plus faible risque et peuvent se permettre de s'isoler chez eux. Le risque de se rendre au service des urgences et de contracter la COVID-19 est susceptible de l'emporter sur le risque de trouble du rythme grave. La fréquentation de l'hôpital devrait alors être dictée par d'autres caractéristiques cliniques. Le même conseil vaut pour les patients porteurs d'un DAI.

* la présence au service des urgences peut nécessiter une régulation en fonction de la capacité de service et du risque d'infection par COVID-19.

** idéalement trois ECG différents avec V1 et V2 dans les 4e, 3e et 2e espaces intercostales.

La gestion de l'hôpital doit inclure la surveillance des anomalies de l'ECG et de l'arythmie, ainsi que des efforts pour réduire la température corporelle (avec des médicaments antipyrétiques, de préférence du paracétamol/acétaminophène, ou éventuellement de l'ibuprofène).

Plus généralement, les patients atteints de BrS, en particulier ceux qui présentent un variant pathogène ou probablement pathogène du gène SCN5A, doivent évaluer soigneusement si la distanciation sociale, la mesure préventive la plus importante pour l'infection par le virus du SRAS-CoV-2, peut être suffisamment réalisée dans leur environnement quotidien. Si cela n'est pas possible, il leur est conseillé de s'isoler dans leur environnement privé.

Syndrome du QT court

Le syndrome du QT court (SQTS) est un syndrome d'arythmie familiale caractérisé par des intervalles QT courts sur l'ECG et un taux significatif d'arythmies ventriculaires.³⁵ C'est une maladie hétérogène causée par des variants pathogènes dans au moins trois gènes différents des canaux potassiques (KCNH2, KCNQ1 et KCNJ2) et le gène de l'échangeur chlorure-bicarbonate cardiaque (SLC4A3).³⁶ Il s'agit d'une maladie extrêmement rare ; dans une récente revue systématique de la littérature, seuls 110 cas ont été décrits. Aucun déclencheur spécifique de troubles du rythme y compris la fièvre, n'a été décrit. Par conséquent, sur la base des connaissances, les patients SQTS ne semblent pas courir de risque particulier lorsqu'ils sont affectés par la COVID-19.

Des médicaments potentiels pour les patients COVID-19, comme la chloroquine, pourraient en fait être bénéfiques pour les patients SQTS en raison de l'allongement de leur intervalle QT, comme l'ont suggéré les données de modélisation pour les SQTS de type 1 (liés au KCNH244) et de type 3 (liés au KCNJ2³⁷). À notre connaissance, il n'existe pas de données cliniques. Nous ne pensons donc pas qu'il y ait un problème particulier lorsque les patients du SQTS sont infectés par le CoV-2 du SRAS.

Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique

La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVCP) est un syndrome d'arythmie familiale caractérisé par des arythmies ventriculaires liées à l'adrénergisme (c'est-à-dire pendant l'exercice ou le stress).³⁵ C'est une maladie hétérogène avec des variants pathogènes dans RYR2 codant pour le récepteur 2 de la ryanodine est le plus important contributeur.³⁸ La maladie est particulièrement maligne chez les enfants, mais les adultes peuvent également être gravement touchés. Le traitement de première ligne comprend une thérapie intensive par bêta-bloquants. Dans les cas de réponse insuffisante, il convient d'ajouter de la flécaïnide ou de procéder à une dénervation sympathique.³⁸ Il convient d'éviter le traitement par DAI.³⁹ Comme mentionné ci-dessus, l'exercice et les circonstances émotionnelles constituent des déclencheurs spécifiques des troubles du rythme cardiaque. Une augmentation du rythme cardiaque, en tant que symptôme important de la fièvre, ne semble pas suffisante à elle seule pour provoquer des arythmies ventriculaires. En effet, une comparaison de la charge d'ectopie ventriculaire à l'effort et d'un protocole de stimulation équivalent (5-10 battements au-dessus du seuil d'ectopie ventriculaire) chez 3 patients atteints d'un DAI a montré que la stimulation seule ne provoquait pas d'ectopie ventriculaire.⁴⁰

La fièvre, en tant que déclencheur spécifique, n'a pas été décrite.

On ne peut que spéculer sur les circonstances stressantes dans lesquelles les patients COVID-19 se trouvent et qui entraîneront une augmentation de la charge d'arythmies. La thérapie antivirale proposée pour la COVID-19 ne devrait pas entraîner de risque accru. Les seules interactions pharmacologiques potentiellement délétères chez ces patients sont les médicaments ayant une activité mimétique des alpha ou bêta-adréno-récepteurs, qui peuvent être utilisés dans les cas nécessitant un soutien hémodynamique. L'épinéphrine intraveineuse a été utilisée pour démasquer les arythmies ventriculaires et les premières données ont suggéré que l'épinéphrine était plus efficace que le test d'exercice pour démasquer les arythmies ventriculaires. Des études ultérieures ont toutefois révélé une faible sensibilité et une grande spécificité.⁴¹ Néanmoins, sur la base de leur mécanisme d'action physiopathologique, l'épinéphrine, l'isoprotérénol et la dobutamine, tous agonistes des récepteurs alpha et/ou B1, devraient probablement être évités. La milrinone, l'inhibiteur de la phosphodiesterase 3 le plus utilisé, agit en diminuant la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (cAMP). Cela peut potentiellement stimuler le récepteur RyR2 et doit donc être utilisé avec prudence. Les patients atteints de CPVT, en particulier ceux qui étaient symptomatiques avant le diagnostic, doivent poursuivre leur traitement par bêta-bloquant avec ou sans flécaïnide aussi longtemps qu'il est toléré sur le plan hémodynamique. La flécaïnide a des interactions avec le Ritonavir/Lopinavir et la chloroquine, pourtant, nous pensons que c'est une thérapie suffisamment importante pour ne pas s'arrêter dans ces circonstances particulièrement stressantes.

Sur la base de ce qui précède, nous suggérons également d'éviter l'épinéphrine dans le cadre d'une réanimation si possible. C'est probablement le seul contexte de réanimation où l'épinéphrine est contre-indiquée.⁴²

Conclusion

Les patients présentant des syndromes d'arythmie héréditaire peuvent être exposés à un risque pro-arythmique accru dans le cadre d'une infection par COVID-19, ce qui nécessite des précautions supplémentaires et une prise en charge spécialisée. Les mesures préventives doivent inclure une stricte distanciation sociale pour éviter l'infection, un traitement antipyrétique agressif pour réduire la fièvre chez les patients atteints du syndrome de Brugada et un suivi ECG chez les patients atteints du syndrome du QT long traités par des médicaments antiviraux.

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;
2. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl* 2020;**395**:514–23.
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;**579**:270–3.
4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;
5. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;**39**:618–25.
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;**11**:875–9.
7. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;
8. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;
9. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G, *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. *Lancet Lond Engl* 2020;
10. Strauss DG, Vicente J, Johannesen L, Blinova K, Mason JW, Weeke P, *et al.* Common Genetic Variant Risk Score Is Associated With Drug-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes Risk: A Pilot Study. *Circulation* 2017;**135**:1300–10.
11. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, *et al.* Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:51–9.
12. Postema PG, Neville J, Jong JSSG de, Romero K, Wilde AAM, Woosley RL. Safe drug use in long QT syndrome and Brugada syndrome: comparison of website statistics. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2013;**15**:1042–9.
13. Goldenberg I, Moss AJ, Bradley J, Polonsky S, Peterson DR, McNitt S, *et al.* Long-QT syndrome after age 40. *Circulation* 2008;**117**:2192–201.
14. Rimbert A, Dalila N, Wolters JC, Huijckman N, Smit M, Kloosterhuis N, *et al.* A common variant in CCDC93 protects against myocardial infarction and cardiovascular mortality by regulating endosomal trafficking of low-density lipoprotein receptor. *Eur Heart J* 2020;**41**:1040–53.
15. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;**30**:269–71.
16. Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis* 2006;**6**:67–9.
17. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020;

18. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.
19. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;2:69.
20. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007;7:549–58.
21. Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, *et al.* Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatol Oxf Engl* 2007;46:808–10.
22. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020;6:16.
23. Amin AS, Herfst LJ, Delisle BP, Klemens CA, Rook MB, Bezzina CR, *et al.* Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmias in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:2552–61.
24. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, *et al.* Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–87.
25. Antzelevitch C, Yan G-X, Ackerman MJ, Borggrefe M, Corrado D, Guo J, *et al.* J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm* 2016;13:e295-324.
26. Postema PG, Wolpert C, Amin AS, Probst V, Borggrefe M, Roden DM, *et al.* Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website (www.brugadadrugs.org). *Heart Rhythm* 2009;6:1335–41.
27. Chockalingam P, Rammeloo LA, Postema PG, Hrudá J, Clur S-AB, Blom NA, *et al.* Fever-induced life-threatening arrhythmias in children harboring an SCN5A mutation. *Pediatrics* 2011;127:e239-244.
28. Amin AS, Meregalli PG, Bardai A, Wilde AAM, Tan HL. Fever increases the risk for cardiac arrest in the Brugada syndrome. *Ann Intern Med* 2008;149:216–8.
29. Michowitz Y, Milman A, Sarquella-Brugada G, Andorin A, Champagne J, Postema PG, *et al.* Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm* 2018;15:1394–401.
30. Mizusawa Y, Morita H, Adler A, Havakuk O, Thollet A, Maury P, *et al.* Prognostic significance of fever-induced Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1515–20.
31. Andorin A, Behr ER, Denjoy I, Crotti L, Dagradi F, Jesel L, *et al.* Impact of clinical and genetic findings on the management of young patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2016;13:1274–82.
32. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, *et al.* Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803–9.
33. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, *et al.* Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343–5.
34. Novella SP, Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A case of inherited erythromelalgia. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:229–34.

35. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, *et al.* HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;**10**:1932–63.
36. Raschwitz LS, El-Battrawy I, Schlenrich K, Besler J, Veith M, Roterberg G, *et al.* Differences in Short QT Syndrome Subtypes: A Systematic Literature Review and Pooled Analysis. *Front Genet* 2019;**10**:1312.
37. Luo C, Wang K, Liu T, Zhang H. Computational Analysis of the Action of Chloroquine on Short QT Syndrome Variant 1 and Variant 3 in Human Ventricles. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf* 2018;**2018**:5462–5.
38. Werf C van der, Wilde AAM. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: from bench to bedside. *Heart Br Card Soc* 2013;**99**:497–504.
39. Werf C van der, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, *et al.* Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. *Eur Heart J* 2019;**40**:2953–61.
40. Danielsen TK, Manotheepan R, Sadredini M, Leren IS, Edwards AG, Vincent KP, *et al.* Arrhythmia initiation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1 depends on both heart rate and sympathetic stimulation. *PLoS One* 2018;**13**:e0207100.
41. Marjamaa A, Hiippala A, Arrhenius B, Lahtinen AM, Kontula K, Toivonen L, *et al.* Intravenous epinephrine infusion test in diagnosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;**23**:194–9.
42. Bellamy D, Nuthall G, Dalziel S, Skinner JR. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia: The Cardiac Arrest Where Epinephrine Is Contraindicated. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2019;**20**:262–8.