

Biomarqueurs cardiaques dans le COVID-19 : Mise au point

Cardiac injury biomarkers in COVID-19: A review

Tarek Ellouze, Amine Bahloul, Selma Charfeddine, Faten Triki, Rania Hammami, Leila Abid, Samir Kammoun.

Cardiology department, University hospital of Sfax, Tunisia

Résumé

L'infection par le nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, provoque un syndrome clinique appelé COVID-19. Lorsqu'il est sévère, COVID-19 est une maladie systémique caractérisée par une hyperinflammation, une tempête de cytokines et une élévation des biomarqueurs cardiaques. Bien que présentant un tropisme principalement respiratoire, le SARS-CoV-2 peut provoquer des perturbations des biomarqueurs cardiaques qui restent incomplètement comprises à l'heure actuelle. Ici, nous passons en revue ce qui est connu sur le mécanisme de cette souffrance myocardique dans le COVID-19, ainsi les implications cliniques d'élévation des biomarqueurs cardiaques.

Mots-clés

maladies cardiovasculaires, biomarqueurs cardiaques, myocardite, coronavirus, troponines cardiaques, complications thrombotiques, inflammation.

Summary

Infection with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, produces a clinical syndrome known as COVID-19. When severe, COVID-19 is a systemic illness characterized by hyperinflammation, cytokine storm and elevations of cardiac injury biomarkers. Although having a mainly respiratory tropism, SARS-CoV-2 can cause disturbances of the cardiac biomarkers which still poorly understood at present. Here we review what is known about the mechanism of this myocardial suffering in COVID-19, thus the clinical implications of increasing cardiac biomarkers.

Keywords

Cardiovascular disease, cardiac biomarkers, myocarditis, coronavirus, cardiac troponins, thrombotic complications, inflammation.

Correspondance

Tarek Ellouze

Cardiology department, University hospital of Sfax, Tunisia

Email: tarakellouz@hotmail.fr

INTRODUCTION

En décembre 2019, une infection par un nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) a émergé dans la région de Wuhan en Chine et a pris le nom de COVID-19 (coronavirus disease 2019). Elle s'est propagée à l'échelle mondiale au point d'être qualifiée de pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé. Le nombre de patients atteints de COVID-19 continue d'augmenter avec plus de deux millions de cas confirmés dans le monde (1).

Les premières publications sur le COVID-19 viennent essentiellement de la Chine, toutefois depuis la propagation de la maladie vers l'occident, leurs données commencent à être publiées et nous comptons plus de 5000 citations PubMed impliquant le terme «COVID» à mi-avril 2020.

Suite à ses données publiées, il est clair qu'en dehors du tropisme principalement respiratoire de cette maladie, le SRAS-CoV-2 semble avoir un double impact cardiovasculaire : d'une part la présence de comorbidités cardio-vasculaires peut aggraver la sévérité de la maladie (2), d'autre part, le coronavirus peut par lui-même causer des lésions myocardiques présentes chez 20 à 30% des patients hospitalisés et qui sont potentiellement mortelles avec plus de 50% de mortalité dans ce groupe (3,4). Cette souffrance myocardique est détectée par des modifications dynamiques des biomarqueurs cardiaques touchant essentiellement les troponines cardiaques (TnT) et les peptides natriurétiques de type B (BNP ou NT-proBNP) (4).

Dans cette revue, nous discutons les mécanismes potentiels et l'impact pronostique et thérapeutique de cette atteinte myocardique au cours du COVID-19 selon les dernières publications dans ce sujet.

ATTEINTE CARDIAQUE DANS LE COVID-19 : PRÉVALENCE ET IMPACT PRONOSTIQUE

L'élévation des troponines cardiaques et des peptides natriurétiques type B, indiquant une atteinte myocardique, est fréquente chez les patients atteints d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et elle est corrélée à la gravité de la maladie (5,6). Le syndrome respiratoire aigu secondaire au coronavirus n'échappe pas à la règle, dès les premiers papiers publiés, une souffrance myocardique a pu être mise en évidence par une élévation de troponine chez 5 des 41 premiers patients infectés à Wuhan (7). Dans un papier récent résumant l'évolution clinique de 416 patients

infectés hospitalisés en Chine, environ 20% des malades avaient une élévation significative de troponine cardiaque de haute sensibilité (hs-cTnI) (3). Cette atteinte cardiaque est associée à un pronostic plus mauvais avec plus de patients pris en charge en réanimation que les autres, et une mortalité très élevée dépassant les 50%, alors que le taux de mortalité globale des patients hospitalisés dans les séries chinoises publiées était entre 13 et 23% (3,4). De même, une autre série récente de la Chine publiée dans le Lancet à propos de 191 patients retrouve que le taux de troponine (hs-cTnI) est augmenté chez près de la moitié des patients décédés de l'infection (8).

Les patients avec des taux élevés de troponine dépassant les 99ème percentile avaient aussi des taux significativement plus élevés des autres biomarqueurs de la souffrance myocardique, spécifiquement le taux de créatine-kinase-MB, le taux de myoglobine, ainsi le taux du peptide natriurétique de type B (BNP) (4). Les taux de BNP étaient également élevés dans une série américaine de 21 patients admis aux soins intensifs à Washington pour une infection au coronavirus (9). Cependant, dans une analyse de régression multivariée sur les facteurs de risque associés à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19, les patients présentant des troponines élevées avaient un risque de décès significativement plus élevé (4.26 (1.92 - 9.49) $p < 0.001$), ce qui n'est pas le cas pour une élévation des taux de BNP qui n'est pas retenue comme facteur de risque indépendant (1.16 (0.54-2.47) $p = 0.70$) (3).

En outre, le risque de mortalité associé à l'atteinte cardiaque aiguë est plus important avec l'âge, le diabète, les maladies respiratoires chroniques et les antécédents de maladies cardiovasculaires (MCV) (3,4). Les patients infectés avec des antécédents de MCV semblent donc avoir un pronostic plus sévère, selon le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies qui a publié la plus grande série de cas à ce jour de COVID-19; le taux global de mortalité était de 2,3% (1 023 décès parmi 44 672 cas confirmés), néanmoins la mortalité est multipliée par 4 atteignant 10,5% chez les patients atteints de MCV (10).

Cependant, la série de Tao Guo sur 187 patients hospitalisés confirmés COVID-19 a montré que le pronostic des patients atteints de MCV mais sans lésion myocardique aiguë semble être relativement favorable par rapport aux patients avec des taux élevés de troponine T mais sans MCV sous-jacente (mortalité : 13,3% vs 37,5%), et ce sont les patients présentant à la fois une MCV et une élévation des troponines T qui avaient la mortalité la plus élevée aux alentours de 70%

(4). Ces patients présentent plus de complications intra hospitalières potentiellement mortelles avec plus de syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'arythmie ventriculaire sévère, de maladie thromboembolique aiguë, et d'insuffisance rénale aiguë (4).

En conséquence, l'atteinte cardiaque est à la fois fréquente et pronostique dans le COVID-19. Néanmoins, on manque encore d'information sur l'incidence de véritables manifestations cliniques des maladies cardiaques, et les mécanismes de cette atteinte myocardique ne sont pas encore précisément connues. Car nous savons très bien qu'il y a plusieurs causes d'élévation de troponine cardiaque en dehors de l'atteinte ischémique, la myocardite, ou l'insuffisance cardiaque (11).

L'élévation des biomarqueurs cardiaque serait-elle simplement la conséquence d'une maladie systémique non spécifique chez une grande partie des patients COVID-19 gravement malades ? ou une atteinte cardio-vasculaire spécifique de ce SARS-CoV-2 ?

MÉCANISMES DE L'ÉLEVATION DES BIOMARQUEURS CARDIAQUES AU COURS DE L'INFECTION COVID-19

Avant de détailler les mécanismes potentiels des lésions myocardiques au cours du COVID-19, il est intéressant de rappeler les données publiées sur la physiopathologie de l'infection par le SRAS-CoV-2 et son interaction avec le système cardiovasculaire.

Interaction entre COVID-19 et système cardiovasculaire

L'infection au coronavirus 1 (SARS-CoV-1) qui était responsable de l'épidémie de SARS de 2002 à 2004 et celle au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) responsable de la pandémie actuelle du Covid-19, ont une interaction avec le système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA) par le biais de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une enzyme qui contrecarre physiologiquement l'activation du SRAA en convertissant l'angiotensine II en angiotensine (1-7), mais fonctionne également comme un récepteur fonctionnel pour les deux virus du SARS (12,13). L'ACE2 est largement exprimé dans nos cellules y compris dans le myocarde et les reins, ainsi que sur les principales cellules cibles du SARS-CoV-2, les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires (14). Ce qui permet l'entrée du virus dans la cellule par endocytose et sa réplication, résultant une baisse de l'expression des ACE2 sur la surface cellulaire par un rétrocontrôle négatif, et entraînant une possible accumulation de l'angiotensine II, le substrat primaire de l'ACE2(fig.1) (15)

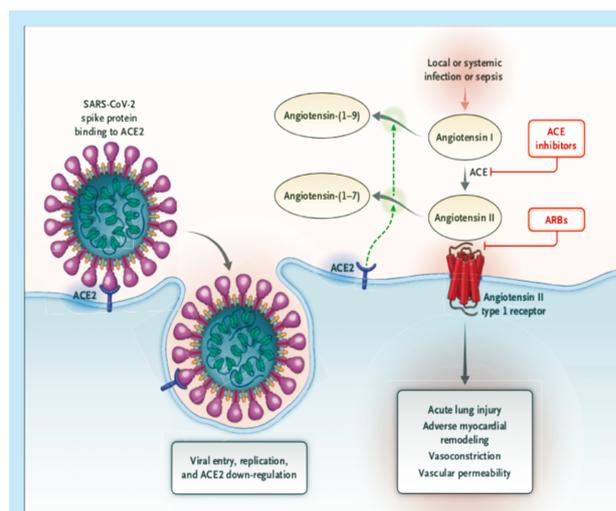


Figure 1 : Interaction entre le SRAS-CoV-2 et le Système rénine-angiotensine-aldostérone (15)

Cette potentielle interaction entre le coronavirus 2 et le SRAA est aussi soutenue par les résultats des études épidémiologiques, qui retrouvent une prévalence plus importante de l'hypertension artérielle chez les patients atteints de Covid-19 que celle retrouvée au cours des autres infections virales (16). Également, elle est associée à un pronostic plus sévère chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, avec plus d'admission en unité de soins intensifs et une mortalité plus lourde (2,8). L'hypothèse est qu'il existe dans ce cas une expression accrue d'ACE2 du fait d'une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'hypertension elle-même ou par la prise des inhibiteurs du SRAA. Ainsi, certaines études précliniques sur des modèles animaux ont suggéré que les inhibiteurs du SRAA peuvent augmenter l'expression de l'ACE2 (17), ce qui soulève des préoccupations concernant leur innocuité chez les patients atteints de Covid-19.

Cependant, les données cliniques manquent pour déterminer si ces observations se traduisent facilement chez l'homme, et aucune étude n'a évalué les effets des inhibiteurs du SRAA dans le Covid-19. Avec cela, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont des effets différents sur l'angiotensine II, le principal substrat de l'ACE2, qui suggère que les effets de ces agents sur les niveaux et l'activité de cette enzyme devraient être différents. Dans ce contexte, des essais cliniques sont en cours pour tester l'innocuité et même l'efficacité des modulateurs du SRAA y compris l'ACE2 humain recombinant et le losartan (ARA II) dans le Covid-19 (18).

En attendant des données supplémentaires, il est recommandé actuellement de poursuivre les inhibiteurs du SRAA chez les patients dans un état stable, indépendamment de leur statut COVID-19 (15) une position adoptée par les différentes sociétés savantes de cardiologie (ESC, ACC/AHA) (18,19) .

Mécanismes des lésions cardiaques aiguës du COVID-19

Les mécanismes des lésions cardiaques ne sont pas bien établis mais impliquent probablement une augmentation du stress cardiaque dû à une insuffisance respiratoire avec une hypoxémie, une atteinte myocardique directe par le SARS-CoV-2, une atteinte indirecte due à la réponse inflammatoire systémique ou une combinaison des trois facteurs (20). Ces mécanismes de souffrance myocardique et d'élévation des biomarqueurs cardiaques chez les patients atteints de COVID-19 ne sont pas donc univoques et pourraient associer à des degrés divers (21):

Une atteinte myocardique directe d'origine non coronaire « non ischémique », par une myocardite impliquant les récepteurs fonctionnels du SARS-CoV-2, l'ACE2 (que les cardiomyocytes expriment fortement), ou au cours de la tempête de cytokines qui accompagne la réponse inflammatoire à l'infection.

Une atteinte myocardique indirecte d'origine coronaire « ischémique » ;

- D'une part par infarctus du myocarde de type 1, secondaire à une rupture de plaque favorisée par l'infection par le biais des médiateurs de l'inflammation tels que les interleukines 1, 6 et 8 et le facteur de nécrose tumorale α , comme c'est le cas dans les autres infections virales respiratoires (22). En effet ces cytokines systémiques peuvent stimuler l'expression des molécules d'adhésion des leucocytes sur les cellules endothéliales recouvrant l'athérome établi, stimulant le recrutement local de ces cellules inflammatoires. Ces altérations des plaques préexistantes peuvent accroître leur propension à se rompre, que ce soit par une fissure de la chape fibreuse ou par une érosion superficielle, et provoque donc un syndrome coronarien aigu (23).

- Et d'autre part, par infarctus du myocarde de type 2 secondaire à une inadéquation entre la demande et l'apport en oxygène du fait de l'insuffisance respiratoire.

Plusieurs auteurs évoquent essentiellement la piste de cette atteinte cardiaque directe par une myocardite au cours du COVID-19, expliquant l'élévation de troponine.

Cette hypothèse est renforcée par la publication des données autopsiques des patients décédés du COVID-19, qui ont retrouvé une infiltration du myocarde par des cellules inflammatoires interstitielles mononucléaires et des lymphocytes T CD4 + (23). Parallèlement, des cas de myocardite sévère avec altération de la fonction systolique ventriculaire gauche ont été rapportés après le COVID-19 (24,25). Cependant, ces cas rapportés de myocardite fournissent des preuves d'une inflammation cardiaque mais n'éclairent pas le mécanisme exacte, directe par l'entrée du SARS-CoV-2 dans les myocytes à travers son récepteur fonctionnel l'ACE2, ou indirecte à travers une inflammation systémique et une décharge cytokinique. Ce qui est retrouvé à l'heure actuelle, que les patients présentant une atteinte myocardique, définie par l'élévation de troponine, présentent également des niveaux plus élevés de leucocytes, de C-réactive protéine et de procalcitonine, mais une numération lymphocytaire plus faible, témoignant d'un désordre inflammatoire systémique (3,4).

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 ces rapports de cas isolés avec une altération de la fraction d'éjection, la majorité des patients atteints de myocardite lymphocytaire non compliquée présente une fonction systolique normale (20).

Plus récemment avec la propagation de cette épidémie au pays occidentaux, une autre complication associée au COVID-19 a été bien décrite, qui est la maladie thromboembolique avec particulièrement plusieurs cas rapportés et publiés de l'Italie d'embolie pulmonaire aiguë souvent bilatérale compliquant la pneumonie au coronavirus 2 (27-29). Et qui pourra expliquer l'élévation des biomarqueurs cardiaques chez une proportion non négligeable de patients (11).

Les complications thromboemboliques artérielles et veineuses sont loin d'être exceptionnelles et leur incidence dépasse les 31% selon une série hollandaise récente des patients COVID-19 hospitalisés en unité des soins intensifs (30). L'embolie pulmonaire était la complication thrombotique la plus fréquente retrouvée chez 27% des patients, suivie par les événements thrombotiques artériels dans 3,7% des cas (30). Ces complications sont aussi redoutables sur le plan pronostic et elles sont associées à une mortalité élevée, ainsi un taux de D-dimères élevé était un marqueur particulièrement important de cette coagulopathie (31). Par conséquent, il est nécessaire de coupler les D-

dimères au dosage des biomarqueurs cardiaques, et leurs taux sont souvent élevés chez les patients avec atteinte myocardique (4).

IMPLICATIONS CLINIQUES

Les études sur les biomarqueurs cardiaques retrouvent une prévalence élevée de l'atteinte cardiaque chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Les lésions myocardiques sont probablement secondaires à une myocardite et/ou à une ischémie liées à l'infection et constituent un facteur pronostique important (3,4,8). Les leçons des précédentes épidémies de coronavirus et de grippe suggèrent que les infections virales peuvent déclencher des syndromes coronariens aigus (26,27), des arythmies (28) et des décompensations cardiaques (29), principalement en raison d'une combinaison d'une réponse inflammatoire systémique significative plus une inflammation vasculaire localisée au niveau des plaques d'athérosclérose (20) (fig.2).

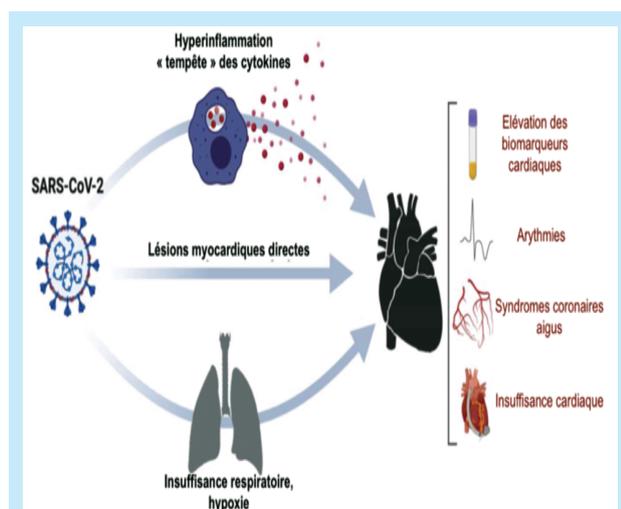


Figure 2 : Mécanismes potentiels pour les effets aigus de l'infection par le SARS-CoV-2 sur le système cardiovasculaire (21)

Le COVID-19 peut soit induire de nouvelles pathologies cardiaques et/ou décompenser des maladies cardiovasculaires sous-jacentes. La gravité, l'étendue et les effets cardiovasculaires à court terme et à long terme du COVID-19, ainsi que l'effet de traitements spécifiques ne sont pas encore élucidés et doivent faire l'objet des études approfondies. Parallèlement, selon les connaissances actuelles l'atteinte cardiaque est fréquente chez les patients hospitalisés et essentiellement chez les plus graves, en détresse respiratoire nécessitant les soins intensifs (8), toutefois

la prévalence de cette atteinte dans les cas ambulatoires, les cas non hospitalisés et les cas plus légers de COVID-19 est probablement plus faible (30).

Donc il est intéressant de mesurer les troponines cardiaques et à un moindre degré les BNP chez les patients hospitalisés pour but pronostic, afin d'identifier les patients à risque d'évolution défavorable, sans néanmoins, à l'heure actuelle de nos connaissances, mener à des thérapeutiques spécifiques (21).

Il est clair qu'une élévation de troponine, > 99ème percentile, isolée ne saurait constituer par elle-même une preuve d'infarctus du myocarde en l'absence d'un contexte clinique évocateur, ce qui fait que l'ACC (*American College of Cardiology*) a conseillé les cliniciens de ne pas mesurer ces biomarqueurs à tout venant, et a précisé que leurs élévations ne pourra pas être considérée comme une preuve de diagnostic d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus (31).

L'analyse de ses biomarqueurs se fait dans un contexte clinique global et nous ne pouvons pas à l'heure actuelle préciser un seuil à partir duquel une conduite thérapeutique spécifique est recommandée. En dehors de l'infarctus de type 1 prouvé, aucune donnée n'existe pour recommander l'administration d'un traitement antithrombotique (antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant) en cas de lésion myocardique secondaire au COVID-19.

Cependant, suite aux données récentes montrant un risque accru de complications thromboemboliques potentiellement fatales liées à l'infection au COVID-19, il a été démontré par un nouveau papier chinois que l'utilisation d'un traitement anticoagulant principalement par héparine à bas poids moléculaire (HBPM) diminue la mortalité chez les patients ayant une forme sévère de COVID-19 avec une hypercoagulopathie (taux élevé de D-Dimères > 3.0 ug/mL ou un score SIC : Sepsis-Induced Coagulopathy38 \square 4) (39). A plus forte raison, l'héparine peut se révéler bénéfique de plusieurs manières dans le COVID-19, d'une part par son effet anticoagulant, et d'autre part par des effets potentiels anti-inflammatoire, protecteurs de l'endothélium et probablement antiviraux, permettant ainsi une réduction des événements thromboemboliques pulmonaire, coronaire et vasculaire (40).

Conformément à ces données, un traitement anticoagulant préventif est recommandé actuellement pour tous les patients atteints par le COVID-19, la dose administrée dépend de la sévérité de la maladie et de la coagulopathie (41,42). Pour faire simple, chez les patients hospitalisés pour un COVID-19 avec présence d'une hypercoagulopathie associant un taux de D-

Dimères élevé > 3.0 ug/mL, ou un taux de fibrinogène > 8 g/l, un traitement anticoagulant à dose curative est recommandé étant donné que le risque thromboembolique est très élevé, alors que les autres patients avec un risque thromboembolique faible à intermédiaire méritent un traitement anticoagulant à dose préventive (43).

En dehors du traitement anticoagulant et ses effets cardiovasculaires potentiellement bénéfiques, le traitement du COVID-19 sera principalement basé sur les soins de soutien et le traitement des complications. En cas d'un événement cardiovasculaire, l'utilisation des thérapeutiques spécifiques tels que les agents antiplaquettaires, les bêtabloquants, les inhibiteurs du SRAA et les statines est recommandée selon les guidelines pratiques. Éventuellement, les statines peuvent freiner l'inflammation systémique, aider à stabiliser davantage les plaques et empêcher une rupture induite par le virus, ce qui peut éviter des syndromes coronariens aigus (21).

En outre, la tempête de cytokines associée au COVID-19 joue probablement un rôle dans le développement du SDRA et des lésions myocardiques, et l'utilisation d'immuno-modulateurs pour limiter cette réponse inflammatoire pourrait être bénéfique pour réduire l'ischémie myocardique, la myocardite, l'insuffisance cardiaque et la mortalité selon des modèles animaux (44,45).

Jusqu'à ce que des thérapies antivirales spécifiques et efficaces contre le SARS-CoV-2 soient disponibles, plusieurs médicaments sont actuellement en cours de test ou de planification dans le cadre des essais thérapeutiques (21).

CONCLUSIONS

L'atteinte myocardique au cours de l'infection COVID-19 est associée à un pronostic sévère, encore plus réservé chez les patients hospitalisés avec des antécédents de maladies cardiovasculaires, ce qui souligne la nécessité de prendre en compte cette complication dans la gestion du COVID-19. Les mécanismes ne sont pas univoques, 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 cytokinique indirecte.

Dans cette optique, la mesure des biomarqueurs cardiaques ont un intérêt essentiellement pronostique chez les patients hospitalisés, tandis que leur intérêt diagnostique et thérapeutique demeure incertain.

En dehors du traitement anticoagulant qui s'est montré efficace dans la réduction des événements thromboemboliques, aucune autre thérapie définitive spécifique n'est disponible pour le moment.

REFERENCES

- Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Wang, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Shi, S. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Guo, T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Bajwa, E. K., Januzzi, J. L., Gong, M. N., Thompson, B. T. & Christiani, D. C. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 36, 2322-2327 (2008).
- Rivara, M. B. et al. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PloS One* 7, e40515 (2012).
- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond. Engl.* 395, 497-506 (2020).
- Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 0, (2020).
- Arentz, M. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4326.
- 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) doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Thygesen, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 40, 237-269 (2019).
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N. & Slutsky, A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* (2020) doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
- Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* (2020) doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Hamming, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the

- functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 203, 631-637 (2004).
15. Vaduganathan, M. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMSr2005760.
 16. Al-Baadani, A. M. et al. Characteristics and outcome of viral pneumonia caused by influenza and Middle East respiratory syndrome-coronavirus infections: A 4-year experience from a tertiary care center. *Ann. Thorac. Med.* 14, 179-185 (2019).
 17. Soler, M. J. et al. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 296, F398-405 (2009).
 18. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D. & Vardeny, O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
 19. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 20. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. American College of Cardiology <http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2020%2f03%2f17%2f08%2f59%2fhfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
 21. Akhmerov Akbarshakh & Marban Eduardo. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* 0,.
 22. Musher, D. M., Abers, M. S. & Corrales-Medina, V. F. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N. Engl. J. Med.* 380, 171-176 (2019).
 23. Libby, P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl. Sci.* (2020) doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
 24. Xu, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420-422 (2020).
 25. Inciardi, R. M. et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
 26. Hu, H., Ma, F., Wei, X. & Fang, Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur. Heart J.* (2020) doi:10.1093/eurheartj/ehaa190.
 27. Cellina, M. & Oliva, G. Acute pulmonary embolism in a patient with COVID-19 pneumonia. *Diagn. Interv. Imaging* (2020) doi:10.1016/j.diii.2020.04.001.
 28. Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G. & Gherbesi, E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur. Heart J.* (2020) doi:10.1093/eurheartj/ehaa254.
 29. Rotzinger, D. C., Beigelman-Aubry, C., von Garnier, C. & Qanadli, S. D. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb. Res.* 190, 58-59 (2020).
 30. Klok, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* (2020) doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
 31. 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.* JTH 18, 844-847 (2020).
 32. Cuervo, G., Viasus, D. & Carratalà, J. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N. Engl. J. Med.* 378, 2540 (2018).
 33. Madjid, M. et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur. Heart J.* 28, 1205-1210 (2007).
 34. Madjid, M. et al. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am. J. Cardiol.* 124, 44-50 (2019).
 35. Kytömaa, S. et al. Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 4, 363-369 (2019).
 36. Guan, W.-J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
 37. Troponin and BNP Use in COVID-19. American College of Cardiology <http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2020%2f03%2f18%2f15%2f25%2ftroponin-and-bnp-use-in-covid19>.
 38. Iba, T., Nisio, M. D., Levy, J. H., Kitamura, N. & Thachil, J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 7, e017046 (2017).
 39. Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* JTH (2020) doi:10.1111/jth.14817.
 40. Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* JTH (2020) doi:10.1111/jth.14821.
 41. Thachil, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* n/a,.
 42. Casini, A. et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med. Wkly.* 150, w20247 (2020).
 43. admin_sfar. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase - La SFAR. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation <https://sfar.org/traitement-anticoagulant-pour-la-prevention-du-risque-thrombotique-chez-un-patient-hospitalise-avec-covid-19-et-surveillance-de-lhemostase/> (2020).
 44. de Couto, G. et al. Macrophages mediate cardioprotective cellular postconditioning in acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* 125, 3147-3162 (2015).
 45. Aminzadeh, M. A. et al. Therapeutic efficacy of cardiosphere-derived cells in a transgenic mouse model of non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 36, 751-762 (2015).