



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Atteintes du système cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie à coronavirus 19



Cardiovascular disorders in patients infected with 2019 novel coronavirus

V. Aidan^a, B. Davido^b, H. Mustafic^{a,c}, A. Dinh^b, N. Mansencal^{a,c}, A. Fayssol^{a,d,*}

^a Département de cardiologie, centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares, hôpital Ambroise-Paré, université de Versailles-Saint Quentin (UVSQ), AP-HP, Boulogne-Billancourt, France

^b Service de maladies infectieuses, CHU de Raymond-Poincaré, AP-HP, Garches, France

^c Inserm U-1018, CESP, UVSQ, Villejuif, France

^d Unité de cardiologie, CHU de Raymond-Poincaré, AP-HP, Garches, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 septembre 2020

Accepté le 4 novembre 2020

Disponible sur Internet le 23 novembre 2020

Mots clés :

Coronavirus

Cœur

Pronostic

COVID-19

Soins intensifs

Mortalité

Keywords:

Coronavirus

Heart

Prognosis

COVID-19

ICU

Mortality

RÉSUMÉ

La COVID-19 est devenue un problème majeur de santé publique dans le monde. Les complications cardiovasculaires sont fréquentes, atteignant 20% des patients atteints de COVID-19 et 43% des patients atteints de COVID-19 admis en réanimation. Les mécanismes impliqués dans l'atteinte cardiaque sont multiples : un état d'hyperinflammation, un état procoagulant et prothrombotique, la présence d'une cardiomyopathie liée au sepsis, d'une cardiomyopathie de stress, d'une hypoxie en rapport avec l'atteinte pulmonaire, d'une instabilité hémodynamique, d'un orage cytokinique et d'une atteinte myocardique directe par le SARS-CoV-2. Les auteurs rapportent ici une mise au point concernant les atteintes cardiovasculaires, ainsi que les facteurs de mauvais pronostic, chez les patients atteints par la COVID-19.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak has become a worldwide public health concern. Cardiovascular complications are relatively frequent, reaching 20% of COVID-19 patients and 43% of COVID-19 patients admitted in Intensive Care Unit. Cardiac injury mechanisms are multiple, including hyperinflammation, pro-coagulant and pro-thrombotic states, sepsis related cardiomyopathy, hypoxia in relation with lung severity, hemodynamic instability, cytokine storm, critically illness, direct myocardial insult by acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and stress cardiomyopathy. The authors report a narrative review about cardio-vascular complications and predictive factors of mortality in patients infected with COVID-19.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

En décembre 2019, plusieurs cas groupés de pneumonies d'origine indéterminée sont apparus dans la ville de Wuhan, située dans la province de Hubei (Chine). L'origine de cette pneumo-

nie semblait être un marché local de gros de fruits de mer [1]. L'agent infectieux causal a été identifié comme étant un nouveau bêta-coronavirus, le « severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 » (SARS-CoV-2) [2,3]. Ce nouveau coronavirus a été identifié par le Chinese Center for Disease Control and Prevention (CDC) le 7 janvier 2020, puis a été nommé 2019-nCoV par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [4], responsable de la maladie à coronavirus 19 ou COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Cette maladie émergente s'est rapidement propagée hors de Chine pour atteindre

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : abdallah.fayssol@aphp.fr (A. Fayssol).

les autres pays d'Asie, l'Europe, les États-Unis d'Amérique, pour finalement être déclarée comme pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 [4]. Le nombre de cas confirmés était de 25 516 378 dans le monde au 1^{er} septembre 2020, dont 851 352 décès [5]. La présentation clinique des patients infectés peut aller d'une forme asymptomatique à une pneumopathie sévère [2,3]. Le système cardiovasculaire peut être atteint dans cette pathologie [6–8]. Les patients porteurs de comorbidités cardiovasculaires sont à risque de formes sévères de COVID-19 [9]. Des lésions myocardiques aiguës peuvent survenir chez les patients aux antécédents de maladies cardiovasculaires, aux patients à haut risque cardiovasculaire et chez les diabétiques, avec pour conséquence une aggravation de leur pronostic [3,10–12]. Les accidents thromboemboliques sont également fréquents dans la COVID-19 [13]. Le pronostic et la mortalité dépendent de multiples facteurs de risque, incluant l'âge, l'obésité, le diabète, les antécédents cardiovasculaires, une atteinte myocardique sévère, une atteinte pulmonaire sévère, un antécédent de maladie rénale chronique, un cancer actif et une immunodépression [9,10,14–16]. Dans ce travail de revue de la littérature, nous nous proposons de faire une mise au point des atteintes cardiovasculaires, des comorbidités cardiovasculaires liées au COVID-19 ainsi que des facteurs de mauvais pronostic associés à la maladie.

2. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients atteints de COVID-19

Après une période d'incubation, certains patients infectés développent des symptômes, les plus fréquents étant la fièvre (83–98,6 %), la toux (59–79 %), la dyspnée (31–63,5 %), l'asthénie (23–69 %), les myalgies (11–35 %), les troubles gastro-intestinaux (1–10 %), les céphalées (6,5–8 %) [3,15–17]. Certains patients nécessitent d'être hospitalisés, parfois en réanimation (environ 1/3 des patients hospitalisés) du fait d'une défaillance respiratoire sévère [2,3]. Les complications les plus fréquentes en réanimation sont la défaillance respiratoire aiguë, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), la défaillance cardiaque et le décès [17,18]. La durée médiane entre la survenue des symptômes et l'hospitalisation conventionnelle est de 7 jours [3], ou de 9,5 jours avant l'hospitalisation en réanimation [19]. Les perturbations biologiques les plus fréquentes sont une lymphopénie, une élévation des lactates déshydrogénases (LDH), un allongement du taux de prothrombine (TP) et une élévation des D-dimères [3]. En cas de forme sévère de COVID-19, une élévation de la troponine I, de la créatinine et de l'urée sont possibles [2,3,11]. Le diagnostic positif de la COVID-19 repose sur l'identification du virus par RT-PCR sur écouvillonnage nasopharyngé ou sur aspiration bronchique. Le virus peut également être détecté dans le plasma [20]. En complément, le scanner thoracique est souvent réalisé pour préciser l'extension et la sévérité de la pneumopathie, et peut aider à l'orientation diagnostique si la RT-PCR revient négative malgré un tableau clinique évocateur [21].

3. Comorbidités et COVID-19

Les comorbidités cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de COVID-19 (Tableau 1). De plus, ces comorbidités cardiovasculaires pourraient aggraver le pronostic de la COVID-19 [9]. L'hypertension artérielle est fréquente chez les patients atteints de formes sévères, 64 % dans une étude réalisée par Fraissé et al. [22]. Dans une étude de Grasselli et al. [23], les patients hypertendus étaient plus âgés et avaient un rapport PaO₂/FIO₂ plus bas, en faveur d'une sévérité plus importante de l'atteinte pulmonaire. Une étude par Pertrilli et al. [24] a identifié différents facteurs de risque d'hospitalisation : l'âge avancé, l'IMC (index de masse cor-

porelle) élevé, le sexe masculin, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'hypertension artérielle. Dans une étude par Zhou et al. [16], 48 % des patients hospitalisés étaient porteurs de comorbidités, principalement l'hypertension artérielle, le diabète, et un antécédent de maladie coronaire. De plus, la COVID-19 touche plus souvent les hommes que les femmes, possiblement du fait d'un profil de comorbidités différent [17]. Dans une étude par Wang et al. [3], qui incluaient des patients hospitalisés en réanimation, un antécédent d'hypertension artérielle était retrouvé chez 43 % des patients, un antécédent de maladie cardiovasculaire chez 20 % d'entre eux, de diabète chez 14 % d'entre eux, de maladie cérébrovasculaire chez 7 % d'entre eux, de maladie rénale chronique chez 4 % d'entre eux. Dans deux autres études [2,17], un antécédent de maladie cardiovasculaire était retrouvé chez 15 % et 40 % des patients respectivement. Dans une étude par Bhatraju et al. [25], le diabète était retrouvé chez 58 % des patients, le syndrome d'apnée du sommeil chez 21 % des patients et une maladie rénale chronique chez 21 % des patients. Dans une grande étude ayant inclus 1531 patients, âgés en moyenne de 63 ans, hospitalisés en réanimation dans la région de Lombardie en Italie [23], une hypertension artérielle était retrouvée chez 49 % des patients, un antécédent de maladie cardiovasculaire chez 21 % des patients, un antécédent de diabète chez 17 % des patients. Dans une grande étude ayant inclus 20 133 patients, 31 % des patients avaient un antécédent de maladie cardiovasculaire et 21 % d'entre eux étaient diabétiques [26]. Dans une étude par Cumming et al. [27], 63 % des patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle, 46 % d'entre eux étaient obèses.

En général, chez les patients atteints d'une pneumopathie liée à la COVID-19, les facteurs de risque de survenue d'un événement cardiovasculaire incluent un antécédent de maladie cardiovasculaire, un âge avancé et la sévérité de la pneumopathie. Dans une étude par Zhou et al. [16], les patients décédés avaient un antécédent d'hypertension artérielle (48 %), de diabète (31 %), et de maladie coronaire (24 %). L'obésité est également un facteur de risque de sévérité et de mortalité de la COVID-19 [28]. Dans une étude par Richardson et al. [29], qui a inclus 5700 patients (âge médian 63 ans), 41,7 % des patients avaient un IMC \geq 30 kg/m², 56,6 % des patients avaient un antécédent d'hypertension artérielle et 22,6 % d'entre eux avaient une élévation de la troponinémie. Dans une méta-analyse par Yang et al. [30], l'hypertension artérielle (OR 2,36), les maladies cardiovasculaires (OR 3,42) et les maladies respiratoires (OR 2,46) étaient associées à un risque accru de forme sévère de COVID-19.

4. Lésions myocardiques aiguës chez les patients atteints de COVID-19 : mécanismes et anomalies cliniques

Les atteintes cardiaques sont fréquentes dans la COVID-19, retrouvées chez 20 % des patients et 43 % des patients hospitalisés en réanimation [31,32].

4.1. Mécanismes

Le SARS-CoV-2 utilise un récepteur, nommé enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2), pour pénétrer dans les cellules [33]. Ce récepteur est présent dans les poumons, le cœur, les vaisseaux sanguins, le rein et le tube digestif. Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules via sa protéine « spike » qui se lie à l'ECA 2. Ce processus nécessite la sérine protéase membranaire de type II (TMPRSS2) comme cofacteur [33]. Normalement, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) convertit l'angiotensine I en angiotensine II, qui à son tour agit sur le récepteur de l'angiotensine II de type I, ce qui a pour conséquence des effets pro-inflammatoires, vasoconstricteurs et pro-oxydatifs. À l'inverse, l'ECA 2 dégrade

Tableau 1

Résumé des principales études évaluant l'atteinte cardiaque, le risque de SDRA et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

N de patients	Patients en détresse vitale/admis en réanimation	VM	Comorbidités ou pathologies chroniques	SDRA	Atteinte cardiaque	Mortalité hospitalière	Âge moyen à l'inclusion	Premier auteur (réf)
191	26 %	17 %	48 %	31 %	23 % (IC)	28 %	56 ans	Zhou [15]
52	100 %	71 %	40 %	29 %	29 %	61 %	59,7 ans	Yang [16]
138	26 %	23 %	72 %	19 %	16,7 % (arythmies) 7,2 % (IDM)	4,3 %	56 ans	Wang [3]
41	32 %	10 %	32 %	29 %	12 %	15 %	49 ans	Huang [2]
21	100 %	71 %		100 %	33 %	67 %	70 ans	Arentz [21]
24	100 %	75 %	58 % (diabète) 21 % (IRC)		15 %	50 %	64 ± 18 ans	Bhatraju [25]
416		20 %	30,5 % (HTA) 14,4 % (diabète) 10,6 % (maladie coronaire)	23,3 %	19,7 %	55,7 %	64 ans	Shi [6]
187		24,1 %	32,6 % (HTA) 11,2 % (maladie coronaire) 15 % (diabète)	24,6 %	27,8 %	23 %	58,7 ans	Guo [8]
5700	14,2 %	12 %	56,6 % (HTA) 41,1 % (obésité) 33,8 % (diabète)		22,6 % (troponine positive)	21 %	63 ans*	Richardson [29]
1591	100 %	99 %	49 % (HTA) 21 % (MCV) 14 % (diabète)			26 %	63 ans*	Grasselli [23]
20133	17 %	10 %	31 % (MCV) 21 % (diabète)			26 %	73 ans*	Docherty [26]
257	100 %		63 % (HTA) 46 % (obésité) 36 % (diabète)			39 %	62 ans*	Cummings [27]
239	100 %	69 %	43,9 % (HTA) 18,4 % (diabète) 14,6 % (MCV)	68,6 %	43 %	61,5 % (mortalité à 60 jours)	62,5 ans	Xu [32]

HTA : hypertension artérielle ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; IRC : insuffisance rénale chronique ; MCV : maladies cardiovasculaires ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; VM : ventilation mécanique ; Réf : numéro de la référence ; * : médian ; N : nombre de patients.

l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7. L'angiotensine 1-7 se lie au récepteur Mas (Mas R), ce qui induit des effets anti-inflammatoires, vasodilatateurs et anti-oxydatifs. De plus, ECA 2 convertit l'angiotensine 1 en angiotensine 1-9, qui peut être convertie en angiotensine 1-7 par l'ECA [33] (Fig. 1).

Les mécanismes en cause dans la survenue des lésions myocardiques aiguës dans la COVID-19 sont : un état hyper inflammatoire, un état procoagulant et prothrombotique, une cardiomyopathie liée au sepsis, une hypoxémie sévère liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire, une instabilité hémodynamique, un orage cytokinique, un état clinique critique, une atteinte myocardique directe du SARS-CoV-2, une embolie pulmonaire sévère et une cardiomyopathie de stress (Fig. 2) [2,3,6,7,16].

4.2. Atteintes cardiaques décrites

La **Tableau 1** résume les principales études qui rapportent les atteintes cardiaques possibles des patients atteints par la COVID-19.

Chez les patients hospitalisés en réanimation pour détresse respiratoire aiguë hypoxémique, Bhatraju et al. [25] rapportent une élévation de troponinémie chez 15 % des patients. Parmi les patients décédés, l'insuffisance cardiaque et une atteinte cardiaque aiguë (définie par une élévation des biomarqueurs cardiaques ou une nouvelle anomalie échocardiographique ou électrocardiographique) sont des complications fréquemment retrouvées [16]. Une atteinte cardiaque aiguë survenait chez 22 % des patients hospitalisés en réanimation contre 2 % des patients hospitalisés hors réanimation ($p < 0,001$) [3]. Chez 21 patients sévèrement atteints

par la COVID-19 (âgés en moyenne de 70 ans), une cardiomyopathie aiguë survenait chez 33 % des patients [21]. Dans l'étude de Chen et al. [17], qui incluait 99 patients (âge moyen 55 ans) atteints d'une pneumopathie liée à la COVID-19, 2 % des patients rapportaient des douleurs thoraciques. Dans l'étude de Guo et al. [8], 27,8 % des patients présentaient une atteinte cardiaque, avec pour conséquence une augmentation significative de la mortalité. Une atteinte cardiaque est fréquemment retrouvée chez les patients hospitalisés en réanimation, de 19,7 % à 31 % [2,6,16]. Celle-ci est particulièrement fréquente chez les patients âgés, avec des comorbidités (hypertension artérielle), avec un taux élevé de CRP, de PCT, de CK-MB, de troponine, de Nt-pro-BNP, de leucocytes, de créatinine, d'aspartate aminotransférase, et avec une atteinte radiologique étendue [6]. Ruan et al. [7] rapportent une myocardite chez 68 patients décédés, parmi une série de cas de 150 patients atteints de COVID-19, dont 7 % avaient une myocardite avec défaillance circulatoire. Dans une grande étude multicentrique se basant sur l'échocardiographie, une myocardite était retrouvée chez 3 % des patients [34]. Une cardiomyopathie de Tako Tsubo peut également survenir, retrouvée chez 2 % des patients [34]. Dans une étude récente ayant inclus 671 patients, les facteurs prédictifs d'une lésion myocardique aiguë étaient la présence de comorbidités (bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale chronique, hypertension artérielle et maladie coronaire), l'âge avancé et un taux de CRP élevé [8].

En résumé, les facteurs de risque d'atteinte cardiaque aiguë [2,6,8,16,21] sont les suivants : l'âge avancé, l'hypertension artérielle, les maladies cardiovasculaires, les cardiomyopathies, le diabète et l'insuffisance rénale chronique.

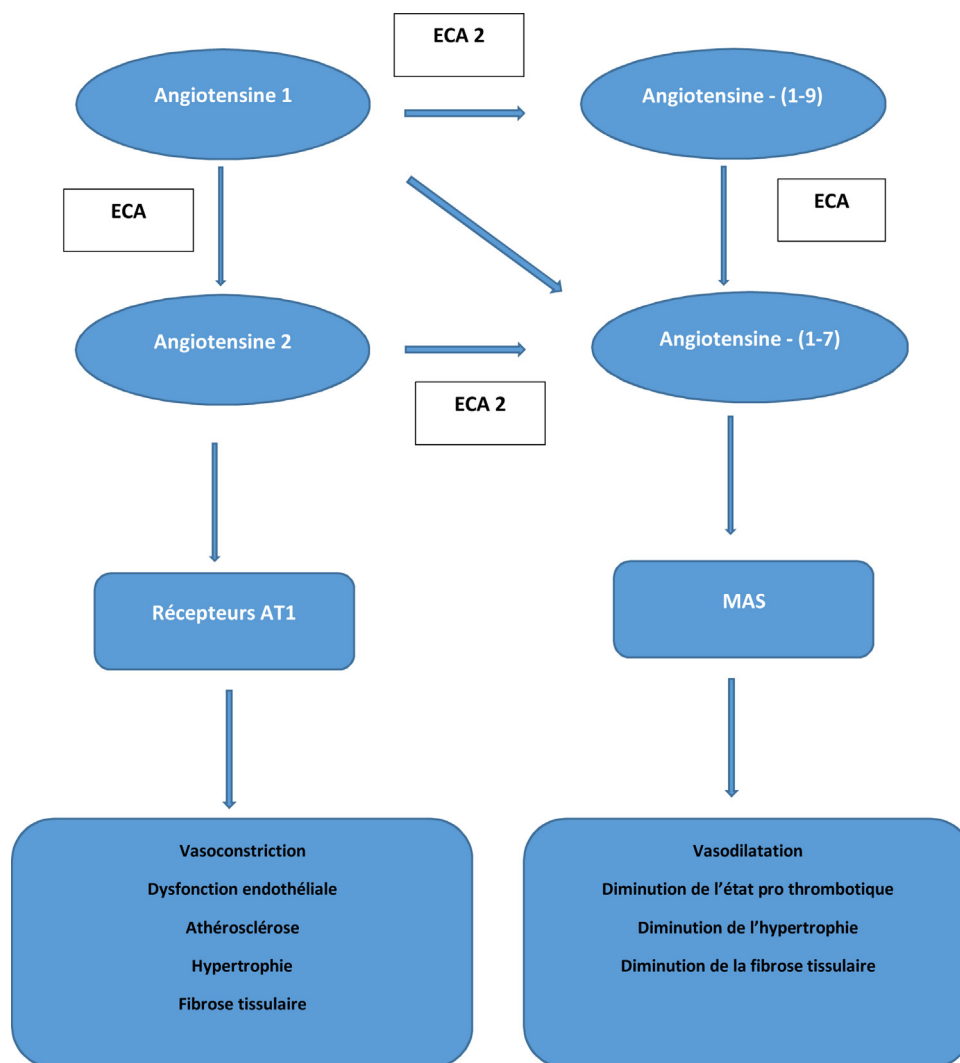


Fig. 1. Système rénine-angiotensine et voie de l'angiotensine-(1-7) – Mas. ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; AT1 : angiotensine 1.

5. Infarctus du myocarde et COVID-19

La COVID-19 est associée à un état procoagulant et pro-inflammatoire qui augmente le risque d'infarctus du myocarde. Dans une étude qui incluait 28 patients atteints de COVID-19 (âge moyen de 68 ± 11 ans, hypertension artérielle 71,4 %, diabète 32,1 %), admis pour infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI) en Lombardie, la coronarographie retrouvait une lésion coupable à revasculariser chez 60,7 % des patients [35]. Dans une autre étude qui incluait 18 patients admis avec sus-décalage du segment ST, une douleur thoracique était présente chez 33 % des patients, et 83 % des patients présentaient une détresse respiratoire aiguë [36]. Parmi 9 patients ayant bénéficié d'une coronarographie, 6 patients (67 %) présentaient une maladie coronaire obstructive. Durant le pic épidémique de la COVID-19, le nombre de patients admis pour STEMI avait significativement diminué, ainsi que les urgences cardiovasculaires [37,38]. En Californie, entre janvier et avril 2020, une diminution de 48 % du taux d'hospitalisation hebdomadaire pour infarctus du myocarde a été rapportée [39]. En Italie, une réduction des hospitalisations pour infarctus du myocarde de 48,4 % a été rapportée [37]. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cela : une diminution de la pollution, une réduction du stress quotidien, un temps de sommeil plus long, un retour à une activité normale du système sympathique, une

consommation réduite du tabac (par peur d'une infection sévère à SARS-CoV-2). Malheureusement, cela pourrait également être dû à une minimisation des symptômes par les patients, pour éviter d'être hospitalisés, par crainte d'une infection nosocomiale à SARS-CoV-2.

Enfin, du fait du risque de contamination lors d'une procédure de coronarographie, des recommandations ont été publiées pour les cliniciens, afin d'éviter aux professionnels de santé de se contaminer durant la pandémie de COVID-19 [40].

6. Arythmies cardiaques et COVID-19

En cas de sepsis sévère, une arythmie peut survenir [3], favorisée par d'autres facteurs tels que les désordres électrolytiques, l'orage cytokinique, l'hypoxie, l'ischémie myocardique, l'allongement de l'intervalle QT (via l'hypokaliémie ou un traitement par hydroxychloroquine ou macrolide). L'inflammation du myocarde liée à l'infection virale peut provoquer une dysfonction des canaux ioniques. La fibrillation atriale est l'arythmie la plus fréquente chez les patients atteints de COVID-19 [41]. Le risque d'arythmie est particulièrement important chez les patients ayant une atteinte myocardique [41]. Une arythmie survenait chez 44 % des patients atteints de COVID-19 hospitalisés en réanimation, contre 6,9 % chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés hors réanima-

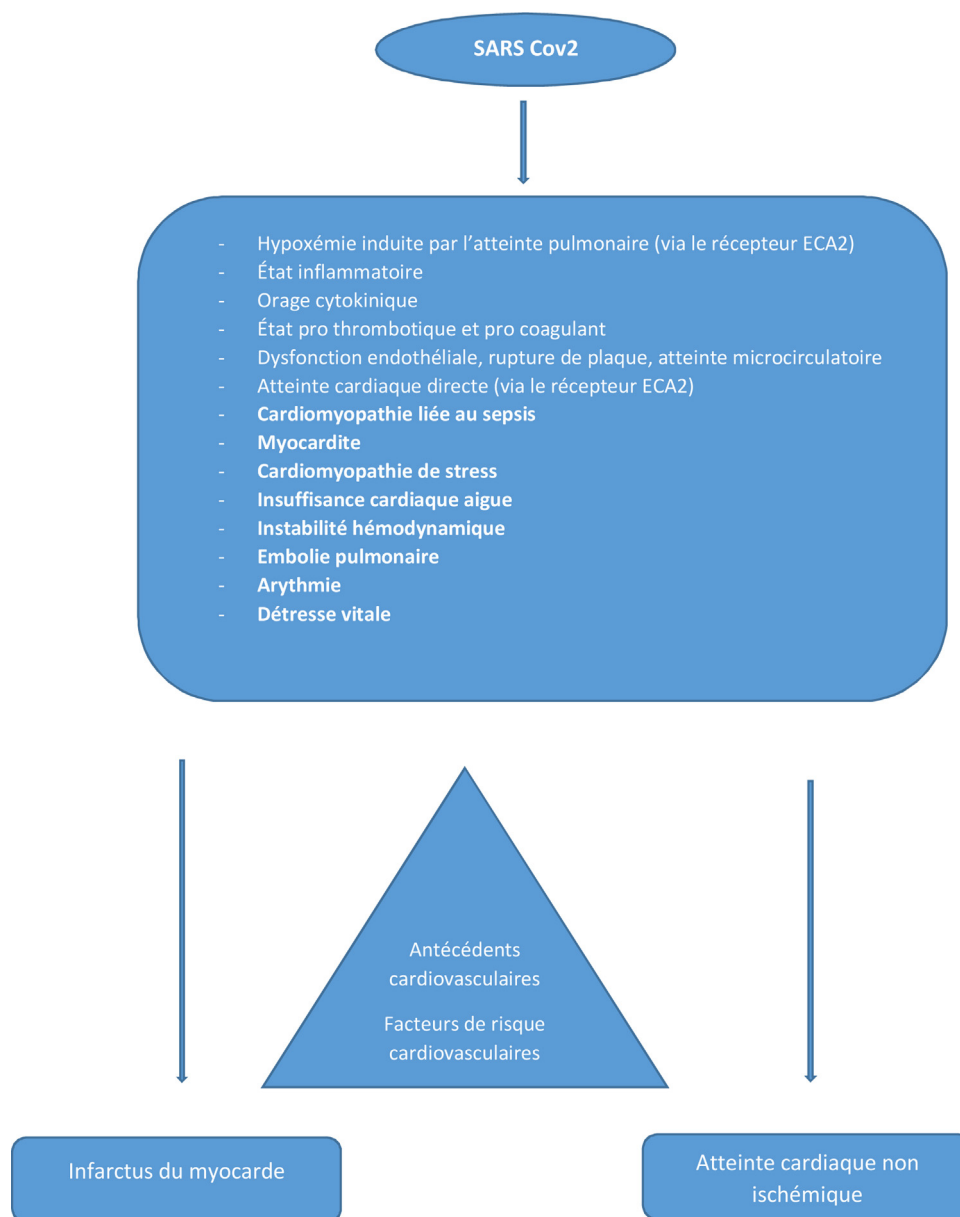


Fig. 2. Physiopathologie et atteinte cardiaque dans l'infection à SARS-CoV-2.

tion ($p < 0,001$) [3]. Des cas de fibrillation ventriculaire et/ou de tachycardie ventriculaire (FV/TV) ont également été rapportés, avec risque d'arrêt cardiaque, chez 4,8 % des patients [41]. L'élévation de la troponinémie est associée à un risque majoré de FV/TV (17,3 %) [8]. Dans une étude réalisée par Goyal et al. [28], qui incluait 393 patients (35,8 % d'obèses, 50 % d'hypertendus, 32,6 % sous vasopresseurs), une arythmie survenait chez 7,4 % des patients, en particulier chez les patients sous ventilation mécanique. Une tachycardie atriale survenait chez 16,5 % des patients atteints de COVID-19, en particulier chez les patients sous vasopresseurs ou sous ventilation mécanique [42].

À l'inverse, certains patients atteints de COVID-19 peuvent présenter des troubles conductifs, notamment à type de dysfonction sinusale. Une brady-arythmie peut survenir avant l'apparition des symptômes respiratoires dans la COVID-19 [43]. De plus, des troubles conductifs de haut degré ont été décrits dans certaines séries de cas de COVID-19 [43].

7. Accidents thromboemboliques et hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints de COVID-19

L'embolie pulmonaire peut survenir en cas de COVID-19 [44] et peut être à l'origine d'une mort subite [45]. Une incidence de 25 % a été rapportée en Chine chez des patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 [46]. Un antécédent d'embolie pulmonaire (OR 3,5, $p = 0,02$), une élévation des D-dimères $\geq 6 \mu\text{g/mL}$ (OR 4,8, $p = 0,001$), un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ (OR 2,7, $p = 0,006$) ont été décrits comme étant des facteurs prédictifs d'embolie pulmonaire chez les patients atteints de COVID-19 [47]. La prévalence de l'hypertension artérielle pulmonaire était de 12 %, et une dysfonction ventriculaire droite était retrouvée chez 14,5 % des patients hospitalisés hors réanimation [48] ; les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire sont plus âgés avec des antécédents de maladies cardiaques et présentent des formes plus sévères de COVID-19 [48].

8. Anomalies en imagerie thoracique et en échographie

L'imagerie thoracique retrouve le plus souvent des images radiologiques caractéristiques de la COVID-19. Elles sont liées aux lésions pulmonaires induites par le SARS-CoV-2. Des études anatomopathologiques du parenchyme pulmonaire dans la COVID-19 rapportent des lésions alvéolaires diffuses, un œdème pulmonaire et infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées dans l'interstitium [19]. Les images en verre dépoli, les images type « crazy paving » bilatérales et les zones de consolidation (Fig. 3) sont les anomalies radiologiques les plus fréquemment retrouvées sur les scanners thoraciques [3]. Dans une étude par Yang et al. [16], la durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'apparition d'anomalies scanographiques était de 5 jours. Les opacités en verre dépoli étaient retrouvées sur les scanners thoraciques dans 48 à 56,4 % des cas, et des opacités réticulaires nodulaires sur la radiographie thoracique dans 52 à 75 % des cas [7,17,21]. En réanimation, 100 % des patients avaient des anomalies pulmonaires bilatérales sur la radiographie thoracique [2]. Le scanner thoracique a une place importante pour le diagnostic d'infection pulmonaire au COVID-19, surtout chez les patients ayant une RT-PCR négative [49]. L'échographie pulmonaire (Fig. 4) peut également être réalisée pour évaluer la sévérité de l'atteinte pulmonaire, par la recherche de lignes B, en particulier chez les patients pour lesquels le scanner thoracique n'est pas réalisable [50]. L'échocardiographie peut retrouver une dysfonction ventriculaire gauche (VG) et/ou une dysfonction ventriculaire droite (VD) (Fig. 4). Dans une étude ayant inclus 51 patients aux Pays-Bas, 27 % des patients présentaient une dysfonction VG (définie par une FEVG < 52 % et/ou un strain longitudinal global > -18 %) et 10 % des patients présentaient une dysfonction VD (définie par un TAPSE < 17 mm et/ou un pic de l'onde S'en doppler tissulaire à l'anneau tricuspide < 10 cm/s) [51].

Dans une étude récente ayant inclus 1216 patients dans 69 pays différents, des anomalies échocardiographiques étaient retrouvées chez 55 % des patients atteints de COVID-19. Les facteurs prédictifs d'anomalies échocardiographiques sont la sévérité de la COVID-19, l'augmentation des peptides natriurétiques et l'élévation de la troponinémie [34]. La dysfonction systolique VG est fréquente (26 %) dans une étude par Churchill et al. [52], en particulier chez les patients ayant une troponinémie élevée (48 %). Il est également important d'évaluer le ventricule droit (VD) chez les patients atteints de COVID-19, en particulier chez ceux présentant une maladie sévère pouvant engendrer une dilatation du VD et/ou une hypertension artérielle pulmonaire. Dans une étude par Szekely et al. [53], une dilatation du VD et/ou une dysfonction VD était retrouvée chez 39 % des patients, une dysfonction systolique VG chez 10 % des patients et une dysfonction diastolique VG chez 16 % des patients. Cependant, la réalisation d'échocardiographie dans un laboratoire d'échographie chez des patients atteints de COVID-19 nécessite une évaluation de la balance bénéfice risque, notamment du fait du risque important d'exposition des soignants au SARS-CoV-2 lors de la réalisation de l'examen. Une atteinte myocardique peut survenir au-delà de la phase d'inflammation et de réplication virale de la COVID-19, lors de la phase de récupération et même au-delà. En cas d'atteinte myocardique tardive, l'IRM cardiaque peut être un examen intéressant pour objectiver l'atteinte myocardique et pour évaluer le risque d'évènement rythmique à long terme [54].

9. Inhibiteurs de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2) et COVID-19

Les comorbidités cardiovasculaires sont fréquentes chez les patients atteints de COVID-19 [9]. Par ailleurs, les IEC et les

ARA2 sont des traitements fréquemment prescrits chez les patients atteints d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque chronique et de diabète. Par leur action sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), qui provoque une augmentation de l'ECA2, ces traitements pourraient en théorie augmenter le risque de développer la COVID-19 et/ou de rendre la maladie plus grave [55]. En effet, les études in vitro ont retrouvé une augmentation de l'ECA 2 tissulaire en cas de traitement par IEC ou ARA2 [56]. Cependant, les études cliniques infirment l'hypothèse selon laquelle ces traitements seraient délétères chez les patients atteints de COVID-19. Le risque de développer la COVID-19 n'était pas associé à l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 dans une étude ayant inclus 12 594 patients [57]. Dans une étude menée dans la région de Lombardie en Italie, ayant inclus 6272 patients, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre l'utilisation de IEC ou ARA2 et le risque de développer la COVID-19 [58]. Dans une étude ayant inclus 4480 patients atteints de COVID-19, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association significative entre l'utilisation d'IEC ou d'ARA2, et l'augmentation de la mortalité chez les patients hypertendus atteints de COVID-19 [59]. Dans une autre étude ayant inclus 1139 patients, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre l'utilisation d'IEC ou ARA2 et l'augmentation de la mortalité chez des patients hypertendus atteints de COVID-19 [60]. Dans une méta-analyse [61], le risque de développer une pneumonie aiguë communautaire était diminué chez les patients traités par IEC ou ARA2. Les sociétés savantes cardiologiques (*European Society of Cardiology, American Heart Association*) recommandent la poursuite des traitements par IEC ou ARA2 chez les patients prenant ces médicaments au long cours et atteints de COVID-19, en absence de preuve scientifique qui seraient en faveur d'une interruption de ces traitements [62,63].

10. Pronostic des patients atteints de COVID-19

Le Tableau 2 résume les facteurs de risque associés à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19. L'insuffisance cardiaque chronique, l'IMC > 40 kg/m² et l'âge avancé sont des facteurs associés au risque de développer une forme grave [24]. Dans une autre étude, le sexe masculin, l'âge avancé (> 60 ans) et les maladies chroniques sont des facteurs associés à la sévérité de la COVID-19 [64]. De plus, les patients hypertendus sont à plus haut risque de mortalité, avec une augmentation du risque de décès multiplié par 2 [65]. L'âge avancé est également un facteur important d'augmentation de la mortalité en réanimation, celle-ci étant de 67 % chez les patients âgés de plus de 70 ans [21]. La mortalité augmente en cas d'antécédent de maladie cardiovasculaire, de comorbidités et d'hospitalisation en réanimation [7,16]. Un antécédent d'accident vasculaire cérébral est également associé à un plus mauvais pronostic [66]. Dans une étude française [22], ayant inclus des patients hospitalisés en réanimation (59 % sous ventilation mécanique), la mortalité était de 45 %. L'obésité est également un facteur de risque de développer une défaillance respiratoire grave en cas de COVID-19. Une étude française récente rapporte une prévalence plus importante (47,6 %) de l'obésité chez les patients ayant une forme grave de COVID-19 nécessitant la mise sous ventilation mécanique, avec une association significative entre l'indication à la ventilation mécanique, l'IMC élevé et le sexe masculin [67]. La nécessité de mise sous ventilation mécanique affecte également le pronostic des patients. Dans une étude ayant inclus 5700 patients (dont 41,1 % d'obèses), la mortalité était plus élevée en cas de mise sous ventilation mécanique (76,4 % des patients âgés de moins de 65 ans, 97,2 % des patients âgés de plus de 65 ans) [29]. Dans une grande étude ayant inclus 5279 patients, 23,6 % étaient sous ventilation mécanique, et la mortalité chez ces patients ventilés était plus élevée (60,4 %) [24]. Une atteinte

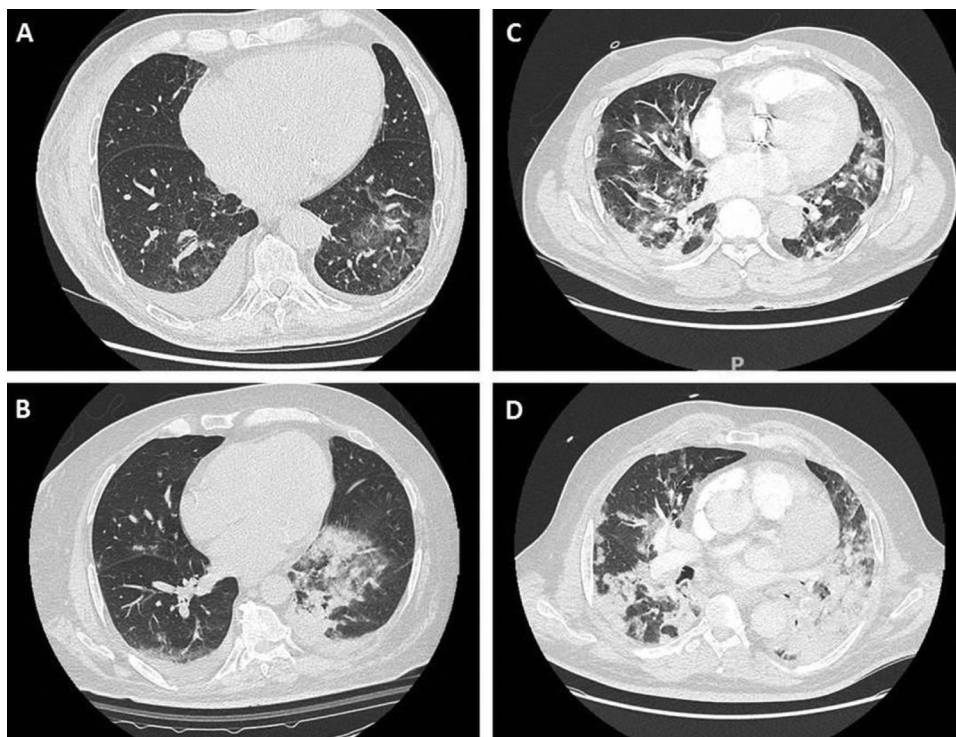


Fig. 3. Scanners thoraciques chez des patients atteints de COVID-19, montrant une atteinte pulmonaire bilatérale typique avec des opacités en verre dépoli, des ombres patchy bilatérales, allant d'une atteinte mineure (A) à une forme sévère (D).

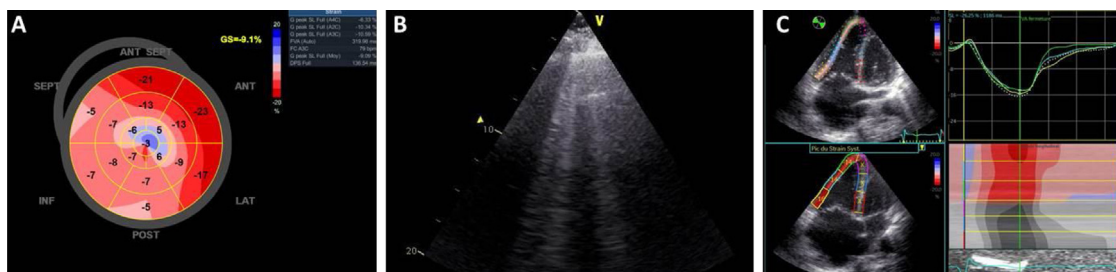


Fig. 4. Anomalies échographiques chez des patients atteints de COVID-19. A. Altération du *strain* longitudinal du ventricule gauche, en rapport avec une dysfonction systolique. B. Échographie pulmonaire montrant des lignes B. C. Altération du *strain* longitudinal du ventriculaire droit, en rapport avec une dysfonction systolique.

cardiaque sévère et le développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) affectent également le pronostic [6,16]. Un SDRA était retrouvé chez 67 % des patients hospitalisés en réanimation et était une cause majeure de mortalité [2,3,7,16,21]. Les paramètres suivants étaient associés au risque de développer un SDRA : un âge avancé, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une défaillance d'organe, une coagulopathie. Le SDRA était retrouvé comme la principale cause de décès (98,7 %), dans une étude récente [8]. Les cancers (HR 3,5), la BPCO (HR 2,6), le diabète (HR 1,59) et l'hypertension artérielle sont des marqueurs prédictifs de survenue d'évènements graves (admission en réanimation, ventilation mécanique et décès) dans une étude chinoise ayant inclus 1590 patients [68]. L'élévation des biomarqueurs cardiaques est également associée à une augmentation de la mortalité. L'augmentation de la troponinémie est associée à une augmentation très significative de la mortalité : 59,6 % contre 8,9 % en absence d'élévation de troponinémie ($p < 0,001$) [8]. L'élévation des CK-MB et la troponine I sont des éléments prédictifs de la mortalité, avec une courbe ROC atteignant 0,92 ($p < 0,001$) pour la troponine I [8]. Dans une étude multicentrique française ayant inclus 379 patients (âge médian de 66 ans) hospitalisés en réanimation, la mortalité à 28 jours était de 26,4 %, et l'âge, la BPCO, l'immunodépression, le

taux de troponinémie et l'insuffisance rénale aiguë étaient associés à une augmentation de la mortalité [69]. Chez les patients gravement atteints par la COVID-19, la mortalité pouvait atteindre 61 % [14,21]. Dans une étude par Arentz et al. [17], menée sur des patients hospitalisés en réanimation âgés en moyenne de 70 ans dans l'état de Washington, une cardiomyopathie aiguë survenait chez 33 % des patients, et un support vasopresseur était utilisé chez 67 % des patients. Dans une étude par Docherty et al. [26], ayant inclus des patients âgés de 73 ans (17 % de patients hospitalisés en réanimation), la mortalité était de 26 %. Dans une étude par Zhou et al. [15], ayant inclus 191 patients (âge médian de 56 ans), les patients décédés avaient plus souvent une troponinémie positive ($p < 0,00001$). Par le biais d'une régression multivariée, les auteurs ont trouvé que la mortalité hospitalière était associée avec un âge avancé (OR 1,1), un score SOFA élevé (OR 5,6) et un taux de d-dimères $> 1 \mu\text{g/mL}$ (OR 18,4) [15]. De plus, les patients décédés présentaient plus souvent un sepsis ($p < 0,0001$), une défaillance respiratoire ($p < 0,0001$), un SDRA ($p < 0,0001$), une coagulopathie ($p < 0,0001$), une insuffisance rénale aiguë ($p < 0,0001$), une acidose ($p < 0,0001$) ou une admission en réanimation ($p < 0,0001$). Dans une étude menée par Shio et al. [6], les patients avec une atteinte cardiaque aiguë nécessitaient plus souvent le recours à

Tableau 2
Facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

Facteurs liés à la mortalité	OR ou HR	N (patients)	Premier auteur (réf)
	OR	191	Zou [15]
Âge avancé	1,1		
SOFA élevé	5,6		
D-Dimères > 1 microg/mL	18,4		
	HR	416	Shio [6]
Atteinte cardiaque	3,4		
SDRA	7,11		
Âge ≥ 64 ans		1591	Grasselli [23]
Âge 70 ans		21	Arentz [21]
	HR	20133	Docherty [26]
Âge 50–59 ans	2,6		
Âge 60–69 ans	4,9		
Âge 70–79 ans	8,5		
Maladie cardiovasculaire chronique	1,16		
Maladie pulmonaire chronique	1,17		
Maladie rénale chronique	1,28		
Obésité	1,33		
Démence	1,4		
Maladie neurologique chronique	1,17		
Maladie hépatique*	1,51		
Cancer	1,13		
	HR	257	Cummings [27]
Âge avancé	1,3		
Maladie cardiovasculaire chronique	1,76		
Maladie pulmonaire chronique	2,96		
IL6 élevée	1,11		
D-dimères élevés	1,1		
	HR	671	Shi [8]
Nt-proBNP > 900 pg/mL	3,12		
Troponine > 0,026 ng/mL	4,56		
CK-MB > 2,2 ng/mL	6,62		
	OR	463	Suleyman [64]
Sexe masculin	1,8		
Âge > 60 ans	5,3		
	HR	239	Xu [32]
Âge > 65 ans	1,57		
Thrombopénie	2		
SDRA	1,67		
IRC	2		
	OR	2215	Gupta [70]
Âge ≥ 80 ans	11,15		
Sexe masculin	1,5		
IMC ≥ 40 kg/m ²	1,5		
Maladie coronaire	1,47		
Cancer	2,15		
Hypoxémie	2,9		
Insuffisance hépatique	2,6		
Insuffisance rénale	2,4		
Hospitalisation dans un centre avec peu de lits de réanimation	3,28		
Âge, BPCO, immunodépression, insuffisance rénale chronique, troponine, temps entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation en réanimation		379	Azoulay [69]

BPCO : bronchopathie chronique obstructive ; IMC : index masse corporelle ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë ; IL6 : interleukine 6 ; HR : hazard ratio ; N : nombre de patients ; OR : odds ratio ; SOFA : sequential organ failure assessment ; * : Modéré à sévère.

la ventilation mécanique, et présentaient plus souvent des complications telles qu'un SDRA, une insuffisance rénale aiguë, une hypoprotidémie, une coagulopathie et un trouble électrolytique. En utilisant une régression de Cox multivariée, les auteurs retrouvaient qu'une atteinte cardiaque aiguë (HR = 3,4, $p = 0,001$) et un SDRA (HR = 7,11, $p < 0,001$) étaient associés à une augmentation de la mortalité [6]. Dans une étude multicentrique réalisée aux États-Unis ayant inclus 2215 patients hospitalisés en réanimation, la mortalité à 28 jours était de 35,4 %, et les facteurs de risque de mortalité étaient : le sexe masculin, l'âge avancé, l'obésité morbide, la maladie coronaire, le cancer, une défaillance d'organe, mais également l'admission dans un hôpital doté de peu de lit de réanimation [70].

Indépendamment de la mortalité dans les études, les patients aux antécédents cardiovasculaires ont un moins bon pronostic. Dans une étude italienne ayant inclus 1591 patient admis en réanimation (âge moyen de 63 ans), la mortalité en réanimation était de 26 %, les patients décédés étant surtout des hommes âgés (âge ≥ 64 ans) avec une prévalence de l'hypertension artérielle plus élevée ($p < 0,001$) [23]. Dans une autre étude ayant inclus 20 133 patients, les facteurs suivants étaient associés à une augmentation de la mortalité : l'âge avancé, une maladie cardiaque chronique, une maladie pulmonaire chronique, une maladie rénale chronique, une maladie neurologique chronique, l'obésité, une démence, un cancer et une maladie hépatique modérée à sévère [26]. Dans une étude par Cumming et al. [27], ayant inclus

257 patients admis en réanimation (âge médian de 62 ans), la mortalité atteignait 39 %, et l'âge avancé, une maladie pulmonaire chronique, une maladie cardiaque chronique, une augmentation du taux d'IL6 et une augmentation du taux de D-dimères étaient associés à une augmentation de la mortalité. L'insuffisance rénale aiguë est une autre complication possible des patients admis en réanimation : dans 8 à 29 % des cas selon les études [2,3,16,21], et une épuration extrarénale était utilisée chez 17 % des patients [16]. Ainsi, c'est une complication fréquente des patients atteints de COVID-19, pouvant affecter leur pronostic. Dans une étude ayant inclus 239 patients admis en réanimation, la mortalité à 60 jours était prédite par les caractéristiques suivantes : l'âge > 65 ans, une thrombopénie, un SDRA et une insuffisance rénale aiguë [32].

11. Conclusion

Chez les patients atteints de COVID-19, aucun organe, y compris le cœur, n'est épargné. Une meilleure identification des patients à risque de défaillance cardiaque est importante. Ceci pourrait permettre de réduire la mortalité induite par la maladie, et d'optimiser le traitement à visée cardiovasculaire. De plus, ces patients pourraient être sujets à une décompensation cardiaque dans les suites de la COVID-19, et devraient bénéficier d'un suivi rapproché.

Financement

Aucun.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- 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;323:1061–9.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed* 2020;91:157–60.
- Wuhan coronavirus (2019-nCoV) global cases. 2020, Johns Hopkins University CSSE. (<https://gisanddata.maps.arcgis.com/home/index.html>).
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA Cardiol* 2020:e200950, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- 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;46:1294–7.
- Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020;41:2070–9.
- Li M, Dong Y, Wang H, Guo W, Zhou H, Zhang Z, et al. Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(7):1061–7.
- Sandoval Y, Januzzi Jr JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for the diagnosis and risk-stratification of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1244–58 [S0735-1097(20)35888-5].
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020:e201017, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3319, <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.3319>.
- Hékimian G, Lebreton G, Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Combes A. Severe pulmonary embolism in COVID-19 patients: a call for increased awareness. *Crit Care* 2020;24:274.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475–81.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526–33.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420–2.
- Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res* 2020;21:74.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323:1612–4.
- Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Version 2. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24:275.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al., COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574–81.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – Case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012–22.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al., ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1763–70.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372–4.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al., the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–9.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91–5.
- Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *JACC* 2020;63:682–9 [S0033-0620(20)30123-7].
- Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24(1):394.
- Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020;116:1688–99.
- Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;jeaa178, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>.
- Stefanini GG, Montorfano M, Trabatttoni D, Andreini D, Ferrante G, Ancona M, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113–6.
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19 – A case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478–80.
- De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabrò MP, Curcio A, Filardi PP, et al., Società Italiana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083–8.
- Khot UN, Reimer AP, Brown A, Hustey FM, Hussain MS, Kapadia SR, et al. Impact of COVID-19 pandemic on critical care transfers for ST-elevation myocardial infarction, stroke, and aortic emergencies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006938>.
- Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, Leong TK, Lee C, Sung SH, et al. The COVID-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2015630>.
- Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039> [S0735-1097(20)35026-9].

- [41] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmic characteristics and management strategies. *J Interv Card Electrophysiol* 2020;59:329.
- [42] Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, et al. Atrial arrhythmias in COVID-19 patients. *JACC Clin Electrophysiol* 2020.
- [43] Chinitz JS, Goyal R, Harding M, Veseli G, Gruberg L, Jadonath R, et al. Bradyarrhythmias in Patients with COVID-19: marker of poor prognosis? *Pacing Clin Electrophysiol* 2020;43:1199–204.
- [44] Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41:1858.
- [45] Polat V, Bostanci Gİ. Sudden death due to acute pulmonary embolism in a young woman with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:239–41.
- [46] Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–4.
- [47] Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology* 2020:201955. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201955>.
- [48] Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart* 2020;106(17):1324–31.
- [49] Chen HJ, Qiu J, Wu B, Huang T, Gao Y, Wang ZP, et al. Early chest CT features of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: relationship to diagnosis and prognosis. *Eur Radiol* 2020;30:6178–85.
- [50] Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020;46:849–50.
- [51] van den Heuvel FMA, Vos JL, Koop Y, van Dijk APJ, Duijnhouwer AL, de Mast Q, et al. Cardiac function in relation to myocardial injury in hospitalized patients with COVID-19. *Neth Heart J* 2020;28(7–8):410–7.
- [52] Churchill TW, Bertrand PB, Bernard S, Namasivayam M, Churchill J, Crousillat D, et al. Echocardiographic features of COVID-19 illness and association with cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33(8):1053–4.
- [53] Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020;142(4):342–53.
- [54] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardio* 2020;5:1265–73.
- [55] Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in COVID-19. *BMJ* 2020;369:m1313.
- [56] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020:cvaa106.
- [57] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441–8.
- [58] Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–40.
- [59] Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020;324:168–77.
- [60] de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al., MED-ACE2-COVID19 study group. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* 2020;395:1705–14.
- [61] Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. Version 2. *BMJ* 2012;345:e4260.
- [62] De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (escardio.org); 2020.
- [63] American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 27, 2020. <https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM.505836.HFSAACCAHstatement-addresses-concerns-re-using-RAASantagonists-in-COVID-19.jsp>.
- [64] Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open* 2020;3(6):e2012270.
- [65] Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J* 2020;41:2058–66.
- [66] Qin C, Zhou L, Hu Z, Yang S, Zhang S, Chen M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke* 2020;51(7):2219–23.
- [67] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al., LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1195–9.
- [68] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55(5):2000547.
- [69] Azoulay E, Fartoukh M, Darmon M, Géri G, Voiriot G, Dupont T, et al. Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset. *Intensive Care Med* 2020;46:1714–22.
- [70] Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al., STOP-COVID Investigators. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020;180:1–12.