



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

COVID-19 et troubles du rythme

COVID-19 and arrhythmias

L. Fiorina*, S. Younsi, J. Horvilleur, V. Manenti, J. Lacotte, C. Raimondo,
P. Chemaly, F. Salerno, M. Ait Said

Ramsay Santé, Institut Cardiovasculaire Paris Sud, hôpital privé Jacques-Cartier, 6, avenue du Noyer-Lambert, 91300 Massy, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 septembre 2020
Accepté le 21 septembre 2020
Disponible sur Internet le 29 septembre 2020

Mots clés :

COVID-19
Arythmie
Myocardite
Montres ECG

Keywords:

COVID-19
Arrhythmia
Myocarditis
Smartwatch ECG

RÉSUMÉ

Lors de la pandémie due au virus SARS-CoV2 les troubles du rythme n'ont pas été au premier plan. Cependant, le virus semble atteindre de nombreux organes et le tropisme cardiaque est maintenant bien connu. Les connaissances dans ce domaine sont encore loin d'être exhaustives, mais plusieurs séries publiées concernant les patients atteints de la COVID-19 retrouvent une proportion significative de troubles du rythme, dont certains pouvant potentiellement mener à une issue fatale. Ces troubles du rythmes sont principalement supraventriculaires à type de fibrillation atriale (FA) ou flutter, mais également ventriculaire avec des tachycardies ventriculaires (TV) fibrillation ventriculaire (FV) et plus rarement torsades de pointe (TdP). Les causes en sont multiples, du fait de l'atteinte multiorgane du virus et des interactions médicamenteuses potentielles. Par ailleurs, la question de la surveillance de troubles du rythme pouvant émerger à moyen et long terme après une infection reste à explorer.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

ABSTRACT

In the pandemic caused by the SARS-CoV2 virus, arrhythmias were not in the foreground. However, the virus seems to affect many organs and the cardiac tropism is now well known. Knowledge in this area is still far from exhaustive, but several series published concerning patients with COVID-19 find a significant proportion of arrhythmias, some of which can potentially lead to a fatal outcome. These rhythm disorders are mainly supraventricular, such as atrial fibrillation (AF) or flutter but also ventricular disorders like ventricular tachycardias (VT) ventricular fibrillation (VF) and more rarely torsades de pointe (TdP). The causes are multiple, due to the multiorgan damage caused by the virus and potential drug interactions. In addition, the question of monitoring rhythm disorders that may emerge in the medium and long term after an infection remains to be explored.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

La COVID-19 est une nouvelle pathologie et à ce titre nous manquons de recul pour en faire une description exhaustive. Au fur et à mesure des publications et de notre expérience depuis le début de l'épidémie en décembre 2019 à Wuhan en Chine [1], nous découvrons ses particularités tout en ayant conscience des zones d'ombre qui restent à éclaircir. Bien que les troubles du rythme ne soient pas au premier plan dans cette pandémie, plusieurs publications,

études de cas ainsi que des retours d'expérience sur le terrain ont révélé le potentiel arythmogène de cette maladie. Ces troubles du rythme sont multifactoriels et ne sont pas nécessairement liés à une atteinte myocardique directe. Si l'atteinte pulmonaire semble prévaloir en termes de morbi-mortalité, l'atteinte cardiaque a été mise en avant par plusieurs études. Sur une série de 146 patients hospitalisés pour COVID-19, 20% avaient une atteinte myocardique (définie comme une élévation significative de troponine I, avec des signes électrocardiographiques [ECG] compatibles avec une ischémie myocardique) résultant en une mortalité de 51,2% comparée à 4,5% chez les patients sans atteinte myocardique [2]. Une étude similaire sur 187 patients hospitalisés a retrouvé une incidence de tachycardie ventriculaire (TV) ou fibrillation ventriculaire (FV) de

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : Laurent.fiorina@yahoo.fr (L. Fiorina).

17,3 % lorsque la troponine était élevée contre 1,5 % dans le cas contraire [3]. Par ailleurs, les patients ayant déjà une pathologie cardiaque présentaient un surrisque de faire une forme sévère de COVID-19.

Plus récemment, une étude portant sur les IRM cardiaques réalisées à des patients convalescents (après un temps médian de 71 jours), a retrouvé des anomalies dans 78 % des cas et des signes de processus inflammatoire myocardique encore en cours dans 60 % des cas et ce indépendamment de la sévérité initiale de la maladie [4].

En reprenant les données des épidémies précédentes, il est intéressant de noter que d'autres infections virales susceptibles de causer des myocardites telle la grippe (virus influenzae) sont reconnues pour causer des troubles du rythme ventriculaires ainsi que des bloc atrio-ventriculaires [5]. De même, des études ont mis en évidence chez des patients porteurs de défibrillateurs automatiques implantables (DAI) un nombre accru de thérapies (chocs et de stimulations antitachycardiques délivrés) lors d'épidémies de grippe [6].

2. Troubles du rythme observés à la phase aiguë

2.1. Description

Ci-dessous une description des troubles du rythme observés à la phase aiguë :

- les palpitations étaient un symptôme de présentation initial de la maladie chez 7,3 % des patients hospitalisés pour COVID-19 dans une série de Wuhan en Chine [7] ;
- la présence d'arythmie est corrélée à la gravité de la maladie COVID-19. Elle est retrouvée chez 44,4 % à 6,9 % des cas selon que les patients sont hospitalisés en réanimation ou non [8]. Cette prévalence chez les patients n'ayant pas de critères d'hospitalisation reste inconnue même si on peut penser raisonnablement qu'elle soit basse ;
- l'allongement de l'intervalle QTc : dans une cohorte de 4250 patients à New-york 6 % présentaient à l'admission un intervalle QTc prolongé (QTc > 500 ms) [9] et ce avant l'instauration d'un traitement spécifique ;
- les troubles du rythme ventriculaires (TV/FV) : 5,9 % des patients hospitalisés présentaient des épisodes de TV soutenue dans une série de 187 patients [3] ;
- les troubles du rythme à l'étage atrial à type de fibrillation atriale (FA)/flutter : dans une série de 393 patients, 7,1 % des patients hospitalisés présentaient un trouble du rythme atrial [10]. D'autres séries portant sur des patients admis en

réanimation retrouvaient une prévalence allant jusqu'à 33 %, mais avec une FA inaugurale seulement dans 10 % des cas [11] ;

- les troubles conductifs à type de bloc auriculo ventriculaire (BAV) complet : seuls quelques cas isolés ont été rapportés [12,13], et il semble que cette manifestation soit plutôt inhabituelle.

2.2. Mécanismes possibles

Les mécanismes possibles sont :

- facteurs inflammatoires avec survenue d'une myocardite : de nombreux tableaux de myocardites aiguës ont été décrits (Fig. 1). Les récepteurs ACE2 sont fortement exprimés dans les tissus myocardiques et peuvent être directement atteints par le virus. Cette hypothèse repose sur certaines études autopsiques ayant permis d'isoler le virus dans le myocarde [14]. D'autres études autopsiques rapportent plutôt une atteinte inflammatoire sans présence de virus [15]. L'atteinte endothéliale directe et inflammatoire est également en cause dans des cas d'infarctus [16]. Enfin, la « tempête de cytokines » est également une cause possible des atteintes myocardiques [17]. À la phase aiguë, on peut donc observer des troubles du rythme ventriculaires dus à des repolarisations prolongées avec phénomènes d'automatisme et de réentrée en phase 2 sans obstacle [18]. Après la phase inflammatoire, lorsque la cicatrice est établie, il s'agit de phénomènes de réentrée classiques [19].

De plus, les patients ayant une pathologie cardiaque, notamment l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale, présentent une expression accrue des récepteurs ACE2, ce qui peut expliquer une prédisposition à des atteintes cardiaques plus sévères [20,21] ;

- facteurs respiratoires : l'hypoxie induite par l'atteinte pulmonaire du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est elle-même arythmogène en facilitant des dépolarisations précoces et tardives. Elle entraîne une augmentation du potassium extracellulaire, diminuant le seuil de dépolarisation et accélérant la conduction [22] ;
- augmentation des pressions droites : elle peut être secondaire au SDRA ou à une embolie pulmonaire. L'embolie pulmonaire (EP) a été rapportée comme une complication fréquente de la COVID-19 présente jusqu'à 13,5 % des patients admis en soins intensifs et ceci malgré une anticoagulation préventive standard [23]. Aussi, en dehors de la COVID-19, dans des études sur l'EP aiguë on observe de la FA dans 24 % des cas. Lorsqu'elle est présente, la mortalité est multipliée par deux [24]. Il a également été rapporté chez 3,5 % des patients ayant une EP un allongement de

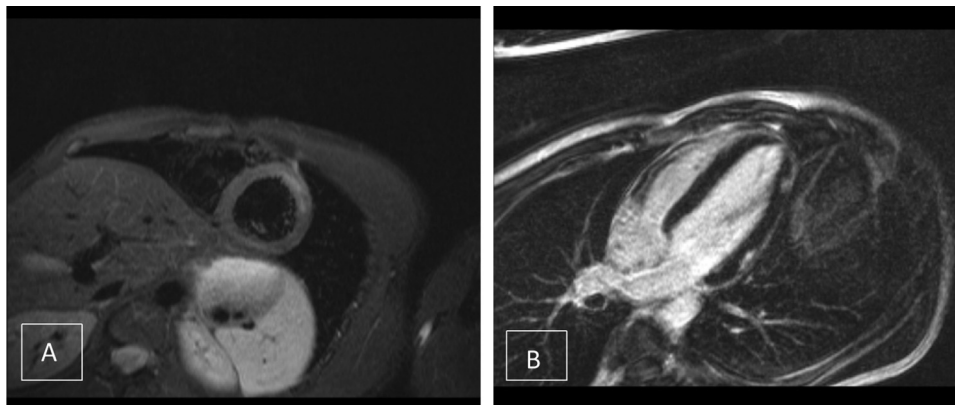


Fig. 1. Myocardite secondaire à une infection au SARS-CoV2. A. Image en petit axe sang noir pondérée T2 montrant un hypersignal intramyocardique de la paroi antéro-latérale et traduisant la présence d'œdème. B. Foyers de rehaussement tardif nodulaires et linéaires sous épicaux de la paroi latérale.

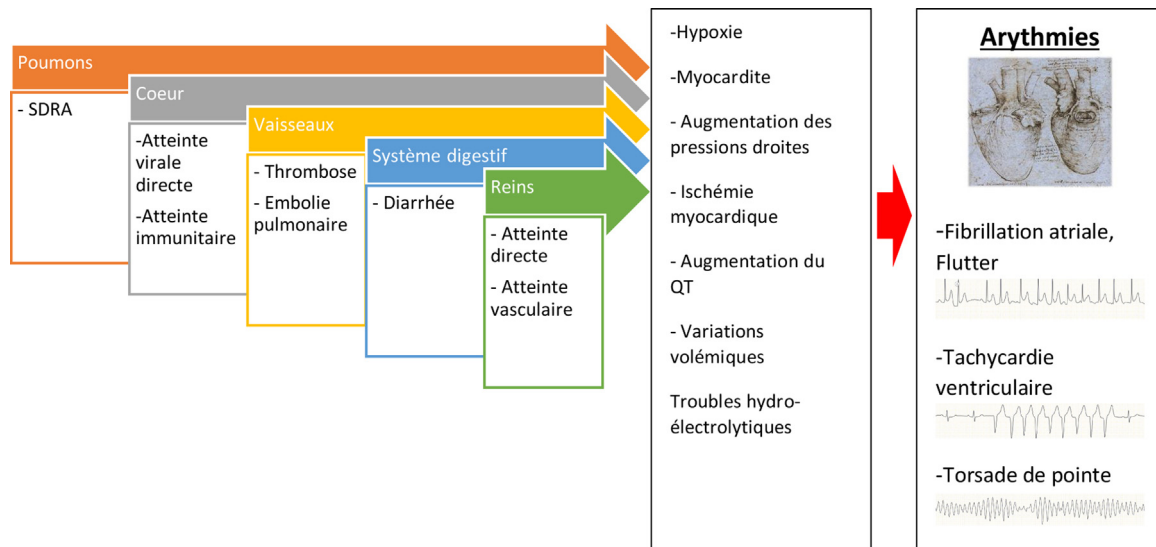


Fig. 2. Mécanismes en causes dans les arythmies cardiaques lors d'une infection au virus SARS-CoV2.

l'intervalle QTc > 500 ms (en général EP avec atteinte significative du VD) [24] ;

- troubles hydroélectrolytiques et de la volémie : rapportés chez 7,2 % des patients hospitalisés [2], ces troubles peuvent être secondaires à l'atteinte rénale fréquente (de 5 à 44 % des patients hospitalisés [25]) ainsi qu'aux diarrhées et au sepsis ;
- traitements pro-arythmiques : l'infection au SARS-CoV2 induit lui-même on l'a vu un risque d'allongement de l'intervalle QT, mais certains médicaments proposés pour le traitement de la COVID-19 présentent également ce risque avec la possibilité de survenue de torsades de pointes (lopinavir ; ritonavir ; hydroxychloroquine ; azithromycine). La sécurité d'utilisation de ces médicaments a fait l'objet d'articles contradictoires. Des précautions d'usage ont dû être précisées dans des guidelines afin de limiter ce risque [26]. Le risque d'allongement de l'intervalle QT semble être plus important chez les patients âgés avec atteinte cardiaque préexistante ou ayant un traitement antiarythmique concomitant [27] ;
- enfin c'est sans doute la coexistence de ces facteurs qui confère un risque rythmique accru (Fig. 2).

3. Troubles du rythme observés à moyen et long terme

Peu d'études sont parues à ce sujet. Dans notre expérience, il a été noté des épisodes de flutter atrial et de FA dans les mois suivant une infection COVID-19, mais le lien de causalité et la prévalence sont difficiles à établir présentement.

Au vu des atteintes myocardiques décrites pouvant aller jusqu'à 78 % des cas en IRM [4], et compte tenu des connaissances sur les conséquences rythmiques d'une séquelle de nécrose myocardique, il paraît nécessaire de surveiller l'évolution rythmique spécifique des patients convalescents de la COVID-19. Le risque de survenue de fibrillation atriale ou de trouble du rythme ventriculaire à moyen et long terme chez les patients ayant eu une atteinte myocardique symptomatique ou non au cours de cette épidémie reste à déterminer.

4. Prise en charge des troubles du rythmes chez les patients atteints de la COVID-19

Il n'y a pas de traitement spécifique concernant les troubles du rythme chez les patients COVID-19 et la prise en charge ne devrait pas différer grandement des guidelines habituelles. Cependant, une

vigilance particulière est de mise concernant les examens complémentaires et interventions en termes de bénéfice-risque ainsi qu'en termes de caractère d'urgence afin d'éviter d'exposer inutilement du personnel soignant ou d'autres patients. Par exemple, une cardioversion ne sera réalisée qu'en cas de mauvaise tolérance hémodynamique et si besoin un scanner cardiaque sera préférable à une ETO afin d'éliminer la présence d'un thrombus et pour éviter le risque d'aérosols contaminants [28].

Les interactions médicamenteuses sont à réévaluer au vu du risque rythmique et d'allongement de l'intervalle QTc et il est recommandé une surveillance du QTc chez les patients à risque.

5. Prise en charge des troubles du rythme en période d'épidémie

En temps de circulation active du virus des problématiques spécifiques de priorisation des procédures et consultations se posent. Plusieurs guidelines ont été énoncées en ce sens [29]. Nous avons été confrontés à la nécessité de continuer à prendre en charge les patients « non COVID-19 » qui ne pouvaient attendre tout en limitant les risques de transmissions virales à des patients déjà fragiles et à risque, avec un souci de préserver les ressources. La télécardiologie avec le suivi à distance des patients porteurs de stimulateurs cardiaques et DAI a été un outil précieux. Pour les autres, la téléconsultation a été privilégiée. Une des particularités apparues dans nos pratiques et validée dans les guidelines a été la possibilité de surveiller et diagnostiquer nos patients à l'aide d'enregistreurs ECG portables et notamment les montres ECG (« Apple Watch » et « Withings »). Pour la première fois, la surveillance ambulatoire de l'intervalle QT par ces dispositifs a été étudiée et conseillée [26,30].

6. Conclusion

Nos connaissances sur les conséquences rythmiques de la COVID évoluent encore et de nombreuses études sont attendues et souhaitées pour en améliorer notre compréhension. Il n'en demeure pas moins qu'il semble que les troubles du rythme surviennent plus volontiers chez des patients à risque et présentant des formes sévères de COVID-19. Compte tenu du tropisme cardiaque, il faut avoir une vigilance particulière concernant le potentiel pro-arythmique des médicaments utilisés.

La prévention de l'infection chez les patients à risque reste primordiale, ainsi, l'organisation des soins en ce sens et l'utilisation

de technologies comme la télémédecine et les dispositifs ambulatoires du type montres ECG ont pris une place prépondérante et resteront sans doute dans les standards de soin pour les années à venir.

Déclaration de liens d'intérêts

Laurent Fiorina, auteur correspondant est expert médical chez Cardiologs Technologies. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Jee Y. WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health* 2020;42:e2020013.
- [2] 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, China. *JAMA Cardiol* 2020;5(7):802–10.
- [3] 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;5(7):1–8.
- [4] 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 Cardiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557> [Article sous presse. Consulté le 26 août 2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385689/>].
- [5] Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2397–403.
- [6] Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. 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* 2019;124(1):44–50.
- [7] Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;133(9):1025–31.
- [8] 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(11):1061–9.
- [9] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052–9.
- [10] 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(24):2372–4.
- [11] Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;100631, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>.
- [12] Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41(22):2131.
- [13] Kir D, Mohan C, Sancassani R. Heart brake: an unusual cardiac manifestation of COVID-19. *JACC Case Rep* 2020;2(9):1252–5.
- [14] Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383(6):590–2.
- [15] Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41(19):1861–2.
- [16] Varga Z, Flammer AJ, Steiger M, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417–8.
- [17] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517–20.
- [18] Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ETL, Yan BP. What is the arrhythmic substrate in viral myocarditis? Insights from clinical and animal studies. *Front Physiol* 2016;7:308.
- [19] Peretto G, Sala S, Rizzo S, De Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart Rhythm* 2019;16(5):793–801.
- [20] Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19(8):1280–7.
- [21] Epelman S, Tang WHW, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(9):750–4.
- [22] Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! *Circulation* 2020;142(1):7–9.
- [23] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145–7.
- [24] Digby GC, Kukla P, Zhan Z, Pastore CA, Piotrowicz R, Schapachnik E, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: a consensus paper. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015;20(3):207–23.
- [25] Martínez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(6):F1454–62.
- [26] Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024> [Article sous presse. Consulté le 15 avril 2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141471/>].
- [27] Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C, et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.27.20074583> [2020.04.27.20074583].
- [28] New – ESC guidance for the diagnosis and management of heart disease during COVID-19; 2020. [Consulté le 16 septembre 2020. Disponible sur : <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/ESC-Guidance-for-the-Diagnosis-and-Management-of-Heart-Disease-during-COVID-19>].
- [29] Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology American Heart Association. *Heart Rhythm* 2020;17(9):e233–41.
- [30] Strik M, Caillol T, Ramirez FD, Abu-Alrub S, Marchand H, Welte N, et al. Validating QT-interval measurement using the Apple Watch ECG to enable remote monitoring during the COVID-19 pandemic. *Circulation* 2020;142(4):416–8.