



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



Article original

# Myocardite à COVID-19 : « à propos d'une série monocentrique de 33 cas »



## COVID-19 myocarditis : "About a monocentric series of 33 cases"

N. Zaoui\*, N. Bachir, A. Terki, A. Boukabous

Département de cardiologie, EHS Omar YACEF Draa Ben Khedda, Tizi-Ouzou, Algérie

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 14 mai 2022

Reçu sous la forme révisée le 13 juin 2022

Accepté le 16 août 2022

Disponible sur Internet le 23 Août 2022

Mots-clés :

Série de patients

myocardite fulminante

récepteur ACE2, SARS-CoV-2

troponines

IRM cardiaque

### R É S U M É

**Introduction.** – Le monde connaît une pandémie liée à la propagation respiratoire du SRAS-CoV2 qui peut affecter le cœur avec des troponines élevées, des anomalies ECG et des troubles cinétiques en échocardiographie, dont l'origine est ischémique ou non (myocardite le plus souvent fulminante).

**Objectif.** – Décrire les modalités évolutives de la myocardite post-COVID-19 et identifier des facteurs de mauvaise récupération de la fraction d'éjection (FE) sous traitement de l'insuffisance cardiaque.

**Méthode.** – Étude observationnelle monocentrique incluant des patients atteints de myocardite Post-COVID-19 non fulminante confirmée par IRM cardiaque. Ces patients ont été divisés en 2 groupes selon l'évolution de leur FE à 3 mois (FE > 50 % vs FE < 50 %).

**Résultats.** – 33 patients (19♂/14♀) âgés de 30 à 61 ans ont été inclus, tous présentaient un trouble de repolarisation. La FE au départ était de 44,3 % (30–52 %) avec un taux de troponine de 480 fois la normale (20–2100). Un traitement classique d'insuffisance cardiaque a été initié chez tous les patients avec un contrôle clinique, électrique et échocardiographique à 1 et 3 mois. Une amélioration significative (FE > 50 %) a été observée chez 29 patients. Le sexe, les signes congestifs, les anomalies électriques et coronarographiques ne semblent pas influencer l'évolution de la FE ( $P > 0,10$ ). L'âge > 60 ans, les troponines > 1200 fois normale, l'épanchement péricardique et un critère combiné des trois semblent être associés à une mauvaise évolution de la FE ( $P$  à 0,07, 0,02, 0,035 et 0,01 respectivement).

**Discussion.** – Les formes non fulminantes de myocardite post-COVID-19 ont un bon pronostic (récupération de la FE dans 87,88 %). Les facteurs de mauvaise récupération sont l'âge > 60 ans, les troponines élevées, l'apparition d'un épanchement péricardique et le critère combiné des trois.

**Conclusion.** – La myocardite post-COVID-19 non fulminante semble avoir une évolution favorable. Les patients présentant des facteurs de mauvaise évolution devraient avoir un suivi plus long.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### A B S T R A C T

**Introduction.** – The world is experiencing a pandemic linked to the respiratory spread of SARS-CoV2 which can affect the heart with elevated troponins, ECG abnormalities and kinetic disturbances in echocardiography, of ischemic or non-ischemic origin (most often fulminant myocarditis).

**Objective.** – To describe the evolutionary modalities of post-COVID-19 myocarditis and to identify factors of poor ejection fraction (EF) recovery under treatment of heart failure.

**Method.** – Monocentric observational study including patients with post-COVID-19 non-fulminant myocarditis confirmed by cardiac MRI. These patients were divided into 2 groups according to the evolution of their EF at 3 months (EF > 50% vs EF < 50%).

**Results.** – 33 patients (19♂/14♀) aged from 30 to 61 were included, all of whom had repolarization disorder; mean EF at baseline was 44.3% (30–52%) with a troponin level 480 times normal (20–2100). Conventional

Keywords :

Patient series

Fulminant myocarditis

ACE2 receptor

SARS-CoV-2

Troponins

Cardiac MRI

*Liste des abréviations:* ACE2, Angiotensin-converting enzyme 2; ARNI, Angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ECG, Electrocardiogramme; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; EF, Ejection fraction; ETT, Echocardiographie transthoracique; FE, Fraction d'éjection; HF, Heart failure; IC, Insuffisance cardiaque; IRM, Imagerie par résonance magnétique; MRI, Magnetic resonance imaging; SGLT2, Sodium-glucose Co transporter 2

Pas de conflit d'intérêts.

\* Auteur correspondant.

E-mail address: nassime.zaoui@chu-brugmann.be (N. Zaoui).

<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2022.08.004>

0003-3928/© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

treatment for heart failure was initiated in all patients with clinical, electrical and echocardiographic monitoring at 1 and 3 months. A significant improvement (EF > 50%) was observed in 29 patients. Gender, congestive signs, electrical and angiographic abnormalities do not seem to influence the evolution of EF ( $P > 0.10$ ). Age > 60 years, troponins > 1200 times normal, pericardial effusion and a combined criterion of the three seem to be associated with poor evolution of EF ( $P$  at 0.07, 0.02, 0.035 and 0.01 respectively).

**Discussion.** – Non-fulminant post-COVID-19 myocarditis has a good prognosis (EF recovery in 87.88%). Factors of poor recovery are age > 60 years, elevated troponins, appearance of pericardial effusion and the combined criterion of the three.

**Conclusion.** – Non-fulminant post-COVID-19 myocarditis seems to have a favorable course. Patients presenting factors of poor evolution had to have a longer follow-up.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

La myocardite est définie par un infiltrat myocardique inflammatoire associé à une nécrose d'origine non ischémique, avec trois formes : fulminante, aiguë et chronique [1,2]. Le diagnostic est orienté par la clinique, l'ECG, l'échocardiographie et la biologie, et est confirmé par l'IRM et la biopsie myocardique [3–8]. Le pronostic dépend des manifestations cliniques, des dégâts échocardiographiques et du taux de troponines. La prise en charge repose sur le traitement de l'insuffisance cardiaque [9].

### 1.1. Contexte et justification

Depuis la fin 2019, le monde connaît une pandémie liée à la propagation respiratoire d'un virus à ARN simple brin (SARS-CoV2) qui pénètre dans les cellules grâce au récepteur ACE2, présent dans les cellules pulmonaires, cardiaques et rénales, ce qui fait du cœur un organe cible de ce virus [10].

L'atteinte cardiaque, estimée à 20 % [11], est définie par une augmentation de la troponine associée à des anomalies ECG et des troubles cinétiques à l'échocardiographie. Elle est d'origine ischémique (fracture de plaque liée au stress inflammatoire, thrombose in situ ou embolie coronaire liée à l'hypercoagulabilité) ou non ischémique (myocardite le plus souvent fulminante) [10,12]. Les biopsies myocardiques (le plus souvent post-mortem) confirment l'existence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire [13,14].

L'hypothèse la plus probable sur le rôle du virus dans l'induction de la myocardite passe par les récepteurs ACE2 internalisés lors de la pénétration virale, réduisant ainsi leur expression à la surface des cardiomyocytes ce qui diminue la réduction de l'angiotensine II ; cette dernière aura une toxicité directe sur les cardiomyocytes (apoptose) et indirecte par vasoconstriction, œdème et ischémie [10].

Le traitement de la myocardite à COVID-19 n'est pas spécifique, il implique un repos strict dans la phase aiguë et l'éviction d'une activité physique intense dans les 3 à 6 mois qui suivent, le traitement de l'insuffisance cardiaque est associé à un traitement inotrope et vasoactif ou même à une assistance circulatoire si nécessaire. Des essais avec des corticostéroïdes et des immunosuppresseurs ont été tentés avec des résultats discordants [15].

Le suivi ultérieur et l'évolution de ces patients restent inconnus, la surveillance est basée sur la répétition d'examen anatomiques (IRM notamment) [16].

### 1.2. Objectif

L'objectif de cette étude est de décrire le traitement et les modalités évolutives de la myocardite post-COVID-19 et d'identifier les facteurs de mauvaise récupération de la fraction d'éjection chez ces patients sous traitement de l'insuffisance cardiaque à 3 mois de suivi.

## 2. Matériel et méthode

**Conception et contexte de l'étude :** cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique a été menée en 2021, pendant la

pandémie de COVID-19, dans un service de cardiologie, à partir d'un registre prospectif recueillant des données cliniques, biologiques et d'imagerie sur les patients atteints de myocardite (toute forme confondue).

**Participants :** ont été inclus dans cette étude, tous les patients avec myocardite post-COVID-19 non fulminante suspectée à l'échocardiographie et à la biologie et confirmée à l'IRM cardiaque (total de 39 patients). Les patients avec antécédent d'insuffisance cardiaque à FE réduite ont été exclus ( $n = 06$ ).

Les patients ont, ensuite, été divisés en 2 groupes en fonction de la récupération de la FE 3 mois plus tard (FE > 50 % vs FE < 50 %) et comparés pour identifier les facteurs prédisant une mauvaise évolution de FE.

Nous ne déplorons, pour une durée de suivi de 3 mois, aucun patient perdu de vue ou décédé.

Tous les participants ont donné leur consentement pour participer et partager les résultats du travail.

**Variables et évaluation :** les symptômes et l'examen clinique ont été évalués à chaque consultation.

Les troponines ont été évaluées sur l'automate Biomerieux vidas.

Les ECG ont été effectués sur des appareils à 12 dérivations et les paramètres échocardiographiques ont été mesurés sur un Échographe GE. Les fractions d'éjection ont été mesurées par Simpson biplan.

Les angiographies coronaires ont été réalisées sur Cath Lab GE Optima, avec accès radial 6F et sondes Judkins gauche et droite.

Les IRM ont été réalisées dans 2 centres de référence d'IRM cardiaque sur des machines GE 1,5 Tesla.

### 2.1. Gestion des biais d'étude

**Biais de sélection :** afin de réduire ces biais et de rendre la population étudiée aussi représentative que possible de la pratique quotidienne, nous n'avons pas limité l'origine des patients dont le recrutement a été successif.

**Biais de vérification :** tous les patients inclus dans l'étude ont reçu le test de référence obligatoire (IRM pour confirmer la myocardite).

**Biais d'interprétation :** une détermination en double aveugle par deux échocardiographistes et une moyenne des résultats si la différence est de < 10 % concernant la FE ont été effectuées au départ, 1 et 3 mois chez tous les patients.

**Biais d'évolution de la maladie :** pour éviter cette situation, le délai maximal entre la suspicion diagnostique (ETT et troponines) et la confirmation par IRM cardiaque était d'un mois (les études IRM ont suggéré une récupération du myocarde après un délai de 3 à 6 mois [8]).

**Analyse statistique :** toutes les données ont été recueillies sur le logiciel EPI-INFO 7. Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  écart-type (ET) pour les variables quantitatives.

Des analyses bivariées de tous les paramètres en fonction de l'évolution de la FE ont été effectuées selon le test de Fisher.

La valeur de  $P < 0,10$  a été considérée comme statistiquement significative.

**Tableau 1**  
Influence des différents facteurs sur l'évolution de la FE.

Exposition	FE < 50 % : 4 patients		FE > 50 % : 29 patients		P	
	Nombre	%	Nombre	%		
<b>Sexe masculin</b>	3	15,8 %	16	84,2 %	0,62	
<b>Age &gt; 60 ans</b>	3	30 %	7	70 %	<b>0,07</b>	
<b>Signes congestifs</b>	2	11,8 %	15	88,2 %	1,00	
<b>Anomalies ECG</b>	<b>T</b>	3	14,3 %	18	85,7 %	1,00
	<b>ST</b>	0	0 %	7	100 %	0,56
	<b>T et ST</b>	1	25 %	4	75 %	0,42
<b>Lésions coronaires</b>	1	50 %	1	50 %	0,23	
<b>Troponines &gt; 1200</b>	3	42,9 %	4	57,1 %	<b>0,02</b>	
<b>Epanchement péricardique</b>	3	37,5 %	5	62,5 %	<b>0,035</b>	
<b>Combiné : âge, troponine, épanchement</b>	2	100 %	0	0 %	<b>0,01</b>	

### 3. Résultats

**Participants et données descriptives :** notre étude a inclus 33 patients (19 hommes et 14 femmes) âgés de 30 à 61 ans atteints de myocardite post-COVID-19 fortement suspectée à l'échocardiographie et la biologie (élévation significative de la troponine us) et confirmée par une IRM cardiaque effectuée moins d'un mois après.

Tous les patients présentaient une forme non sévère de COVID-19 (atteinte pulmonaire < 50 % à la tomodensitométrie thoracique) et une forme non fulminante de myocardite (état hémodynamique correct).

Suite à des douleurs thoraciques et à l'observation de troubles de la repolarisation, ces patients ont été référés à notre service. Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie, d'une coronarographie et d'une IRM cardiaque (avec un délai maximum d'un mois).

Tous les patients (100 %) présentaient un trouble de repolarisation ECG (21 patients avec T-négative, 7 avec sous-décalage ST et 5 avec une association d'anomalie T-ST).

La fraction d'éjection moyenne (FE) de notre série au départ était de 44,3 % (30 à 52 %) avec un taux moyen de troponine de 480 fois la normale (20 à 2100 fois la normale).

L'angiographie coronarienne avait révélé deux thromboses in situ sans sténose coronaire nécessitant une revascularisation urgente (mais l'IRM était en faveur d'une atteinte myocarditique chez ces deux patients), les autres patients n'avaient pas de lésion critique ou instable pouvant expliquer l'élévation des troponines.

L'IRM a confirmé une atteinte sous-épicaudique chez 100 % des patients.

Le traitement par bêtabloquant (Bisoprolol 5 à 10 mg) et IEC (Ramipril 2,5 à 10 mg) a été initié chez tous les patients, la spironolactone (37,5 mg) a été introduite chez seulement 13 patients avec FE < 40 % et le furosémide n'a été introduit qu'en cas de signes congestifs (17 patients ou 51,5 %) et a été interrompu chez 11 patients après amélioration clinique. Aucun de nos patients n'a reçu d'ARNI (Sacubitril/Valsartan) ou d'inhibiteur du SGLT2 (Dapagliflozine) au départ.

Une corticothérapie systématique a été introduite dans le protocole de traitement de l'infection à COVID-19 chez tous nos patients.

**Analyse :** un contrôle clinique, électrique, biologique et échocardiographique (avec détermination en double aveugle par deux échocardiographistes et moyenne des résultats si la différence est < 10 % concernant la FE) a été réalisé à 1 et 3 mois pour tous les patients.

Huit patients ont présenté, au cours de leur suivi, un épanchement péricardique d'importance variable, sans tamponnade, qui a régressé chez cinq d'entre eux après introduction de la Colchicine.

L'évolution sous traitement a révélé une amélioration significative de la FE (FE > 50 %) et des troubles cinétiques chez 29 de nos patients, un contrôle IRM est prévu après le sixième mois pour discuter l'arrêt thérapeutique.

Un patient a connu des orages rythmiques et a bénéficié d'un défibrillateur implantable avant le premier mois de myocardite. Il a gardé une FE à 38 % au troisième mois de son suivi.

Les trois derniers patients ont gardé une FE réduite à 42, 45 et 46 % chacun et sont toujours sous traitement et surveillance sans introduction d'ARNI ou inhibiteurs des SGLT2.

L'amélioration de l'état psychologique a été appréciée par notre psychologue qui a estimé que 25 patients se sentaient mieux moralement, alors qu'elle a détecté des troubles dépressifs chez huit patients (24,2 %).

Nous avons essayé d'identifier les facteurs de mauvaise évolution échocardiographique (FE < 50 % à 3 mois de suivi) (Tableau 1) :

- Le sexe, les signes congestifs, les anomalies ECG et les anomalies coronarographiques ne semblent pas influencer l'évolution de la FE ( $P > 0,10$ ).
- L'âge > 60 ans, les troponines > 1200 fois la normale, l'apparition d'un épanchement péricardique et un critère combiné associant « âge > 60 ans, taux de troponine > 1200 fois la normale et épanchement péricardique » semblent être un bon prédicteur de la mauvaise récupération de la FE ( $P < 0,10$ ).

### 4. Discussion

**Limitation :** le petit nombre de patients de notre série ne permet pas d'identifier les facteurs prédictifs d'installation de myocardite post-COVID-19.

L'absence de formes fulminantes dans notre série est un biais de sélection qui explique probablement l'absence de mortalité à 3 mois, tandis que la mortalité due à la myocardite à COVID-19 est donnée à plus de 30 % dans la littérature [10,16].

La prescription systématique de corticostéroïdes à tous nos patients a rendu impossible l'analyse objective de l'impact de la corticothérapie sur l'évolution de la myocardite à COVID-19.

L'impact du traitement de l'insuffisance cardiaque n'a pas, non plus, pu être évalué car tous les patients avaient le même schéma thérapeutique.

**Principaux résultats et interprétation :** les formes aiguës non fulminantes de myocardite post-COVID-19 semblent avoir un bon pronostic avec récupération de la FE dans 87,88 % des cas.

Les complications rythmiques graves de la myocardite à COVID-19, dans notre série, sont rares par rapport aux complications hémodynamiques et aux épanchements péricardiques.

Les facteurs qui peuvent influencer une mauvaise récupération de FE (FE < 50 % à 3 mois) sont l'âge > 60 ans ( $P 0,07$ ), taux de troponine > 1200 fois la normale ( $P 0,02$ ), l'apparition d'un épanchement péricardique ( $P 0,035$ ) et le critère combiné des trois « âge, troponines et épanchement » ( $P 0,01$ ).

L'impact psychologique de l'atteinte cardiaque liée à la COVID-19 est mal compris et semble concerner un quart des patients.

## 5. Conclusion

Les manifestations cardiaques ne sont pas rares lors de l'infection à COVID-19. Les mécanismes menant à la myocardite COVID-19 sont encore mal compris.

L'élimination d'une cause ischémique semble nécessaire mais la frontière entre ces deux diagnostics reste floue, comme c'est le cas pour nos deux patients atteints de thrombose coronarienne avec une IRM en faveur de myocardite.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la myocardite à COVID-19 non fulminante et l'évolution semble favorable sauf dans les cas où les troubles rythmiques ventriculaires émaillent la convalescence du patient.

Les patients présentant des facteurs prédictifs de mauvais progrès devraient avoir un traitement initial plus intensif et un suivi plus long.

### 5.1. Ce que nous savons

- La myocardite à COVID-19 est une entité réelle avec le plus souvent des formes fulminantes.
- La mortalité due à la myocardite à COVID-19 est > 30 %.
- Le traitement est basé sur le traitement classique de l'insuffisance cardiaque avec des essais en cours concernant les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs.

## 6. Ce que cette étude ajoute

- Des formes aiguës non fulminantes de myocardite post-COVID-19 existent et sont de bon pronostic (0 % de mortalité et récupération de FE à 3 mois à 87,88 % dans notre série).
- Les prédicteurs d'une mauvaise récupération FE à 3 mois sont l'âge > 60 ans, les niveaux de troponine > 1200 fois la normale et l'apparition d'un épanchement péricardique.

## Consentement éclairé

Tous les patients ont donné leur consentement pour la participation et le partage des résultats de ce travail.

## Références

- [1] Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 world health organization/international society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circ* 93:841–842.
- [2] Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, et al. Isolation of a common receptor for coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Sci* 275:1320–1323.
- [3] Sarda L, Colin P, Boccarda F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiogram. *J Am Coll* 37:786–792 21
- [4] Narula J, Khaw BA, Dec GW, Palacios IF, Southern JF, Fallon JT et al. Brief report: recognition of acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 328:100–104
- [5] Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Baughman KL et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 36:227–232
- [6] Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circ* 95:163–168 25.
- [7] Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbar A, Yu CY et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 8:37–46
- [8] Holzmann M, Nicko A, Kühl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: a retrospective and prospective study analyzing 3,048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circ* 118:1722–1728 31.
- [9] Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham Me et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 333:269–275
- [10] Filippetti L, Selton-Suty C, Huttin O, Pace N, Marie P Y, Juillière Y. Myocardite et COVID-19, mythe ou réalité ? [Myocarditis and COVID-19, myth or fact?]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux. Prat* 2020(291):5–10.
- [11] Peretto G, Sala S, Caforio A L P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J* 2020;41:2124–5.
- [12] Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1516.
- [13] Lippi G, Lavie C J, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 2020.03.001.
- [14] Ali M, Shiwani HA, Elfaki MY, Hamid M, Pharithi R, Kamgang R, et al. COVID-19 and myocarditis: a review of literature. *Egypt Heart J* 2022;74:23.
- [15] Kamarullah W, Nurcahyani, Mary Josephine C, Bill Multazam R, Ghaezany Nawing A, Dharma S. Corticosteroid therapy in management of myocarditis associated with COVID-19; a systematic review of current evidence. *Arch Acad Emerg Med* 2021;9(1):e32.
- [16] Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, Pothuru S, Pydi R, Kancherla N, et al. Myocarditis associated with COVID-19 disease: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract* 2021;75(11):e14470.