



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

Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation



Cardiac complications in critically ill COVID-19 patients

Jessica Tran Van Nho^a, Emmanuel Pardo^{a,b,*}

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France

^b Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, Paris, France

Disponible sur Internet le 10 juillet 2020

MOTS CLÉS

Atteinte
myocardique ;
COVID-19 ;
Myocardite ;
Complications
cardiaques ;
SARS-CoV-2

Résumé L'infection à SARS-CoV-2, responsable de détresse respiratoire aiguë grave, est déclarée pandémie mondiale par l'OMS à partir du 11 mars 2020. Si les manifestations pulmonaires sont le plus souvent au premier plan, des complications cardiovasculaires ont été observées et associées à un plus mauvais pronostic. L'enzyme ACE2 intrinsèquement impliquée dans la physiologie de la fonction cardiaque et dans le développement de l'hypertension et du diabète a été identifiée comme un récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2. Il est difficile préciser les mécanismes des atteintes cardiaques car ils sont probablement multiples : atteinte myocardique directe du SARS-CoV-2 responsable de myocardites virales ; atteinte secondaire à l'état d'inflammation systémique exacerbé avec l'hypoxémie responsable de souffrance myocardique. Par ailleurs, les traitements à l'étude dans cette maladie provoquent des modifications de l'électrocardiogramme avec un allongement du segment QT. Les dosages des marqueurs cardiaques sont nécessaires si une souffrance myocardique est suspectée ainsi qu'une surveillance échographique. Les atteintes cardiaques augmentant la morbidité post hospitalière, la stratification du risque avec l'IRM cardiaque et le suivi prolongé des patients semblent nécessaires.
© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Myocardial damage;
COVID-19 pandemic;

Summary The World Health Organization declared the SARS-CoV-2 infection causing severe acute respiratory distress a global pandemic in March 2020. While respiratory features are commonly at the forefront of the disease, cardiovascular complications have been observed and

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.pardo@aphp.fr (E. Pardo).

Myocarditis;
Cardiac
complication;
SARS-CoV-2

associated with a poorer prognosis. The ACE2 enzyme intrinsically involved in the physiology of cardiac function and in the development of hypertension and diabetes has been identified as a functional receptor for SARS-CoV-2. It is difficult to highlight the precise mechanisms of cardiac damage because of its possible multiple implications, through direct damage from SARS-CoV-2 responsible for viral myocarditis or indirect damage from the state of exacerbated systemic inflammation associated with hypoxaemia. The treatments of the disease may also induce adverse effects such as an increase in QT segment duration. Measurements of cardiac biomarkers are required if myocardial damage is suspected and are part of a panel of arguments confronted with clinical features, ultrasonic monitoring and electrocardiogram. As the cardiac disorders increase post-hospital morbidity, risk stratification with cardiac MRI and prolonged follow-up are required.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

En décembre 2019, la ville de Wuhan est le site d'émergence d'une nouvelle maladie responsable de pneumopathies virales potentiellement mortelles. Cette infection au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), appelée maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), est la septième forme de la famille des coronavirus infectant l'espèce humaine [1]. Elle se caractérise par une contagion interhumaine élevée (taux de reproduction supérieur à 2,5) et un taux de mortalité relativement faible d'environ 2 %, comparables à ceux du *middle east respiratory syndrome* (MERS)-CoV et du SARS-CoV-1 [2]. L'infection a été considérée comme une pandémie mondiale par l'OMS à partir du 11 mars 2020. Le 11 juin 2020, l'OMS dénombrait 7 461 862 cas confirmés de COVID-19, et 419 090 décès dans le monde.

Connus dans la communauté vétérinaire depuis la fin des années 1930, les coronavirus sont des virus à ARN simples brins responsables d'affections respiratoires dans la population générale. Parmi eux, deux agents pathogènes ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. En 2003, un coronavirus est identifié comme étant l'agent étiologique du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) et responsable d'une pandémie à partir de novembre 2002 [3], en 2012 un nouveau coronavirus humain, le MERS-CoV, a émergé au Moyen-Orient, lui aussi à l'origine d'une pathologie similaire au SRAS [4]. Lors de ces deux dernières épidémies, plusieurs complications cardiaques avaient déjà été rapportées [5].

Si les manifestations pulmonaires sont le plus souvent au premier plan, des complications cardiovasculaires ont été observées et associées à un plus mauvais pronostic [6]. Les atteintes cardiovasculaires rapportées en cas d'infection à COVID-19 regroupent des lésions myocardiques, des syndromes coronariens aigus, des troubles du rythme, des complications thromboemboliques veineuses et des insuffisances cardiaques [2]. L'impact du virus sur le système cardiovasculaire est double : d'une part, l'infection est plus intense si l'hôte possède préalablement des comorbidités cardiovasculaires [2] ; d'autre part, le virus peut lui même

être la cause directe de lésions myocardiques et vasculaires [7].

L'objectif de cette revue est de caractériser l'impact des complications myocardiques, plus précisément celles causées par une atteinte directe du SARS-CoV-2, les modalités de surveillance et de prise en charge dans la maladie COVID-19.

Physiopathologie

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) liée à la membrane cellulaire joue un rôle vital dans les systèmes cardiovasculaire et immunitaire [8]. L'ACE2 est intrinsèquement impliquée dans la physiologie de la fonction cardiaque et dans le développement de l'hypertension et du diabète. Cette enzyme a été identifiée comme un récepteur fonctionnel des coronavirus, le SRAS-CoV et le SARS-CoV-2 y compris [8].

En effet, il a été démontré que le SARS-CoV-2 s'installe chez l'hôte en utilisant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire. L'ACE2 est une mono-carboxy-peptidase liée à la membrane présente de manière omniprésente chez l'homme et exprimée principalement dans les cellules cardiaques, intestinales, rénales et pulmonaires alvéolaires. L'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules humaines est facilitée par l'interaction d'une protéine de la pointe virale avec ce récepteur ACE2. L'ACE2 est contre-régulatrice de l'activité de l'angiotensine. Elle est générée par l'ACE1 et protège contre l'activation excessive du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'angiotensine II est catalysée par l'ACE2 en angiotensine qui exerce des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires, antifibrotiques et anti-croissance, possiblement responsable de l'orage cytokinique retrouvé chez certains patients atteints par le SARS-CoV-2 [9].

Ainsi, les symptômes plus graves observés chez les patients atteints de maladie cardiovasculaires pourraient être associés à une augmentation de la sécrétion d'ACE2 chez ces patients par rapport aux individus sains.

Antécédents cardiaques et formes graves du COVID-19

Plusieurs études confirment des observations antérieures suggérant que les maladies cardiovasculaires sous-jacentes sont des facteurs de risque indépendants de décès à l'hôpital chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19.

En effet, une équipe américaine a montré que sur les 8910 patients atteints de COVID-19 hospitalisés à la *Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center*, un total de 515 sont décédés à l'hôpital (5,8 %) avec entre autre comme facteurs de surmortalité indépendants : la maladie coronarienne (rapport de cotes, 2,70 ; IC 95 %, 2,08 à 3,51), l'insuffisance cardiaque (rapport de cotes, 2,48 ; IC à 95 %, 1,62 à 3,79) et l'arythmie cardiaque (rapport de cotes, 1,95 ; IC à 95 %, 1,33 à 2,86) [9].

Dans une étude de cohorte de 191 patients menée par Zhou et al., 23 % des patients atteints de COVID-19 avaient une insuffisance cardiaque en rapport surtout avec une décompensation d'une dysfonction ventriculaire gauche préexistante, associée à une mortalité importante [10].

Dysfonction cardiaque en réanimation

Mécanismes de la dysfonction

Les mécanismes des lésions cardiaques sont multiples. D'une part, une atteinte myocardique directe du SARS-CoV-2 via les récepteurs à l'ACE2 est responsable de myocardite expliquant des tableaux de dysfonction ventriculaire gauche aiguë ; d'autre part, une atteinte secondaire à l'état d'inflammation systémique exacerbé et à l'hypoxémie peut entraîner une souffrance myocardique ou des ruptures de plaques coronaires.

Atteinte primaire

Les premières analyses histologiques post-mortem objectivent des lésions dans le tissu cardiaque pouvant être directement dus à la réplication du virus dans le myocarde mais aussi aux processus immunitaires nocifs causés par une infection virale. Précédemment Oudit et al. avaient détecté la présence d'ARN viral du SRAS-CoV1 dans 35 % des cœurs sur des sujets autopsiés pendant l'épidémie de SRAS à Toronto ; ils confirmaient aussi que le SARS-CoV-1 pouvait causer une lésion myocardique dépendante de l'ACE2 (*ACE2-dependent myocardial infection*) [11]. Les structures moléculaires présentant de grandes similitudes entre les domaines récepteurs du SRAS-CoV1 et du SARS-CoV-2 [12], cette constatation a pu être étendue au SARS-CoV-2. Dans une étude d'autopsie COVID-19 récente, il était retrouvé une infiltration inflammatoire mononucléaire dans le tissu cardiaque, mais aucun corps d'inclusion virale clair n'a été observé [13]. De plus, la récupération rapide de la structure et de la fonction cardiaques sans diminution significative de la charge virale suggère qu'en dehors de la réplication virale dans le myocarde, la réponse immunitaire (orage cytokinique) joue un rôle prépondérant [14].

La fréquence de l'atteinte cardiaque directe rapportée chez les patients hospitalisés est estimée entre 7 et 17 %

en fonction des séries, et constitue 59 % des causes de décès relatifs au SARS-CoV-2 [2]. Sur une série de 150 cas de COVID-19, 68 décès ont été répertoriés avec 27 cas de myocardites dont 5 dites fulminantes [15,16]. D'autres auteurs ont décrit des formes fulminantes létales avec des résultats d'autopsie montrant un infiltrat mononucléaire dans le tissu myocardique [13].

Atteinte secondaire

Le lien entre infection aiguë et syndrome coronarien aigu a déjà fait l'objet de multiples études dans la littérature. Cette association a pour origine l'état d'inflammation systémique associé à une augmentation du stress biomécanique sur les artères coronaires et la perturbation de l'homéostasie hémodynamique. Peuvent s'y ajouter un environnement prothrombotique secondaire à une activation plaquettaire et une dysfonction endothéliale. Enfin, la présence d'une hypoxémie associée à une hypotension peut être responsable d'une inadéquation entre la demande et les apports myocardiques en oxygène et donc d'une souffrance myocardique [17]. Dans une étude observationnelle prospective publiée en 2012 recueillant les patients souffrant d'une pneumonie communautaire, la fréquence des événements cardiaques était de 27 % chez les patients hospitalisés [18]. Plus récemment, une association forte était mise en évidence entre la survenue d'infection pulmonaire virale, particulièrement grippale, et la survenue de syndromes coronariens aigus [19]. Les patients atteints par le COVID-19 s'intègrent parfaitement dans ce tableau inflammatoire et prothrombotique pouvant participer à d'authentiques dysfonctions myocardiques aiguës secondaires.

Tableaux cliniques

Les lésions myocardiques aiguës décrites chez certains malades, admis pour pneumopathie hypoxémiant dans le cadre du COVID 19, sont définies par une augmentation de la troponine associée à une atteinte myocardique [20]. Des différences significatives entre les taux de troponinémie initiaux ont été observées entre les patients guéris et les patients décédés [21]. Dans une série de 341 patients, l'élévation de la troponine était plus importante dans les formes graves du COVID-19 et s'associait à un pronostic péjoratif [6].

Syndrome coronarien aigu (SCA) ST+

L'atteinte myocardique par le SRAS-CoV2 peut se manifester par un SCA lié à une rupture de plaque favorisée par l'infection (orage cytokinique) ou secondaire à un déséquilibre entre la demande et les apports myocardiques en oxygène dans un contexte d'insuffisance respiratoire. Sur une population de 138 patients hospitalisés à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan, 26 % des patients ont nécessité de soins intensifs de cardiologie. Parmi ces patients 16,7 % ont développé des arythmies et 7,2 % un syndrome coronarien aigu en plus des autres complications [22].

Dysfonction myocardique

Les myocardites virales n'ont pas une présentation classique, suggérant une atteinte myocardique plutôt liée à une libération des cytokines, entraînant une cardiomyopathie de stress ou une dysfonction myocardique ventriculaire, particulièrement dans des formes sévères de la maladie. Ces atteintes ont une présentation similaire à celle observée dans le syndrome d'activation macrophagique caractérisée par une libération massive et souvent fatale de cytokines [23].

Bien que l'IRM demeure l'examen diagnostique de référence (présence d'un œdème interstitiel biventriculaire associée à un épanchement péricardique, avec au temps tardif une atteinte de toute la paroi ventriculaire), l'échocardiographie trans-thoracique est utile lors d'une défaillance hémodynamique pour l'évaluation répétée de la fonction ventriculaire. L'interprétation du BNP (ou pro-BNP), dans un contexte de SDRA, paraît difficile et non recommandé pour évaluer la dysfonction myocardique.

Les troubles du rythme

Des troubles du rythme ont été décrits dans une cohorte de 138 patients admis pour pneumonie à COVID-19 dans la province de Hubei. En effet, 16,4 % des patients avaient des palpitations avec des anomalies du rythme à l'ECG [24]. Cette prévalence élevée pouvait être expliquée par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et l'inflammatoire dans le contexte du SDRA.

Cependant, il faut toujours penser à une myocardite devant une arythmie maligne avec lésion myocardique aiguë [25]. Les troubles du rythme les plus fréquemment retrouvés sont les fibrillations auriculaires, qui est aussi l'arythmie la plus courante chez le sujet âgé [26].

Des bradycardies sinusales parfois majeures ont été rapportées avec extrasystoles ventriculaires (ESV) sans précision sur le mécanisme.

Conséquences cardiaques des traitements

Alors que des vaccins et des anticorps monoclonaux dirigés contre le SRAS-CoV-2 sont à l'étude, d'autres traitements sont utilisés, d'où l'importance de préciser leurs éventuelles actions sur le myocarde.

Le lopinavir/ritonavir utilisé dans certaines cohortes peut entraîner un allongement du QT pouvant être responsable de morts subites [27], d'où l'utilisation prudente et protocolisée de ces antiviraux.

La chloroquine ou hydroxychloroquine utilisée dans plusieurs études a un mode d'action proche de la quinidine et des anti-arythmiques de la classe I de Vaughan-Williams. Ces propriétés « *quinidine-like* » expliquent l'effet stabilisant de membrane et le risque de la toxicité cardiaque surtout lors des administrations rapides par voie IV ou lors des intoxications aiguës volontaires. À dose thérapeutique au long cours, on peut observer parfois un aplatissement de l'onde T et/ou un allongement de l'intervalle QT en particulier lors de la prise concomitante d'un autre médicament allongeant le QT comme l'azithromycine [28]. Les troubles du rythmes et/ou conductifs graves sont surtout observés à des doses toxiques (≥ 2 g).

Surveillance et prise en charge

Sur une cohorte de 84 patients, 13 patients (15,5 %) avaient un électrocardiogrammes (ECG) anormal (SCA ST+) et des taux sériques d'enzymes myocardiques élevés, 4 patients (4,8 %) ont été diagnostiqués cliniquement telle une myocardite à SRAS-CoV-2 [29]. Cette précédente étude a, entre autres, révélé qu'il y avait une corrélation significative entre l'anomalie de l'ECG et le niveau de PCT ($p=0,004$) et le nombre de lymphocytes ($p=0,041$) mais n'a montré aucune corrélation entre le niveau de troponine I et les niveaux de cytokines ou de lymphocytes [29].

En plus des symptômes les plus fréquents, comme la fatigue, la dyspnée, et la toux, la maladie peut également se manifester par une insuffisance cardiaque décompensée ou par des arythmies [13]. La poussée d'insuffisance cardiaque aiguë sur une cardiopathie préalable pose un problème de diagnostic initial en raison de la difficulté à estimer la part de l'état antérieur.

En Italie, plusieurs patients non hospitalisés présentant des symptômes bénins ont été retrouvés décédés à leur domicile durant la quarantaine [6]. Une étude française a pointé une forte augmentation du nombre d'arrêts cardiaques extra-hospitaliers durant le pic de la pandémie comparé aux années précédentes, sans toutefois pouvoir établir un lien direct avec la pathogénie du virus [30]. Ainsi, du fait de sa gravité, la myocardite et les autres atteintes cardiaques à SRAS-CoV-2 doivent être identifiées malgré une incidence relativement faible (4,8 %).

Pour ce faire, il a été proposé d'évaluer les biomarqueurs myocardiques chez tous les patients atteints de COVID-19 avec comme objectifs de stratifier le risque et d'identifier la nécessité d'une intervention rapide [6]. Cependant, l'élévation du taux de troponine est fréquente et non spécifique de l'atteinte myocardique chez les patients infectés par le COVID-19 (l'insuffisance rénale peut être une des causes), il est donc plus prudent de ne doser la troponine que si le diagnostic d'infarctus (SCA à l'ECG) ou de myocardite (dysfonction ventriculaire gauche à l'ETT) est évoqué et d'intégrer le résultat aux données cliniques et à celles des examens complémentaires.

Dans les cas de choc cardiogénique ou mixte, une TDM thoracique et/ou une échographie cardiaque, associées au dosage du peptide natriurétique, permet de clarifier le diagnostic [31]. Une élévation de BNP isolée ne doit pas faire démarrer un traitement de l'insuffisance cardiaque dans un contexte d'infection COVID.

Dans certaines situations, une assistance circulatoire est devenue nécessaire (ECMO veino-veineuse ou veino-artérielle), avec des résultats malheureusement décevants [32].

Une observation publiée dans l'*European Heart Journal* a montré l'efficacité de l'association corticoïdes-immunoglobulines dans le traitement de la myocardite fulminante à coronavirus [26,33].

Concernant les troubles du rythme, les extrasystoles ventriculaires (ESV) et l'amplitude des QRS sont à surveiller sur les électrocardiogrammes, les myocardites fulminantes entraînant une diminution très rapide de l'amplitude du QRS.

Il semblerait que l'utilisation d'inhibiteurs de l'ACE et de statines pourrait être associée à un risque plus faible de décès à l'hôpital, mais des biais de confusion et de l'absence d'essai randomisé affaiblissent la portée de cette suggestion. Ainsi, prescrire ces traitements dans cet objectif n'est actuellement pas recommandé [9].

Conclusion

L'épidémie liée au COVID-19 est en premier lieu une maladie respiratoire parfois mortelle, mais elle peut se manifester par des signes extra-pulmonaires notamment cardiologiques avec des conséquences à la phase aiguë et à long terme. Les maladies cardiovasculaires préexistantes sont un facteur de risque de gravité. Une connaissance de ces manifestations est essentielle pour une prise en charge interdisciplinaire rapide des cas sévères ainsi, une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de la maladie COVID-19. Au décours d'une hospitalisation pour COVID-19, les lésions myocardiques peuvent entraîner une fibrose auriculaire ou ventriculaire, substrat des arythmies cardiaques ultérieures. La résonance magnétique cardiaque qui permet d'évaluer l'étendue de la cicatrice myocardique, pourrait être un outil puissant pour mieux stratifier le risque d'arythmie chez ces patients lors d'un suivi prolongé [25].

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–33.
- [2] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(18):2352–71.
- [3] Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(20):1967–76.
- [4] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012;367(19):1814–20.
- [5] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–33.
- [6] Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:390–1.
- [7] Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259–60.
- [8] Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(6):291–4.
- [9] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;0(0) [null].
- [10] 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 Lond Engl* 2020;395(10229):1054–62.
- [11] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39(7):618–25.
- [12] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10224):565–74.
- [13] 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(4):420–2.
- [14] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529–39.
- [15] 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(5):846–8.
- [16] 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(10223):497–506.
- [17] Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10(2):83–92.
- [18] Corrales-Medina Vicente F, Musher Daniel M, Wells George A, Chirinos Julio A, Chen Li, Fine Michael J. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia. *Circulation* 2012;125(6):773–81.
- [19] Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection | NEJM. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2540-2541 [cited 2020 Jun 5]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702090>.
- [20] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72(18):2231–64.
- [21] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, 'an, 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(5):475–81.
- [22] 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.
- [23] Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1–6 [Disponibile sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763843>].
- [24] 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 (Engl)* 2020;133(9):1025–31.
- [25] Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45(3):230–2.
- [26] Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31(5):1003–8.
- [27] U.S. Food and Drug Administration. 021251s046.021906s039lbl.pdf [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s046.021906s039lbl.pdf.

- [28] White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis* 2007;7(8):549–58.
- [29] COVID-19 Myocarditis and Severity Factors: An Adult Cohort Study | medRxiv; 2020.03.19.20034124. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>.
- [30] Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Health* 2020;5:e437–43 [Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266720301171>].
- [31] Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526–33.
- [32] MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020;323:1245–6.
- [33] Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020:ehaa190.