

Préconisations ESC pour le diagnostic et la prise en charge des maladies cardio-vasculaires pendant la pandémie COVID-19

Sommaire

Préconisations ESC pour le diagnostic et la prise en charge des maladies cardio-vasculaires pendant la pandémie COVID-19.....	1
1. Introduction.....	4
2. Epidémiologie.....	6
3. Physiopathologie - Interaction de la maladie avec le système cardiovasculaire.....	9
4. Stratégies diagnostiques du SARS-CoV-2.....	16
5. Mesures de protection pour les professionnels de santé et les patients en cardiologie.....	19
6. Méthodes de tri (réorganisation et redistribution) :.....	32
7. Diagnostic des pathologies cardio-vasculaires chez les patients COVID-19.....	36
8. Catégorisation de l'urgence / urgence des procédures invasives.....	53
9. Prise en charge / Traitement.....	56
10. Traitement de l'infection à SARS-CoV-2.....	91
11. Information du patient.....	99
12. Contributors.....	105
13. Liste des figures.....	111
14. Liste des tableaux.....	112
15. Liste des Références.....	113

Traduction par les membres du CCF :

BELLOUCHE Yahia, BONNET Guillaume, BOULESTREAU Romain, CANU Marjorie, CHAUMONT Corentin, CHEMALY Pascale, DELSARTE Laura, MA Iris, PANAGIDES Vassili, PEZEL Théo, RIBEYROLLES Sophie

Responsable et coordination du projet :

DOCQ Clémence

Abréviations

AA : anti-arythmique
ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine
ARA II : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ARN : acide ribonucléique
AVC : accident vasculaire cérébral
AVG : assistance ventriculaire gauche
BAV : bloc atrio-ventriculaire
BPCO : broncho pneumopathie chronique obstructive
BS : syndrome de Brugada
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
CPVT : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique
CV : cardiovasculaire
DAI : défibrillateur automatique implantable
DMIA : dispositif médical implantable actif
ECG : électrocardiogramme
ELISA : test immuno-enzymatique de détection des anticorps dirigés contre les antigènes
EP : électrophysiologie
EPI : équipement de protection individuelle
ESC : société européenne de cardiologie
ETT : échographie transthoracique
ETO : échographie transoesophagienne
FA : fibrillation atriale
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
FRCV : facteurs de risque cardio-vasculaires
FV : fibrillation ventriculaire
HTA : hypertension artérielle
IC : insuffisance cardiaque
ICA : insuffisance cardiaque aigüe
ICC : insuffisance cardiaque chronique
IDM : infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM : insuffisance mitrale
IRM : imagerie par résonance magnétique
IV : intraveineux
LQTS : syndrome du QT long congénital
MCV : maladie cardio-vasculaire
MERS : syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MS : mort subite
MTEV : maladie thromboembolique veineuse
OMS : organisation mondiale de la santé
PDS : professionnels de santé
PM : pacemaker
RCP : réanimation cardio-pulmonaire
RR : rapport de risque
RT-PCR : technique d'amplification en chaine de l'ARN viral
SCC : syndrome coronaire chronique
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
SRAA : système rénine angiotensine aldostérone
SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère
SI : soins intensifs
TAVI : remplacement aortique percutané
TDM : tomodensitométrie=scanner
TdP : torsade de pointe
TV : tachycardie ventriculaire
VG : ventricule gauche

1. Introduction

- Le syndrome de détresse respiratoire aigüe à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a atteint le niveau de pandémie ;
- Les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires (FRCV) ou une maladie cardio-vasculaire pré-existante (MCV) représentent une population vulnérable face au COVID-19;
- Les patients présentant une souffrance myocardique dans le contexte du COVID-19 ont un risque accru de morbidité et de mortalité.

Le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 a atteint le niveau de pandémie depuis Mars 2020.

En l'absence de vaccins ou de traitement médical curatif, le COVID-19 exerce une pression mondiale sans précédent sur le système de santé et les ressources médicales.

En raison du besoin inattendu d'un grand nombre de lits de soins intensifs (SI) capables de proposer des assistances respiratoires et une ventilation mécanique, une redistribution et une réorganisation temporaire des ressources au sein des hôpitaux sont devenues nécessaires, avec des conséquences non négligeables pour toutes les spécialités médicales.

En outre, des mesures de protection contre le SARS-CoV 2 sont nécessaires pour les professionnels de santé (PDS) en contact direct avec les patients souffrant de COVID-19 ainsi que pour les patients ambulatoires et hospitalisés sans infection.

Compte tenu des ressources médicales limitées, les autorités sanitaires sont confrontées à des considérations éthiques sur la manière de prioriser l'accès aux soins et la prise en charge des patients infectés atteints du COVID-19 sans négliger les autres urgences vitales. A noter que la détection du virus chez les patients asymptomatiques et symptomatiques présente des limites importantes en termes de sensibilité et de spécificité et nécessite d'être complétée par des tests sérologiques afin d'identifier ceux qui ont déjà été infectés précédemment.

Le SRAS-CoV-2 n'est pas seulement responsable de pneumonies virales mais a des implications majeures sur l'ensemble du système cardio-vasculaire (CV). Les patients présentant des facteurs de risque CV, notamment le sexe masculin, un âge avancé, un diabète, une hypertension artérielle ou une obésité, ainsi que les patients souffrant de maladies CV et cérébrovasculaires pré-existantes, ont été identifiés comme des populations particulièrement vulnérables avec une morbidité et une mortalité accrue en cas d'infection à SARS-CoV-2. De plus, une proportion significative de patients est à risque de développer des lésions myocardiques dans le cadre du COVID-19, potentiellement associées à un sur-risque de mortalité hospitalière. Outre les complications thrombotiques artérielles et veineuses représentées par les syndromes coronariens aigus (SCA) et la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), occupe une place importante chez les patients victimes d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA). En outre, de multiples formes d'arythmies compliquant l'évolution du COVID-19 ont été rapportées, incluant les effets pro-arythmogènes potentiels des traitements ciblant le SARS-CoV-2 et les maladies associées à l'infection. En raison de la redistribution des ressources médicales, l'accès aux traitements d'urgence, y compris la revascularisation coronaire, peut être perturbé en fonction de l'importance de l'épidémie au niveau local. L'inquiétude se porte aussi sur la recrudescence de pathologies CV prises en charge tardivement, en raison de la peur des patients d'avoir recours au système de santé pendant la pandémie.

Pour toutes ces raisons, la société européenne de cardiologie (ESC) a réuni un groupe d'experts et de cliniciens ayant une expérience dans la prise en charge des patients COVID-19 afin de fournir un document d'orientation utile pour la gestion des aspects cardio-vasculaires pendant la pandémie

COVID-19. Bien que ce document soit complet, il est important d'indiquer au lecteur ce qu'il ne remplace pas et quelles sont ses limites :

- Ce texte ne tient pas lieu de recommandations, mais il s'agit plutôt d'un document d'orientation. Ces préconisations sont le résultat des observations et de l'expérience personnelle des acteurs de première ligne pendant cette pandémie COVID-19. Les données actuelles relatives au SARS-CoV-2 et à ses manifestations sont d'ordre observationnelles et il manque des études interventionnelles prospectives nécessaires à la constitution de recommandations basées sur les preuves scientifiques.
- Ce document d'orientation ne remplace aucune des recommandations de l'ESC et n'est valable que pendant la durée de la pandémie déterminée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- Ce présent document d'orientation ne se substitue pas à la responsabilité individuelle des professionnels de la santé à prendre des décisions adaptées à chaque situation clinique, et les décisions finales concernant un patient donné doivent être prises par le(s) médecin(s) responsable(s) ;
- Les orientations fournies dans le document ne doivent en aucun cas interférer avec les recommandations des autorités de santé locales et nationales ;
- La pandémie représente une cible mouvante dont le pic et le plateau sont atteints à des moments différents selon les régions du monde. En conséquence, certains aspects abordés dans ce document peuvent ne s'appliquer qu'aux régions les plus fortement touchées par la pandémie COVID-19, tandis que d'autres critères peuvent s'appliquer à des régions moins touchées ;
- Le document ne donne qu'un aperçu des informations préliminaires, qui sont susceptibles de changer et d'évoluer au fil du temps en fonction de l'augmentation des connaissances, des preuves issues d'études prospectives et de l'évolution de la pandémie. Par conséquent, des commentaires peuvent être ajoutés sur le site web afin d'être pris en compte par les auteurs pour de futures mises à jour ;
- Il n'existe actuellement aucun traitement scientifiquement prouvé comme efficace contre les infections à COVID-19 et un traitement expérimental peut potentiellement provoquer des effets secondaires cardiaques. Nous encourageons les traitements expérimentaux à faire partie d'essais contrôlés dans la mesure du possible.

2. Epidémiologie

1.1 Impact des comorbidités cardiovasculaires sur la survenue de complications du COVID-19

Points clés

- Les comorbidités CV sont courantes chez les patients atteints du COVID-19 ;
- La présence d'une MCV préexistante est associée à une mortalité accrue dans les infections à SARS-CoV-2;
- Les FRCV et l'infection à SARS-CoV-2 sont corrélés avec le vieillissement.

Au 10 mars 2020, 4296 personnes à travers le monde étaient décédées du COVID-19. Un mois plus tard, le 10 avril, 1,6 million de personnes ont été testées positives et plus de 100 000 étaient décédées.¹ Le taux de mortalité du COVID-19 est propre à chaque pays et dépend de la phase de l'épidémie, du dépistage, des déclarations, de la démographie, des capacités sanitaires et des mesures gouvernementales.² En outre, les taux d'infections sont comparables dans deux sexes mais les taux de mortalité sont plus élevés chez les hommes.³ Des rapports quotidiens sur la situation de la pandémie COVID-19 sont diffusés par l'OMS sur son site web.

Au départ localisée à Wuhan, en Chine, l'épicentre de l'épidémie COVID-19 s'est maintenant déplacée en Europe. La figure 1 donne un aperçu de l'évolution des cas de COVID-19 confirmés en laboratoire en Europe.

Figure 1 Cumulative laboratory-confirmed cases of COVID-19 in Europe (World Health Organization)

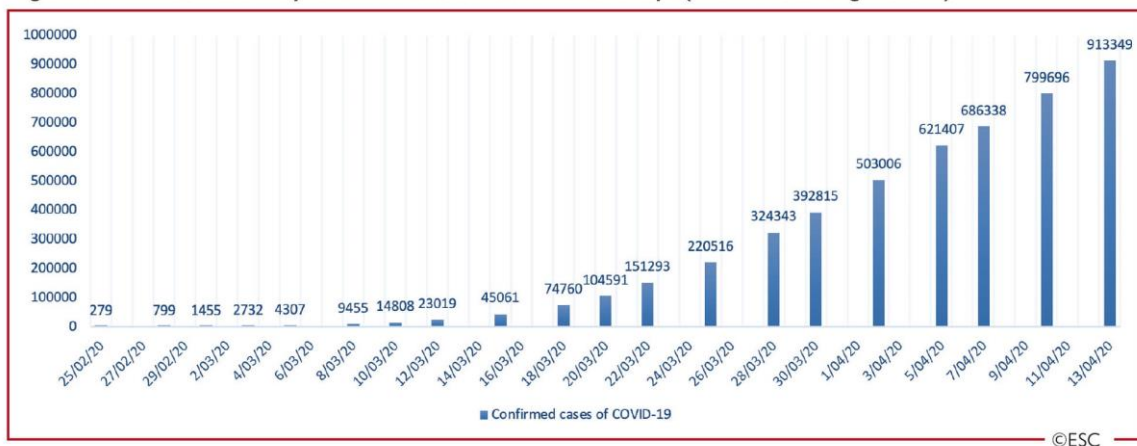


Figure 1 – Nombre cumulé de cas Covid-19 confirmés en Europe (Organisation Mondiale de la Santé)

Une vaste étude chinoise a analysé 72 314 dossiers de patients, dont 44 672 (61,8%) cas confirmés, 16 186 (22,4%) cas suspects et 889 (1,2%) cas asymptomatiques.³ Parmi ces cas confirmés, 12,8% souffraient d'hypertension, 5,3% de diabète et 4,2% de MCV.³ Étonnement, ces chiffres sont inférieurs à ceux de la population chinoise, mais il est important de mentionner qu'ils ne sont pas ajustés à l'âge et que 53% des cas présentaient des données manquantes sur les comorbidités.⁴ Dans

les premières analyses rétrospectives basées sur les données de 138 patients à Wuhan (Chine), environ 50 % des patients atteints d'une infection COVID-19 présentaient une ou plusieurs comorbidités.⁵ De plus, chez les patients admis pour une forme grave de COVID-19, cette proportion atteignait 72 %.⁵ Association statistique ? Lien de cause à effet ? la relation reste floue, en raison de l'âge comme facteur confondant.⁶ Toutefois, un message clé est le risque de développer une maladie plus grave pour les patients rendus vulnérables par leurs comorbidités, y compris les MCV.

Verity et al.⁶ ont estimé que le taux de mortalité en Chine (ajusté à la démographie) était de 1,38%, mais cette estimation dépend beaucoup de la stratégie de dépistage des cas non graves puisque de nombreux cas suspects ne sont pas confirmés. Le taux de mortalité est plus élevé dans les classes d'âge avancé : 0,32% chez les patients de moins de 60 ans, contre 6,4 % chez les patients de plus de 60 ans.⁶ En Italie, la mortalité allait de 0 % chez les moins de 30 ans à 3,5 % pour les 60-69 ans et à 20 % au-delà de 80 ans.⁷ Cela souligne le fait que l'avancement dans l'âge est un facteur de risque important de forme grave de COVID-19. Les MCV sous-jacentes sont également associées à un sur-risque de forme grave de COVID-19. Dans une cohorte rétrospective de 72 314 cas en Chine, sans ajustement sur l'âge,⁸ les patients présentant des comorbidités CV avaient un taux de mortalité cinq fois plus élevé (10,5 %). Les analyses à venir des cohortes internationales apporteront davantage d'informations sur la prévalence et le sur-risque des comorbidités CV dans l'infection à SARS-CoV-2. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont évoquées pour expliquer l'évolution plus sévère de la maladie en cas de facteurs de risque CV ou de MCV sous-jacente. Elles sont décrites dans les parties 3 et 9.

2.2 Manifestations cardiovasculaires et évolution clinique de l'infection à SARS-CoV-2

Points clés

- Les formes graves de COVID-19 sont associées à la survenue de lésions myocardiques et d'arythmies cardiaques;
- Il est recommandé de surveiller la toxicité cardiaque des médicaments antiviraux.

Les précédentes épidémies de coronavirus, comme celles du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) et du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), ont été fortement associées aux comorbidités et aux complications CV.^{9, 10} Les complications cardiaques courantes du SRAS étaient l'hypotension, la myocardite, les arythmies et la mort subite (MS).^{11, 12} Au cours du SRAS, l'évaluation médicale a révélé des anomalies électrocardiographiques, une altération diastolique du ventricule gauche (VG) subclinique et une élévation de la troponine. Le MERS était associé à des cas de myocardites et d'insuffisance cardiaque.¹¹

Le COVID-19 semble avoir des manifestations cardiaques comparables. Les autopsies de patients atteints d'une infection à SARS-CoV-2 ont mis en évidence une infiltration myocardique par des cellules inflammatoires mononucléaires interstitielles.¹³ Les infections à SARS-CoV-2 sont associées à une élévation des biomarqueurs cardiaques par agression myocardique¹³⁻¹⁵ probablement causé par des myocardites et de l'ischémie.¹⁶ Dans une étude de Shi et al.¹⁵ menée chez 416 patients dont 57 sont décédés, des lésions myocardiques étaient observées fréquemment (19,7%). Chez les patients décédés, 10,6 % souffraient d'une coronaropathie, 4,1 % d'une insuffisance cardiaque et 5,3 % d'une maladie cérébrovasculaire.¹⁵ De plus, après ajustement multivarié, les lésions myocardiques étaient

associées de manière significative et indépendante à la mortalité (rapport de risque (RR) à 4,26).¹⁵ De même, dans une étude de Guo et al.¹⁴, une agression myocardique révélée par des niveaux élevés de troponine T était associée à une mortalité significativement plus élevée. Ces patients étaient le plus souvent des hommes, âgés et présentant des comorbidités telles que l'hypertension artérielle et la coronaropathie.¹⁴ Les formes graves de COVID-19 sont également potentiellement associées à des arythmies cardiaques, au moins en partie dues à des myocardites virales.⁵

Outre les complications aiguës, l'infection à SARS-CoV-2 peut également être associée à un sur-risque CV à long terme. Il est bien établi que chez les patients atteints de pneumonie, l'hypercoagulabilité et l'inflammation systémique peuvent persister pendant une longue période.^{2, 9} De plus, des études de suivi de l'épidémie de SRAS ont montré que les patients aux antécédents d'infection à SRAS présentaient souvent des dyslipidémies, des anomalies du système CV ou des troubles du métabolisme du glucose.⁹⁻¹¹ Cependant, l'utilisation de bolus de méthylprednisolone pour traiter le SRAS, plutôt que les conséquences de l'infection elle-même, peut être imputée pour expliquer les perturbations à long terme du métabolisme lipidique.¹³ Naturellement, les effets à long terme du COVID-19 ne sont pas encore connus, mais les conséquences observées des infections à SARS justifient la surveillance des patients ayant développé une infection à SARS-CoV-2.

3. Physiopathologie - Interaction de la maladie avec le système cardiovasculaire

Points clés

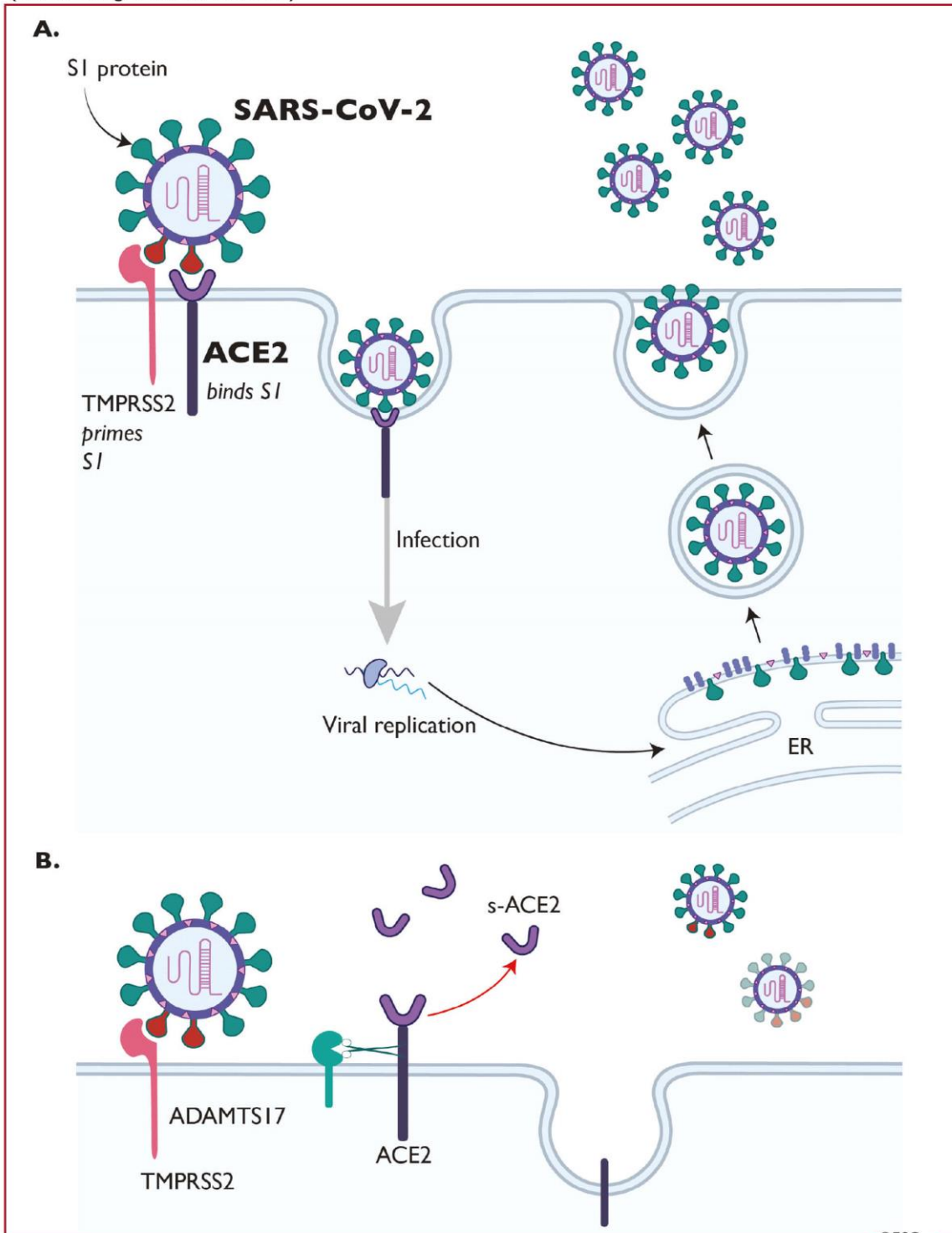
- La physiopathologie de l'infection à coronavirus implique la liaison du SARS-CoV-2 à un récepteur présent sur la cellule hôte pour faciliter sa pénétration : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) ;
- L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, exprimée dans les poumons, le cœur et les vaisseaux, est un élément clé du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) impliqué dans la physiopathologie de plusieurs maladies cardiovasculaires.
- Les maladies cardiovasculaires associées au COVID-19 impliquent probablement un dérèglement du couple SRAA/ACE2 dû à l'infection par le SARS-CoV-2 et aux comorbidités, telles que l'hypertension artérielle
- La maladie cardiovasculaire peut être primaire dans le COVID-19, mais peut être aussi secondaire au syndrome de détresse respiratoire aigu, qui entraîne une augmentation du travail cardiaque, potentiellement problématique chez les insuffisants cardiaques
- Le syndrome de libération cytokinique, provenant d'un déséquilibre d'activation des cellules T avec une libération incontrôlée d'interleukine (IL)-6, IL-17 et d'autres cytokines, peut contribuer aux maladies cardiovasculaires dans COVID-19. Une thérapie ciblant l'IL-6 est en cours de test.
- L'activation du système immunitaire ainsi que les altérations de la régulation métabolique immunologique peuvent entraîner une instabilité de la plaque athéromateuse, contribuant à la survenue d'événements coronariens aigus.

Le COVID-19 est causé par un nouveau coronavirus bêta officiellement appelé SARS-CoV-2 par l'OMS. Les coronavirus sont des virus enveloppés à acide ribonucléique (ARN) simple brin avec des projections de surface qui correspondent aux protéines S (Spikes) de surface.¹⁷ Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 semble être la chauve-souris de chrysanthème¹⁸, mais l'hôte intermédiaire reste incertain. Le SARS-CoV-2 est très virulent et le risque de transmission est supérieure à celle du virus SRAS (épidémie en 2003), avec une abondance élevée chez les personnes infectées (jusqu'à un milliard de copies d'ARN / ml de crachats) et une stabilité à long terme sur les surfaces contaminées. Le SARS-CoV-2 est plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, et un virus intègre a été détecté jusqu'à 72 heures après son application sur ces surfaces.¹⁹ Bien que le caractère infectieux du SARS-CoV-2 soit supérieure à celle de la grippe ou du SRAS, des données supplémentaires sont nécessaires pour une évaluation précise.²⁰ La transmission se produit principalement par une combinaison de gouttelettes, contact direct et indirect, et le virus peut également être aéroporté. La période d'incubation virale est de 2 à 14 jours (principalement de 3 à 7 jours).²¹ Il est contagieux pendant la période de latence.

Le SARS-CoV-2 peut être détecté initialement 1 à 2 jours avant l'apparition des symptômes des voies respiratoires supérieures. Les cas non compliqués ont une clairance virale précoce, avec 90% de ces patients testés à plusieurs reprises négatifs par technique d'amplification en chaîne de l'ARN viral (RT-PCR) à J10 après le début des symptômes. En revanche, tous les cas sévères restaient positifs au-delà de J10 après le début.²² La durée médiane de l'excrétion virale était de 20 jours (intervalle interquartile: 17-24) chez les survivants.²³ La plus longue durée d'excrétion virale observée était de 37 jours.²³

Le récepteur de l'hôte par lequel le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules pour déclencher l'infection est l'ACE2 (figure 2).^{24, 25} L'ACE2 est une protéine multifonctionnelle. Son rôle physiologique principal est la conversion enzymatique de l'angiotensine II en angiotensine(1-7) et l'angiotensine I en angiotensine(1-9), qui sont des peptides protecteurs du système CV.²⁶ Dans le contexte de COVID-19, cependant, l'ACE2 est également impliqué dans le SDRA par sa qualité de récepteur du coronavirus.²⁷ La liaison de la protéine S (Spike) SARS-CoV-2 à l'ACE2 facilite l'entrée du virus dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, où il est fortement exprimé, par le biais de processus impliquant la protéine sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2).²⁸ (figure 2) Dans le cytoplasme de la cellule hôte, l'ARN du génome viral est libéré et se réplique conduisant à des copies d'ARN génomique néoformées, avec transformation en vésicules contenant des virions qui fusionnent avec la membrane cellulaire pour libérer le virus. Le SARS-CoV-2 se propage principalement par les voies respiratoires à travers les gouttelettes, les sécrétions respiratoires et le contact direct. Le système rénine angiotensine semble être perturbé par l'infection au SARS-CoV-2, ce qui joue probablement un rôle pathogène dans les lésions pulmonaires graves et l'insuffisance respiratoire du COVID-19.²⁹ En plus de sa localisation pulmonaire, l'ACE 2 est présent de façon abondante au niveau du cœur humain, des vaisseaux et des voies gastrointestinales.^{30, 31}

Figure 2 Critical role of ACE2 in the regulation of viral invasion in ACE2 expressing cells
(Created using BioRender Academic)



This includes type 2 pneumocytes, cardiomyocytes, pericytes, endothelium and possibly other cell types.

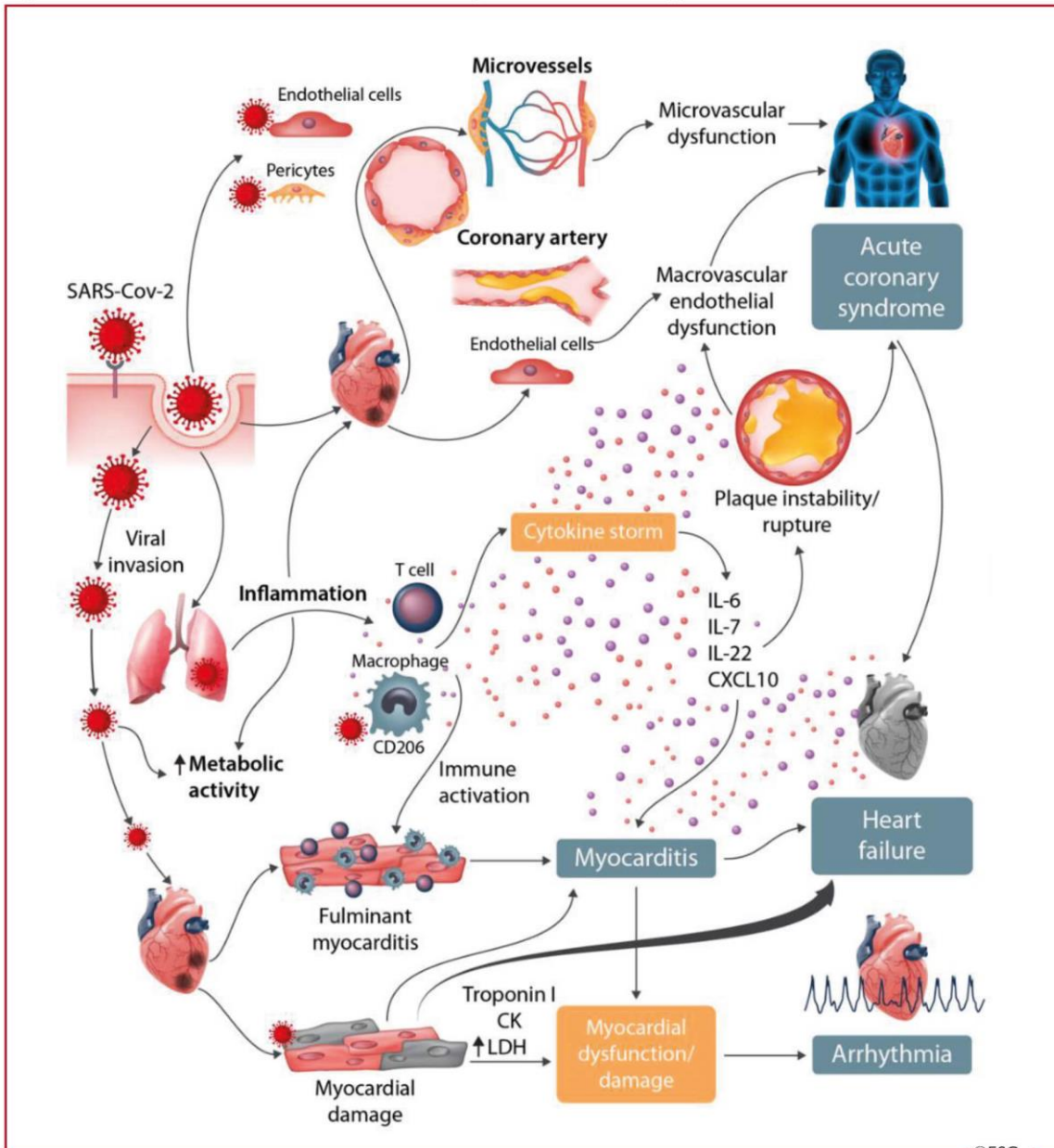
Panel A. SARS-CoV-2 spike protein (S1) is primed by the serine protease TMPRSS2 (transmembrane protease serine 1) which enables its interaction with the membrane bound form of ACE2. This is required for virus internalization and subsequent replication.

Panel B. Membrane bound ACE2 may be shed from the cell membrane by ADAMTS17 (disintegrin and metalloproteinase 17) producing soluble ACE2. This mechanism may limit viral invasion.

Figure 2 – ACE2 : Un rôle décisif dans la régulation de l'invasion virale

Le COVID-19 est principalement une maladie respiratoire, mais de nombreux patients souffrent également de maladies cardiovasculaires, comprenant l'hypertension artérielle, les lésions cardiaques aiguës et la myocardite (figure 3).^{10, 32} Ces atteintes CV peuvent être secondaires à la maladie pulmonaire, car une lésion pulmonaire aiguë entraîne une augmentation du travail cardiaque et peut être problématique, en particulier chez les patients avec une insuffisance cardiaque préexistante. La maladie cardiovasculaire peut également être un phénomène primaire compte tenu du rôle physio(patho)logique important du SRAA et de l'ACE2 dans le système cardiovasculaire et du fait que l'ACE2 soit exprimé dans le cœur humain, les cellules vasculaires et les péricytes.³³

Figure 3 Cardiovascular involvement in COVID-19 – key manifestations and hypothetical mechanisms



©ESC

SARS-CoV-2 anchors on trans-membrane ACE2 to enter the host cells including type-2 pneumocytes, macrophages, endothelial cells, pericytes and cardiac myocytes leading to inflammation and multi-organ failure. Infection of endothelial cells or pericytes is of particular importance because this could lead to severe microvascular and macrovascular dysfunction. In addition, immune over-reactivity can potentially destabilize atherosclerotic plaques and explain the development of acute coronary syndromes. Infection of the respiratory tract, particularly type-2 pneumocytes, by SARS-CoV-2 is manifested by the progression of systemic inflammation and immune cell over-activation leading to "cytokine storm", resulting in increased levels of cytokines such as IL-6, IL-7, IL-22 and CXCL10. Subsequently, it is possible that activated T cell and macrophages may infiltrate infected myocardium resulting in the development of fulminant myocarditis and severe cardiac damage. This process may be further intensified by a cytokine storm. Similarly, the viral invasion may cause cardiac myocyte damage directly leading to myocardial dysfunction and contribute to the development of arrhythmias. From Guzik et al., COVID-19 and the cardiovascular system - implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. Cardiovasc Res., 2020, doi: 10.1093/cvr/cvaa106.⁴²

Figure 3 – Répercussions du SARS-Cov-2 sur le système cardiovasculaire : manifestations principales et hypothèses d'action

1.2 Relations entre hypertension artérielle, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et COVID-19

La prévalence d'une hypertension artérielle (HTA) préexistante semble être plus élevée chez les patients qui développent une forme sévère de COVID-19.^{23, 34} Cette association s'applique vraisemblablement aussi pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et pour la mortalité. Les études antérieures à partir desquelles sont issues les données n'ont pas été ajustées en fonction de l'âge et l'impact de l'âge doit encore être évalué. Les mécanismes qui expliquent les relations potentielles entre l'HTA et le COVID-19 sont inconnus, mais compte tenu du rôle important du SRAA/ACE2 dans la physiopathologie de l'HTA, il est possible qu'une dérégulation de ce système soit en cause. À la lumière de ces données, il a été avancé que le traitement de l'HTA avec des inhibiteurs du SRAA puisse influencer la liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2, favorisant la maladie.³⁵ Ceci est basé sur certaines découvertes expérimentales selon lesquelles les inhibiteurs du SRAA provoquent une augmentation compensatrice des niveaux tissulaires d'ACE2,³⁶ et que les inhibiteurs de l'ACE peuvent être nocifs chez les patients exposés au SRAS-CoV-2.³⁷ Cependant il est important de souligner qu'il n'y a aucune preuve claire que l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) soit associée à une surexpression de l'ACE2 dans les tissus humains. Les données disponibles à partir d'échantillons sanguins suggèrent qu'il n'y a pas d'association entre les niveaux circulants d'ACE2 et l'utilisation d'antagonistes du SRAA.³⁸ Il apparaît également que dans les modèles expérimentaux, les ARA II peuvent avoir une influence potentiellement protectrice.^{39, 40} À ce jour, il n'y a aucune preuve clinique pour soutenir les effets indésirables ou bénéfiques des inhibiteurs du SRAA chez les patients COVID-19 et conformément aux directives des sociétés savantes en maladies cardiovasculaires, les patients sous IEC ou ARA II ne doivent pas arrêter leur traitement.^{38, 41}

3.2. Lésions cardiaques aiguës et myocardites dans le COVID-19

La myocardite survient chez les patients COVID-19 plusieurs jours après le début de la fièvre. Cela suggère des lésions myocardiques causés par l'infection virale. Les mécanismes de lésions myocardiques induites par le SARS-CoV-2 peuvent être liés à une surexpression de l'ACE2 dans le cœur et les vaisseaux coronaires.^{32, 41} L'insuffisance respiratoire et l'hypoxie dans le COVID-19 peuvent également endommager le myocarde et les mécanismes immunitaires de l'inflammation myocardique peuvent être particulièrement importants.^{16, 32, 41} Par exemple, une lésion cardiaque conduit à l'activation de la réponse immunitaire innée avec libération de cytokines pro-inflammatoires, ainsi qu'à l'activation de mécanismes de type auto-immun adaptatifs par mimétisme moléculaire.

3.3. Dérèglement du système immunitaire et maladies cardiovasculaires dans le COVID-19

Les mécanismes inflammatoires et l'activation des réponses immunitaires sont impliqués dans une large gamme de maladies cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle.^{43, 44} Ce dérèglement peut se manifester à différents degrés dans le COVID-19. Tout d'abord, un autre récepteur par lequel le SARS-CoV-2 peut pénétrer dans les cellules est le CD209.⁴⁵ Le CD209 est exprimé dans les macrophages, ce qui favorise l'invasion du virus dans les cellules immunitaires des tissus cardiaques et vasculaires. Plus important encore, dans les cas graves de COVID-19, l'augmentation des concentrations systémiques de nombreuses cytokines, y compris IL-6, IL-2, IL-7, facteur de stimulation des colonies de granulocytes, CXC motif chemokine 10 (CXCL10), chemokine (CC motif) ligand 2, et le facteur de nécrose tumorale- α ont tous été observés chez des sujets atteints de COVID-19⁴⁶, ce qui correspond aux caractéristiques d'un syndrome de libération cytokinique. Une perméabilité vasculaire augmentée peut entraîner un œdème pulmonaire lésionnel et favoriser le SDRA ainsi qu'une défaillance multi viscérale. Des niveaux élevés d'IL-6 sérique caractérisent couramment le syndrome de libération cytokinique. IL-6 est un marqueur prédictif de mortalité dans le COVID-19.⁴⁷ Ainsi, des thérapies ciblant l'IL-6 peuvent être utilisées dans le COVID-19 pour lutter contre le syndrome de libération cytokinique. Enfin, il a été démontré que l'hypertension est associée aux lymphocytes circulants chez les patients⁴⁸ et le dysfonctionnement des lymphocytes T CD8 avec le développement de maladies cardiovasculaires.⁴⁹ Les lymphocytes T CD8 sont un pilier de l'immunité antivirale, leur dysfonctionnement peut altérer la réponse immunitaire poussant l'organisme à cibler inefficacement les cellules infectées.

4. Stratégies diagnostiques du SARS-CoV-2

Points clés

- Le diagnostic de COVID-19 repose sur un ensemble de critères épidémiologiques (contact pendant la période d'incubation), de symptômes cliniques ainsi que sur des examens biologiques (tests d'amplification des acides nucléiques) et d'imagerie ;
- Les tests immuno-enzymatiques (ELISA) de détection des anticorps dirigés contre les antigènes du SARS-CoV-2 sont en cours de développement et ne sont pas encore entièrement validés ;
- Les tests à grande échelle s'avèrent efficaces dans la phase d'endiguement de l'épidémie ;
- La qualité de réalisation des prélèvements (écouvillon nasal profond) et la durée de transport vers les laboratoires sont des points essentiels pour éviter les faux négatifs ;
- Le scanner thoracique peut être utilisé comme un test diagnostique efficace du COVID-19.

Comme cela a été démontré lors des épidémies précédentes, notamment avec le SRAS et le MERS, l'existence de tests diagnostiques très sensibles et spécifiques est essentielle pour l'identification des cas et la recherche des contacts, pour l'adoption de mesures de confinement efficaces et rationnelles⁵⁰ mais également pour retrouver l'origine animale. Une identification rigoureuse des cas est essentielle afin d'isoler les personnes vulnérables. D'après les analyses épidémiologiques actuelles, les MCV constituent un facteur de risque d'aggravation en cas d'infection au COVID-19^{10, 32}, ce pourquoi les tests devraient être largement envisagés chez les patients atteints de MCV. En outre, à l'instar de la grippe, l'organisation efficace de tests pour les soignants et personnes en contact avec les patients à haut risque pourrait permettre de protéger les sujets présentant de multiples comorbidités. La décision de procéder à ces tests devrait être fondée sur des facteurs cliniques et épidémiologiques et liée à une évaluation de la probabilité d'infection, en particulier lorsque la disponibilité des tests est limitée. Les stratégies de test disponibles sont décrites ci-dessous (tableau 1).

Bien que l'isolement du virus par microscopie électronique permette un diagnostic spécifique, cela nécessite des installations de niveau 3 (biosécurité) qui ne sont pas disponibles dans la plupart des établissements de santé. Les tests de détection des anticorps et antigènes sériques seraient les plus faciles et rapides à réaliser, mais ils n'ont pas encore été validés, et il pourrait y avoir une réactivité croisée avec d'autres coronavirus, en particulier le virus du SRAS. De plus, les anticorps ne sont pas mesurables dans la phase initiale de l'infection. La PCR en temps réel demeure donc à travers le monde le plus utile des tests biologiques diagnostiques pour le COVID-19.

Table 1 Types of diagnostic approaches in COVID-19^{51,52}; - still in experimental phase, now available for research; POC – point of care

Test	Mécanisme de détection	Matériel de test	Disponibilité pour POC	Signification d'un test positif	Utilité du test
Amplification de l'acide nucléique (NAAT)	Détection par RT-PCR et NGS de séquences génétiques virales. Ex : gènes N, E, S et RdRP. Deux séquences indépendantes doivent être détectées	Ambulatoire : écouvillon nasopharyngé, crachat Hospitalisation : crachat, aspiration endotrachéale, sang, selles	Non : nécessite une réalisation en laboratoire	Infection SARS-CoV2 en cours confirmée	Confirmer un cas
Dosage d'anticorps	Détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2 IgM ou IgG par ELISA	Sérum	Oui (selon le test utilisé)	IgM+ : 3-5j post infection IgG : infection passée	Déterminer le taux d'immunité collective
Dosage d'antigènes	Détection de protéines virales par ELISA. Ex : S (protéine spike) ou N (nucléocapside)	Ecouvillon nasopharyngé, crachat et autres sécrétions respiratoires basses, sang, selles	Oui (selon le test utilisé)	Infection SARS-CoV2 en cours confirmée	Confirmer un cas
Tests Cliniques	Symptômes cliniques (fièvre/toux) Anamnèse Imagerie (TDM)	TDM – détection de signes radiologiques	Oui	Infection possible	Identifier les patients nécessitant d'autres tests

Tableau 1 – Types d'approches diagnostiques dans le COVID-19 - En phase d'expérimentation, disponible actuellement en recherche. POC – Point of care (analyses biologiques délocalisées)

Les différences en termes de spécificité et sensibilité de ces tests devront être soigneusement évaluées lorsque davantage de données seront disponibles. Il est important de noter qu'un résultat négatif du test moléculaire (RT-PCR) n'exclut pas l'infection par le SARS-CoV-2 et ne doit donc pas être utilisé comme seule base de décision pour la prise en charge des patients, mais doit être associé aux observations cliniques, à l'anamnèse et aux informations épidémiologiques. Un certain nombre de facteurs peuvent entraîner un résultat négatif chez une personne infectée. Il s'agit notamment de la mauvaise qualité de l'échantillon (prélèvement de faible quantité), d'un prélèvement réalisé à une phase tardive ou très précoce de l'infection, de la mauvaise manipulation/expédition ainsi que des raisons techniques inhérentes au test telles que la mutation du virus ou l'inhibition de la PCR. Par conséquent, il est recommandé de refaire le test après 48 heures dans les cas cliniquement suspects avec un premier test négatif.

Il est essentiel que des modes opératoires standardisés soient utilisés et que le personnel soit formé au prélèvement, stockage, emballage et transport appropriés des échantillons. Ceci doit être respecté afin que les tests soient fiables et sûrs pour le personnel et les patients.

Le prélèvement optimal consiste en un écouvillon nasal plutôt que pharyngé. Afin d'obtenir un écouvillon réalisé suffisamment en profondeur, l'échantillon doit être prélevé par un personnel expérimenté et formé. Selon une étude comparative utilisant le scanner thoracique comme examen de référence diagnostique, la sensibilité de l'écouvillon nasopharyngé pourrait être limitée à 60-70%.⁵³ Par ailleurs, le résultat du test ne semble pas modifier les décisions cliniques et les considérations diagnostiques chez les sujets dont la probabilité pré-test dépasse 60-70% (notamment les sujets dont les critères épidémiologiques et cliniques sont positifs). Ces tests doivent tout de même être effectués pour confirmer l'infection et il est important qu'ils soient répétés en cas de suspicion clinique d'infection au COVID-19. La scanner thoracique présente une sensibilité élevée pour le diagnostic de COVID-19 chez les patients hospitalisés avec une RT-PCR positive. Dans une étude réalisée entre le 6 janvier et le 6 février 2020 à l'hôpital de Tongji (Wuhan, Chine), sur une population de 1014 patients avec pour examen de référence la RT-PCR, la sensibilité diagnostique de

l'imagerie par scanner thoracique était de 97 %.⁵³ Il est important de noter que 60 à 93 % des patients avaient un scanner thoracique initial en faveur d'une infection à COVID-19, avant même les résultats initiaux de RT-PCR positive.

L'excrétion d'acide nucléique est également un outil important pour vérifier l'évolution favorable des patients, bien que 42% d'entre eux aient montré une amélioration de leurs scanners thoraciques de suivi avant que les résultats de RT-PCR ne se négativisent.⁵³ Il est cependant important de souligner que l'excrétion d'acide nucléique n'indique pas toujours la présence d'un virus vivant.

Parmi les stratégies de test les plus répandues, on peut citer le système de « drive-test » en Corée du Sud. Cependant, les capacités de réalisation des tests peuvent être insuffisantes. Des priorités en matière de dépistage ont donc été proposées par les différents systèmes de santé, comme celles proposées par les « Centers for Disease Control » aux États-Unis (tableau 2). En ce qui concerne la collecte des échantillons, une stratégie de mise en commun des échantillons a été proposée, constituant un outil rentable pour le dépistage de l'ensemble de la population, par exemple dans les aéroports.

Table 2 Testing priorities for COVID-19 pandemic according to Center for Disease Control, US

<p>Priorité 1 Assurer une prise en charge optimale pour tous les patients hospitalisés, minimiser le risque d'infections nosocomiales, maintenir l'intégrité du système de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients hospitalisés • Personnels de santé symptomatiques
<p>Priorité 2 Garantir l'identification rapide et l'orientation adaptée des patients infectés à haut risque de complication</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients en soins de longue durée et symptomatiques • Patients ≥ 65 ans et symptomatiques • Patients souffrant d'une pathologie sous-jacente et symptomatiques • Intervenants de première ligne et symptomatiques
<p>Priorité 3 En fonction des ressources disponibles, proposer un dépistage individuel de masse dans les zones les plus touchées par la pandémie pour ralentir la propagation du virus, et protéger les travailleurs essentiels</p> <ul style="list-style-type: none"> • Employés des infrastructures essentielles et symptomatiques • Individus symptomatiques n'appartenant à aucune autre catégorie • Personnels de santé et intervenants de première ligne • Cas contacts des patients hospitalisés pour COVID-19 sévère présentant des symptômes modérés
<p>Non Prioritaires Individus asymptomatiques</p>

Tableau 2 – Tests de dépistages et pandémie COVID-19 : Classement des priorités selon Center for Disease Control, US

5. Mesures de protection pour les professionnels de santé et les patients en cardiologie

5.1. Évaluation générale des risques et mesures de protection

Compte tenu du fait qu'il existe peu de documents disponibles sur le type et le niveau de protection recommandé pour les PDS (professionnels de santé), l'ESC a décidé de tenir compte pour son document de préconisations : du document de l'OMS⁵⁴, des recommandations du Centre américain de contrôle et de prévention des maladies sur le COVID-19⁵⁵, des recommandations du Centre européen de contrôle des maladies sur le COVID-19⁵⁶, mais aussi des données chinoises^{57,58} et de l'expérience des pays européens les plus touchés par la crise du COVID-19. Il est important de souligner que le document d'orientation de l'ESC a pour but de proposer un niveau élevé de protection pour les PDS, adapté au pire scénario de contagiosité du virus SARS-CoV-2. Il n'existe pas d'approche unique pour gérer les cas et les épidémies de COVID-19 et la politique de santé publique doit être adaptée aux situations sanitaires différentes entre les pays où il n'y a pas de cas, les pays où les cas sont sporadiques, les pays où il existe des grappes d'exposition au virus dans le temps ou dans l'espace. Chaque pays doit réévaluer son risque de manière rapprochée et modifier rapidement les définitions du risque en fonction de sa situation locale, de la phase de l'épidémie, de la démographie, de la capacité de soins de santé et les décisions des autorités sanitaires gouvernementales/locales.

5.1.1. Risque d'infection par le SARS-CoV-2 chez les professionnels de santé

Dans un récent rapport portant sur 138 cas confirmés de COVID-19, 41,3 % ont été considérés comme des infections acquises à l'hôpital, et plus de 70 % de ces patients étaient des PDS.⁵⁹ Les PDS courent en fait un risque accru de contracter le virus, comme l'ont démontré Wu et al, qui ont rapporté qu'en Chine 1716 des 44 672 (3,8 %) personnes infectées étaient des professionnels (voir plus loin).⁸

D'une façon générale, la protection contre le COVID-19 doit être différente selon le niveau de risque de transmission virale qui dépend du tableau clinique du patient, du type d'intervention/interaction réalisé et des facteurs de risque individuels des PDS. Le tableau 3 formule des préconisations générales

Table 3 General recommendations for Health Care Personnel, with adaption differentiated according to local community level of risk and containment strategies

<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller l'état de santé (y compris température et symptômes respiratoires) de tous les intervenants du système de soin
<ul style="list-style-type: none"> • En cas de symptôme suspect, les professionnels de santé doivent être immédiatement isolés, cesser toutes activités de soins et réaliser un écouvillonnage nasopharyngé ou un test d'amplification d'acide nucléique (NAAT) si disponible
<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2^{60 61} <ul style="list-style-type: none"> • fièvre (>37,2 °C, peut-être intermittente ou absente chez certains patients) • toux • dyspnée • maux de gorge • anosmie et/ou agueusie (perte d'odorat et/ou de goût) • myalgies • nausées et/ou vomissements • diarrhées • douleurs abdominales • céphalées • rhinorrhée • asthénie
<ul style="list-style-type: none"> • Conseiller aux professionnels de santé de porter un masque chirurgical à l'intérieur de l'hôpital (au moins dans les situations de contagiosité maximale de l'infection à SARS-CoV-2, comme dans les pays où la transmission virale est communautaire)
<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser des masques de protection de niveau II ou III (FFP2, FFP3 ou N95) lors de l'évaluation d'un cas probable/suspect ou de la prise en charge d'un cas confirmé
<ul style="list-style-type: none"> • Insister sur l'hygiène des mains, limiter le nombre de personnels soignants et optimiser les stratégies d'utilisation des équipements de protection individuelle
<ul style="list-style-type: none"> • Éviter la contamination des membres de la famille des professionnels de santé (mesure d'hygiène : distanciation sociale, lavage de mains...) surtout si ils vivent avec des personnes à risque (personnes âgées, patients comorbides...). En cas de pénurie de masques médicaux, ils peuvent utiliser des masques fait-maison ou grand public.
<ul style="list-style-type: none"> • Limiter la pénétration du virus à l'intérieur de l'hôpital pour réduire le risque d'infection des professionnels de santé et des patients : annuler les visites extérieures facultatives, utiliser la télé-médecine lorsque c'est possible, limiter les points d'accès à l'hôpital et le nombre de soignants. Organiser des parcours de soins dédiés pour les patients atteints du SARS-CoV-2.
<ul style="list-style-type: none"> • Respecter les règles de distanciation sociale à l'intérieur de l'hôpital
<ul style="list-style-type: none"> • Renforcer localement les moyens de protection contre le COVID 19 pour les soignants les plus vulnérables (comorbidité et/ou une grossesse)

Tableau 3 – Préconisations générales à l'intention des professionnels en accord avec les niveaux de risque et stratégies de confinement locales

Les précautions à prendre dépendent de la définition de cas COVID-19 (voir tableau 4).

Table 4 Patient risk status⁵⁴

Cas confirmé	Infection à SARS-CoV-2 confirmée biologiquement, quels que soient les signes cliniques et symptômes
Cas probable	A) Un cas suspect dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 n'est pas concluant OU B) Un cas suspect pour lequel le test n'est pas réalisable, qu'elle que soit la raison
Cas suspect	A) Un patient fébrile ou présentant au moins un signe/symptôme compatible avec une infection à SARS-CoV-2 ET ayant voyagé ou séjourné dans une zone épidémique dans les 14 jours précédant le début des symptômes. OU B) Un patient fébrile ou présentant au moins un signe/symptôme compatible avec une infection à SARS-CoV-2 ET ayant été en contact avec un cas confirmé ou probable de COVID-19 dans les 14 jours précédant le début des symptômes. OU C) Un patient avec un syndrome respiratoire aigu sévère ET nécessitant une hospitalisation ET en l'absence de diagnostic alternatif pouvant expliquer complément le tableau clinique.
Cas négatif	A) Une personne contact d'un cas probable ou confirmé de COVID-19 asymptomatique et dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 est négatif. OU B) Un cas suspect avec deux tests de dépistage négatifs OU C) Un patient guéri du COVID-19 avec deux tests négatifs espacés d'au moins de 48h

***Definition of a contact⁵⁴**

A contact is a person who experienced any one of the following exposures during the 2 days before and the 14 days after the onset of symptoms of a probable or confirmed case:

- Face-to-face contact with a probable or confirmed case within 1 meter and for more than 15 minutes;
 - Direct physical contact with a probable or confirmed case;
 - Direct care of a patient with probable or confirmed SARS-CoV-2 infection without using proper personal protective equipment;
- OR
- Other situations as indicated by local risk assessments.

Tableau 4– Echelle de classification du risque d'infection à SARS-CoV-2

Le niveau de protection des PDS dépend du risque lié au patient, du contexte et de la procédure effectuée (tableau 5). En plus de l'équipement de protection individuelle (EPI) pour les PDS, tous les patients suspects/probables ou confirmés atteints du SARS-CoV-2 doivent porter un masque chirurgical jetable lorsqu'ils sont en chambre avec des PDS ou d'autres personnes.

Table 5 SARS-CoV-2 related personal protection management^{54, 62}

Niveau de protection	Equipements de protection individuelle	Procédures / Mesures à appliquer
Niveau de protection I	<ul style="list-style-type: none"> • Calot chirurgical jetable • Masque chirurgical jetable • Vêtements de travail • Gants en latex 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation avant orientation, unité ambulatoire (infection de SARS-CoV-2 no suspectée/non probable)^a
Niveau de protection II	<ul style="list-style-type: none"> • Calot chirurgical jetable • Masque de protection (N95/FFP2) • Vêtements de travail • Surblouse • Gants en latex jetables • Lunettes de protection 	<ul style="list-style-type: none"> • Tous les cas suspects/probables ou confirmés de SARS-CoV-2 doivent porter un masque de protection chirurgical jetable • Unité ambulatoire (cas suspects/probables ou confirmés SARS-CoV-2) • Services isolés et unités de soins intensifs • Examen d'un prélèvement non respiratoire d'un cas suspect/probable ou confirmé de SARS-CoV-2 • ETO d'un cas suspect/probable ou confirmé de SARS-CoV-2 • Procédures invasives percutanées (coronarographie, angioplastie, procédure d'électrophysiologie) d'un cas suspect/probable ou confirmé de SARS-CoV-2 • Nettoyage des instruments chirurgicaux ou de diagnostic (sondes ETT/ETO, stéthoscope) utilisés pour les cas suspects/probables ou confirmés de SARS-CoV-2
Niveau de protection III	<ul style="list-style-type: none"> • Calot chirurgical jetable • Masque de protection (FFP3) • Vêtements de travail • Surblouse • Gants en latex jetables • Système de protection respiratoire intégrale ou respirateur à adduction d'air purifié (PAPR) si disponible 	<ul style="list-style-type: none"> • Procédures génératrices d'aérosols : écouvillon nasopharyngé, intubation endotrachéale ou autres procédures pendant lesquelles un cas suspect/probable ou confirmé de SARS-CoV-2 peut projeter ou diffuser des sécrétions respiratoires, liquides corporels ou sang.

^aIn some countries masks are worn extensively in accordance with local customs or with advice by national authorities in the context of COVID-19. In areas with high community prevalence surgical masks may be worn in all HCP-patient interaction whereas this may not be necessary in low community prevalence areas.

^bSuspected/probable or confirmed SARS-CoV-2 patients should wear a surgical mask:

- FFP2 and FFP3: Class 2 and 3 filtering face-piece (FFP) respirator masks
- In case of shortage of masks, FFP2 and FFP3 masks can be worn up to 6 hours
- For TEE, a FFP3 mask, if available, may be used for increased safety
- Gloves should be changed for any patient visit
- Personal eyeglasses and contact lenses are NOT considered adequate eye protections
- All Health Care Personnel should avoid touching their face while working

Tableau 5– Mesures de protection individuelle contre le SARS-CoV-2

Les masques FFP3, FFP2 et N95 sont conçus pour obtenir un ajustement facial très serré permettant une filtration très efficace des particules en suspension dans l'air. Les systèmes de respirateurs à purification d'air (PAPR) sont des types d'EPI constitués d'un appareil respiratoire en forme de cagoule, qui prend l'air ambiant contaminé par des agents pathogènes, les filtre activement et délivre l'air purifié au visage et à la bouche de l'utilisateur (figure 4).

Figure 4 Different types of masks to be used according to type of procedures and level of risk.

FFP3, FFP2 and N95 are designed to achieve a very close facial fit and very efficient filtration of airborne particles. Powered air-purifying respirator (PAPR) is a type of PPE consisting of a respirator in the form of a hood, which takes ambient air contaminated with pathogens, actively filters these hazards, and delivers the clean air to the user's face and mouth.



Figure 4 – Les différents types de masques utilisables en fonction du type de procédure et du niveau de risque

Tous les PDS doivent être bien formés aux techniques pour mettre et enlever les EPI, y compris concernant la protection des yeux (figure 5 et figure 6).⁵⁸

Figure 5 Guidance on donning personal protective equipment (PPE) to manage COVID-19 patients (modified from the “Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment”)⁵⁸

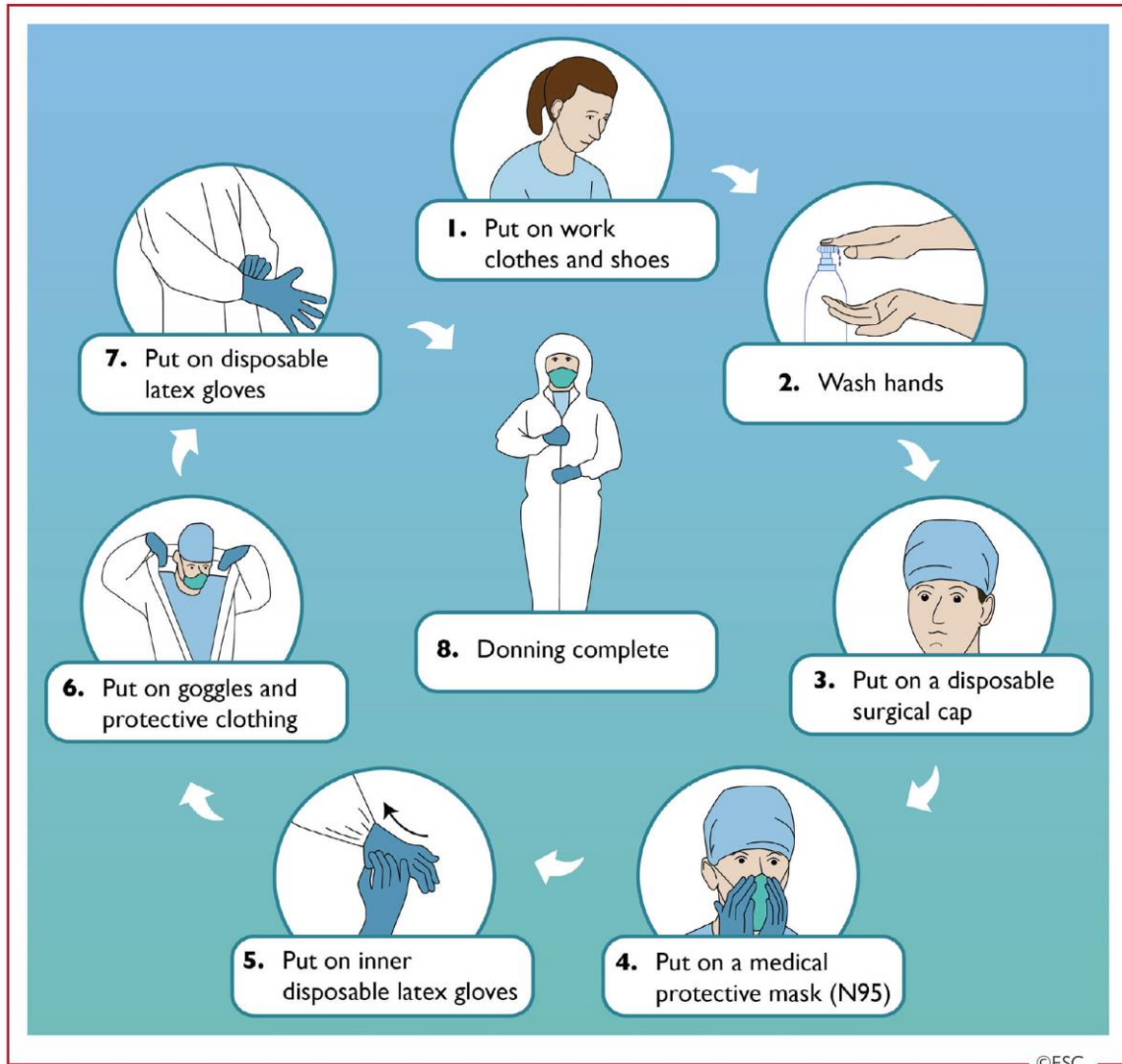


Figure 5 – S’habiller avec les équipements de protection individuelle (EPI) – Préconisations pour la prise en charge des patients COVID-19

Figure 6 Guidance on removing personal protective equipment (PPE) to manage COVID-19 patients (modified from the “Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment”)⁵⁸

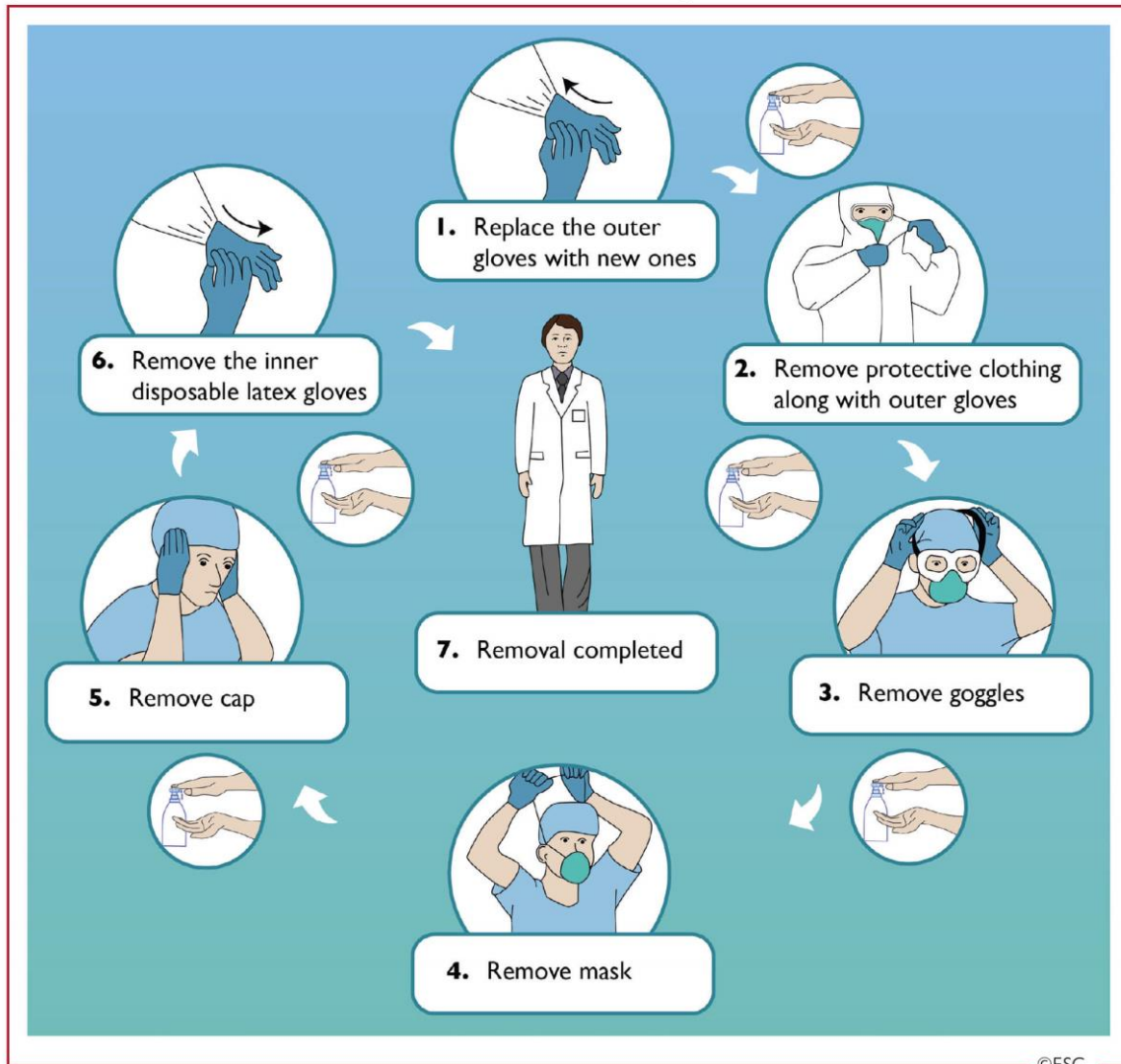


Figure 6 – Retirer les équipements de protection individuelle (EPI) – Préconisations pour la prise en charge des patients COVID-19

5.2. Paramètres

5.2.1. Unités ambulatoires

- Si possible, il est conseillé de fournir un masque chirurgical à chaque patient ambulatoire et à chaque soignant, en particulier dans les pays où la transmission est communautaire;
- L'établissement doit procéder à un tri des patients en fonction de l'évaluation du risque (tableau 4)⁵⁵
- Cela permettra de distinguer deux types de patients : le cas probable/suspect ou le cas non probable/non suspect ou négatif. Le premier doit être pris en charge dans un cadre ambulatoire

spécialisé avec un niveau de protection II des PDS, tandis que le second doit être pris en charge dans un autre cadre ambulatoire avec un niveau de protection I des PDS (tableau 5).

5.2.2. Secteurs d'hospitalisation

- Si possible, il est conseillé de fournir un masque chirurgical à chaque patient hospitalisé et à chaque PDS, en particulier dans les pays où la transmission est communautaire.^{56,58}
- Les patients nouvellement admis dans un service de cardiologie doivent être considérés comme potentiellement infectés par le SARS-CoV-2 en fonction du tableau 4.⁶³ En cas de suspicion d'infection à SARS-CoV-2, le patient doit subir un test par écouvillonnage et doit être pris en charge avec des protections de niveau II ou III, le temps de la confirmation biologique (tableau 5). Ces patients doivent être pris en charge dans une zone réservée du service ;
- Les cas confirmés doivent être pris en charge avec une protection de niveau II ou III si possible, dans des chambres seules avec un isolement Air et une salle de bain dédiée. La plupart des hôpitaux regrouperont cependant les patients confirmés COVID-19, en cas de capacités d'isolement individuel insuffisante ;
- L'utilisation d'un matériel médical dédié (exemple : brassards de tensiomètre, stéthoscopes et thermomètres) pour les cas confirmés, probables ou suspects de COVID-19 est fortement recommandée.⁵⁶ En cas d'impossibilité, le matériel doit être désinfecté selon les recommandations locales.
- Si le test par écouvillonnage est négatif, mais que la suspicion d'une infection par SARS-CoV-2 persiste, il est conseillé d'effectuer un second test par écouvillonnage, ou une aspiration endotrachéale et/ou un scanner pulmonaire, en fonction des capacités locales et des symptômes du patient, en gardant à l'esprit la sensibilité limitée des tests par écouvillonnage. Ces patients doivent être hospitalisés dans une zone réservée du service, dans une chambre seule avec une salle de bain privée, et isolés jusqu'à ce que le résultat du nouveau test soit disponible.⁴⁶
- Les autres cas doivent bénéficier d'une protection de niveau I (tableau 5), dans une zone "propre" du service.⁵⁵
- Si les ressources sont suffisantes, il y a un intérêt à tester les patients ne présentant pas de symptômes de COVID-19, en particulier dans les zones à forte prévalence du virus.

5.2.3. Services d'urgence

- Il est conseillé de fournir un masque chirurgical à chaque patient des services d'urgences, en particulier dans les pays où la transmission est communautaire
- La sécurité des PDS des urgences et des soins intensifs est un défi majeur et nécessite une formation détaillée et précise sur l'utilisation appropriée des EPI ;
- Le tri des patients doit être effectué dans des zones dédiées pour permettre de distinguer les patients non suspects de COVID-19 des patients suspects ou probables.⁵⁵
- Avant de réaliser une consultation de cardiologie dans un service d'urgence, il est conseillé de procéder à un rapide entretien téléphonique pour évaluer si le patient présente des symptômes ou des facteurs de risque suspects de COVID-19 (voir tableau 3) ou si il existe une suspicion sur la radiographie thoracique ou le scanner.⁵⁵
- En cas de suspicion de COVID-19 et si un avis cardiologique est urgent, sans avoir la possibilité de le reporter jusqu'au résultat du test par écouvillonnage, le patient doit être considéré comme positif à SARS-CoV-2 et des mesures de protection maximales doivent être prises (protection de niveau II, protection de niveau III en cas de procédure génératrice d'aérosol (PGA])). (tableau 5)

- Les autres patients des services d'urgences doivent bénéficier d'une protection de niveau I (tableau 5).

5.2.4. Unités de soins intensifs

- Étant donné que les patients admis en soins intensifs sont dans un état critique et peuvent nécessiter une assistance respiratoire (c'est-à-dire ventilation en pression positive continue (CPAP) ou par intubation orotrachéale (IOT)), un niveau élevé de protection doit être appliqué aux patients confirmés, suspects ou possiblement atteints par le SARS-CoV-2, avec une protection de niveau II ou de niveau III en cas de PGA (tableau 5) ;
- Il est conseillé que chaque patient ait sa propre chambre et que les patients non COVID-19 soient pris en charge avec une protection de niveau I (tableau 5) par des PDS différents de ceux qui s'occupent des patients COVID-19.^{57, 58}

5.2.5. Salle de cathétérisme

- Les PDS doivent être bien formés aux techniques appropriées pour mettre et retirer les EPI, y compris les protections oculaires (figure 5 et figure 6)⁵⁸. Les directeurs des salles de cathétérisme doivent s'assurer de la disponibilité, du renouvellement et de la formation des équipes à l'utilisation de ce matériel.
- Tous les patients entrant dans la salle de cathétérisme doivent porter un masque chirurgical.

----- 5.2.5.1. Infarctus du myocarde avec élévation du segment ST (IDM ST+)

Comme cette situation d'urgence ne permet pas d'attendre un résultat de prélèvement nasopharyngé, la procédure doit être effectuée dans une salle de cathétérisme dédiée au COVID-19 si elle est disponible, et les patients doivent être catégorisé selon le tableau 4. Dans les régions où le taux de transmission communautaire est élevé, il est raisonnable de considérer tous les patients comme possiblement positifs pour le SARS-CoV 2 et de protéger le PDS en conséquence (tableau 5)

----- 5.2.5.2. Infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (IDM ST-)

- Le SCA ST- à très haut risque doit suivre les mêmes préconisations que le SCA ST+ et le PDS doit être protégé en conséquence ;
- Les autres patients doivent subir un prélèvement nasopharyngé immédiatement après leur admission (figure 10). Si deux résultats sont négatifs dans les 48 heures en l'absence de symptômes suspects d'infection virale, une coronarographie et une éventuelle angioplastie peuvent être effectuées dans une salle de cathétérisme réservée aux patients séronégatifs pour le SARS-CoV-2.
- Patients ayant un test positif pour le SARS-CoV-2 :
 - Si une procédure invasive est indiquée, l'intervention doit être réalisée dans un laboratoire de cathétérisme dédié aux patients COVID-19 si possible.
 - Les critères d'intubation doivent être plus larges chez les patients présentant un état respiratoire limite afin d'éviter une intubation en urgence qui serait responsable d'une aérosolisation du virus dans le laboratoire de cathétérisme ;

- Étant donné que le transport des patients entre le service d'hospitalisation et la salle de cathétérisme peut comporter un risque de propagation du virus dans l'hôpital, la réalisation de certaines procédures effectuées d'ordinaire en salle de cathétérisme devrait être discutée directement en chambre (par exemple : mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz, drainage péricardique, ballon de contre-pulsion intra-aortique).
- Le personnel présent en salle de cathétérisme doit être réduit au minimum, et doit porter un EPI de niveau II ou III (tableau 5), y compris une blouse, des gants, des lunettes (ou des écrans) et un masque FFP2/FFP3 (figure 4) en cas d'instabilité hémodynamique du patient
- Toute intubation, aspiration ou réanimation cardio-pulmonaire (RCP) peut provoquer une aérosolisation des sécrétions respiratoires avec une probabilité accrue d'exposition du personnel. Pour cette raison, l'utilisation de systèmes de respirateurs à purification d'air (PAPR), s'ils sont disponibles, peut être raisonnable (Figure 4) ;
- En cas de ventilation manuelle pendant la RCP, un filtre à haute efficacité pour les particules aériennes peut être placé entre le ballon et le masque pour réduire le risque de dispersion d'aérosols;
- Comme la plupart des salles de cathétérisme ne sont pas conçues pour assurer une isolation en pression négative, un nettoyage et une désinfection doivent être effectués après chaque procédure. Il est à noter que les renouvellements d'air de la salle de cathétérisme doivent être vérifiés (minimum 15 échanges par heure, idéalement 30 échanges par heure).

5.2.6. Laboratoire d'électrophysiologie

La majorité de l'activité d'électrophysiologie (EP) est très réduite ou suspendue dans les zones qui ont été gravement touchées par l'épidémie de COVID-19. L'activité résiduelle d'EP doit être maintenue pour certaines catégories de patients (tableau 7 et tableau 13).

Protection des PDS⁶⁴:

- Les laboratoires d'EP exclusivement dédiés aux patients potentiellement infectés par le SARS-CoV-2 ne sont pas facilement disponibles dans la plupart des établissements mais doivent être exploités chaque fois que cela est possible ;
- Tous les patients présentant une indication de procédure d'EP doivent subir un prélèvement nasopharyngé immédiatement après leur admission ;
- En cas d'instabilité hémodynamique et de cas possible de COVID-19 (Tableau 3), la procédure doit être réalisée avec des mesures de protection de niveau II (Table 5).
- En cas de situation urgente comme une syncope liée à un bloc atrio-ventriculaire (BAV) complet, les patients doivent être immédiatement transférés en salle d'EP et subir l'implantation d'un stimulateur cardiaque (PM) avec des mesures de protection de niveau II (tableau 5). Après l'intervention, ces patients doivent être transférés dans une zone réservée aux COVID-19 jusqu'à ce que le dépistage d'une éventuelle infection par le SRAS-CoV-2 soit effectué ;
- Si deux résultats sont négatifs en 48 heures en l'absence de symptômes suspects d'infection par COVID-19, la procédure prévue peut être effectuée en utilisant des outils de protection standard;
- Les patients dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 est positif :

- En cas de stabilité hémodynamique, les procédures d'ablation doivent être reportées en utilisant des antiarythmiques intraveineux (i.v.) adaptés.
- Pour l'accès et la sortie du patient d'un laboratoire d'EP "commun", des chemins internes adaptés doivent être utilisés;
- Le nombre d'opérateurs doit être limité à l'essentiel. Idéalement : une infirmière, un opérateur, un assistant à la console et un anesthésiste si nécessaire ;
- Aucune instruction spécifique n'est préconisée en ce qui concerne le type de technique d'implantation et de dispositifs implantables qui, cependant, devraient être équipés d'une technologie de contrôle à distance ;
- Le nettoyage et la désinfection du laboratoire d'EP doivent être effectués après chaque procédure.

5.2.7. Échographie transœsophagienne, ventilation en pression positive continue et intubation oro-trachéale

Le problème majeur est la charge virale probablement très élevée et très contagieuse dans les voies respiratoires.⁶⁵ Il existe des risques importants pour les PDS pratiquant une ventilation non invasive par CPAP ou une ventilation invasive avec intubation orotrachéale. Par conséquent, un niveau élevé de vigilance est nécessaire pour éviter de contracter l'infection lors de la prise en charge des patients utilisant la CPAP, lors de l'intubation ou de l'insertion de la sonde d'échocardiographie transœsophagienne (ETO).

- Les patients subissant une ETO doivent être testés pour le statut SARS-CoV-2 ;
- Si deux résultats sont négatifs dans les 48 heures en l'absence de symptômes suspects d'infection COVID-19, la procédure prévue peut être effectuée en utilisant des outils de protection standard.
- Chez les patients dont le test de dépistage du SARS-CoV-2 est positif ou dont le statut est inconnu :
 - Un examen échographique ciblé peut être effectué au chevet des patients séropositifs pour le SARS-CoV-2 afin d'éviter une ETO et le risque d'infection associé pour les PDS ;
 - En cas de ventilation invasive et de CPAP, une protection de niveau III doit être utilisée, tandis que pour l'ETO, une protection de niveau II peut être suffisante (Table 5).

5.3. Patients

Points clés

- Les patients atteints d'une pathologie cardio-vasculaire devraient toujours être protégés contre l'exposition à l'infection par le SARS-CoV-2, notamment en raison d'un plus grand risque d'évolution défavorable dans ce groupe de patients ;
- Les patients doivent être éduqués sur la manière de se protéger contre tout contact avec le virus et les informations doivent être fournies de préférence sous forme d'illustration (par exemple, figure 7).
- Les patients admis dans les services doivent rester à l'hôpital le moins longtemps possible, afin de réduire au minimum l'exposition au virus des professionnels et des patients;

- Des ressources médicales suffisantes doivent être laissées disponibles pour faire face à toutes les urgences cardio-vasculaires, aussi bien pour les patients atteints de COVID-19 que pour les patients sains.
- Toute admission non urgente à des fins diagnostiques ou thérapeutiques qui pourrait être reportée ne devrait pas avoir lieu pendant l'épidémie de virus (conformément à l'objectif de ne pas submerger les établissements d'hospitalisations non urgentes et en même temps à l'obligation de ne pas exposer inutilement des patients cardiovasculaires stables à l'infection virale);
- Les membres du personnel devraient être formés au respect des mesures barrières et à la distanciation sociale.

Il est maintenant bien connu que les patients cardiovasculaires atteints d'une infection COVID-19 ont un risque plus élevé de mauvaise évolution à l'hôpital.⁹ C'est pourquoi il est obligatoire de les protéger efficacement contre tout contact avec des sujets infectés dont les symptômes liés au COVID-19 ne sont pas encore patents ou pas spécifiques. Wang et al. ont signalé un pourcentage significatif de transmission du virus en milieu hospitalier (12,3 % de l'ensemble des patients) dans une cohorte de patients hospitalisés pour une nouvelle pneumonie à SARS-CoV-2 à Wuhan, en Chine, au début de la pandémie.⁵ En tenant compte de ces données, les patients admis à l'hôpital pour une maladie cardiaque aiguë et ne présentant aucun signe ou symptôme d'infection virale doivent obtenir un diagnostic dans une zone propre et être pris en charge dans un service sans COVID-19. Toutes les mesures devraient être mises en œuvre pour maintenir autant que possible les patients cardiaques chroniques à domicile et limiter au maximum la durée des séjours hospitaliers. L'adoption d'une politique restrictive des visites hospitalière est également fortement recommandée⁶⁶.

Il convient d'éviter les procédures non urgentes pendant la pandémie actuelle de COVID-19 afin de ne pas surcharger le système de santé ou augmenter le risque de propagation de la maladie. Dans ce contexte, afin de minimiser le risque de transmission de COVID-19, l'utilisation de la télémédecine est hautement souhaitable, en particulier pour les groupes vulnérables, comme les patients âgés. En outre, la télémédecine offre la possibilité de télé consultation différents spécialistes et professionnels, ce qui permet aux patients de bénéficier d'une approche thérapeutique complète sans avoir à se déplacer de leur domicile en unité ambulatoire ou en hospitalisation. La télé-réadaptation (ou réadaptation à domicile avec contact téléphonique avec l'équipe de réadaptation) est également une option pour les patients qui quittent l'hôpital après un événement aigu. Enfin, la télémédecine pour les patients insuffisants cardiaques ou implantés d'appareils connectés devient de plus en plus standard et peut être envisagée. La télémédecine a été jugée pertinente pour contribuer à l'endigement des épidémies virales tout en empêchant la détérioration de la santé des patients à cause de maladies cardio-vasculaires mal diagnostiquées ou mal traitées.⁶⁷

Outre la télémédecine, des "soins à domicile" et des "cliniques mobiles" sont actuellement proposés comme moyen d'éviter les déplacements inutiles de patients vers les hôpitaux, à condition que les infirmières et les médecins portent des EPI appropriés. Cette solution pourrait prévenir la déstabilisation clinique de nombreuses maladies cardiaques (par exemple, l'insuffisance cardiaque chronique), garantir l'adhésion du patient à un traitement à long terme et contribuer à une forme de soins "centrée sur la communauté" qui pourrait être plus avantageuse qu'un modèle de soins purement "centré sur le patient", où seuls les patients infectés et hospitalisés consomment la plupart des ressources disponibles du système de santé.⁶⁸

Lorsque les patients cardiovasculaires accèdent temporairement au système hospitalier pour des raisons diagnostiques ou thérapeutiques, ils devraient toujours se protéger en portant systématiquement des masques chirurgicaux, en pratiquant une distanciation sociale et en se

lavant/désinfectant les mains avec des solutions alcoolisées, qui devraient être fournies par le personnel hospitalier.⁶⁹ Les patients devraient également être protégés du virus par des PDS qui portent des masques chirurgicaux, en fonction de la prévalence locale du COVID-19.

Figure 7 How do I protect myself?



Figure 7 – Comment me protéger ?

6. Méthodes de tri (réorganisation et redistribution) :

6.1. Principes primordiaux de tri :

Points clés

- La priorité accordée aux patients atteints de COVID-19 peut compromettre l'orientation rapide de ceux qui en sont indemnes mais porteurs d'une maladie cardiovasculaire.
- Un triage adéquat des patients permet leur orientation correcte au sein des hôpitaux en fonction de leur statut infectieux ainsi que la mise en place rapide de mesures de précautions complémentaires adaptées tant par les professionnels de santé que par les patients.
- Les patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë en USIC ou en salle de cathétérisme doivent être considérés comme infectés par le SARS-CoV-2 jusqu'à preuve du contraire.

Le tri des patients est d'une importance capitale lorsque les services de santé sont débordés et les ressources médicales limitées en raison d'une pandémie. Ceci est particulièrement vrai pour la pandémie de COVID-19, pour laquelle il convient de souligner certains aspects particuliers susceptibles d'affecter l'orientation des patients atteints de maladies cardio-vasculaires :

- Les premiers symptômes de COVID-19 tels qu'une dyspnée, une douleur thoracique ou une asthénie peuvent mimer les manifestations d'une atteinte cardiaque et nécessitent donc une collaboration étroite entre les différents spécialistes afin d'établir un diagnostic correct, le plus rapidement possible. Par ailleurs, l'infection par le SARS-CoV-2 peut se compliquer d'atteintes cardio-vasculaires aiguës telles qu'un syndrome coronarien aigu ou une embolie pulmonaire⁷⁰ amenant les patients à consulter en urgence et nécessitant une prise en charge conjointe afin d'en améliorer le pronostic.
- Il est important que chaque établissement de santé dispose d'un algorithme diagnostique explicite pour les suspicions de COVID-19 afin de faciliter le tri des patients. Les cas de COVID-19 possibles, probables et confirmés doivent être triés comme des cas infectés par le SARS-CoV-2 (table 4).
- Les patients présentant une affection cardio-vasculaire aiguë comme un IDM ST+ ou un arrêt cardiaque extrahospitalier doivent bénéficier rapidement d'un traitement médical ou interventionnel conformément aux recommandations actuelles en vigueur et doivent être considérés comme infectés par le SARS-CoV-2 jusqu'à preuve du contraire. Par conséquent, l'OMS préconise la mise en place de précautions complémentaires de type contact dès la première phase de tri.^{71, 72}
- Les patients admis pour une affection cardio-vasculaire nécessitant des soins intensifs et présentant une infection concomitante suspectée ou confirmée doivent être orientés selon les protocoles locaux tenant compte de la disponibilité des ressources.⁷⁴

6.2. Réseaux d'hôpitaux et d'ambulances :

Points clés :

- Le nombre d'hôpitaux équipés d'une salle de coronarographie disponible 24 heures sur 24 devrait être limité afin de centraliser la gestion des affections cardio-vasculaires aiguës.
- Les cardiologues devraient être regroupés dans ces centres pivots afin de garantir un traitement adapté.
- Les différents réseaux ambulanciers devraient être réorganisés en fonction de ce principe de centralisation des soins spécialisés.

Les centres pivots s'engagent à assurer la revascularisation des patients présentant un SCA ST+ ou SCA ST- à haut risque qui doivent être triés par l'équipe des services médicaux d'urgence et transportés en temps utile vers ces centres. Il est cependant recommandé de ne pas réduire le nombre de salles de cathétérisme disponibles pour les angioplasties primaires durant la pandémie afin de ne pas allonger le délai « door-to-balloon », de diminuer le risque d'infection pour les patient et les PDS durant le transfert, et de soulager le système de santé. Les réseaux régionaux doivent être réorganisés en fonction des ressources médicales et logistiques locales concernant la prise en charge des syndromes coronariens aigus. En Lombardie, un système d'hôpitaux de référence spécialisés COVID-19 a été défini en début de pandémie réduisant de plus de 60% le nombre de centres réalisant des angioplasties primaires en urgence.⁷⁵ Par conséquent, les équipes soignantes ont été renforcées en vue du nombre croissant de procédures interventionnelles pour syndrome coronarien aigu en lien avec ce principe de centralisation.⁷⁶ Les réseaux d'ambulances doivent également être réorganisés afin de transférer directement les patients au sein des hôpitaux de référence COVID-19. L'objectif principal de cette réorganisation est avant tout de permettre une prise en charge la plus rapide possible en évitant tout transfert secondaire.

6.3. Service d'accueil des urgences :

Points clés :

- Un réaménagement au sein des services d'accueil des urgences est nécessaire afin de séparer les cas suspectés ou avérés de COVID-19, des patients non infectés.
- Des protocoles locaux pour le tri rapide des patients présentant des symptômes respiratoires doivent être disponibles, de même que des installations destinées à l'attente des résultats des tests de dépistage. Les patients ne présentant pas de signe de gravité doivent regagner leur domicile dès que possible.

Dans les pays fortement touchés par la pandémie de COVID-19, les services d'urgences ont été réorganisés afin d'offrir aux éventuels patients COVID-19 des zones d'accès dédiées ainsi que des installations isolées dès leur première arrivée à l'hôpital. Des protocoles locaux d'orientation des patients présentant des symptômes respiratoires doivent être établis afin de différencier les patients atteints de maladies cardio-vasculaires COVID-19 et non-COVID-19. En Chine, les patients admis pour une affection cardio-vasculaire ne présentant pas de notion de contagé, de fièvre, de symptôme

respiratoire, d'asthénie ou de diarrhée étaient considérés comme "COVID-19 peu probable" et recevaient un traitement selon les protocoles standards⁷⁸ Une check-list devrait être mise en place afin de différencier rapidement les patients présentant une infection possible ou probable, des patients non infectés par le SARS-CoV-2 (tableaux 3 et 4). Les patients ne présentant pas de signe de gravité doivent regagner leur domicile dès que possible et rester en quarantaine si une infection par le SARS-CoV-2 est suspectée ou confirmée (figure 8).

Figure 8 Algorithm for triaging patients admitted to the Emergency Room (ER) for a suspect acute CV disease

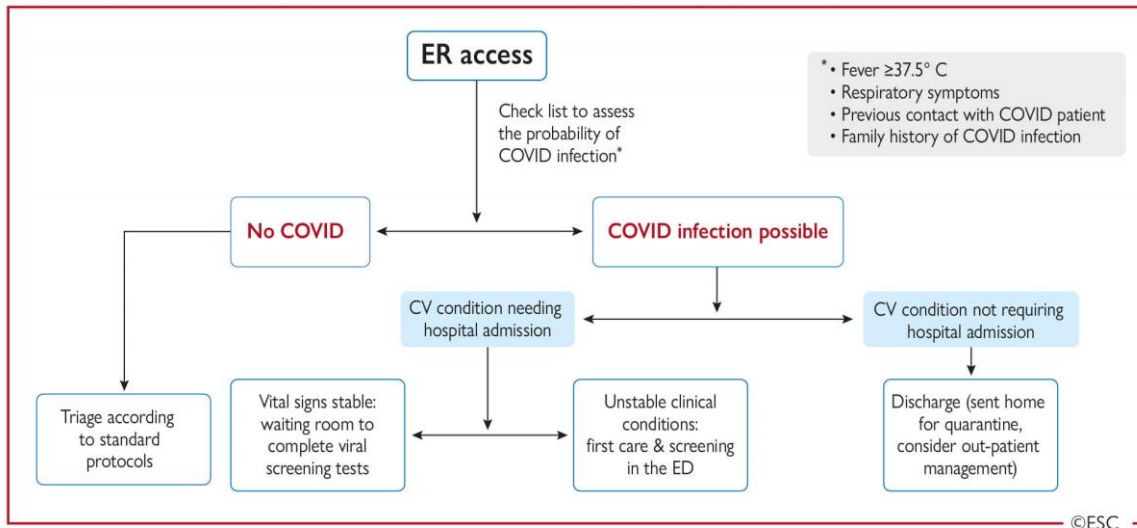


Figure 8 – Algorithme pour l'orientation des patients admis aux urgences pour suspicion de pathologie aiguë cardiovasculaire

À l'inverse, les patients nécessitant une hospitalisation pour une affection cardio-vasculaire avec infection concomitante possible/probable doivent être dépistés et faire l'objet de précautions complémentaires adaptées jusqu'à obtention de deux tests négatifs dans les 48 heures. Les patients nécessitant une hospitalisation mais ne présentant pas de suspicion d'infection par le SARS-CoV-2 peuvent être pris en charge conformément aux normes habituelles du service.

6.4. Unité de soins intensifs et unité de soins intermédiaires :

Points clés :

- Les patients non infectés et admis pour une pathologie cardio-vasculaire doivent être admis de préférence au sein d'unités dites « propres », qui sont pour la plupart accessibles dans les centres de référence COVID-19.
- Les soins dispensés aux patients COVID-19 atteints de maladies cardio-vasculaires graves peuvent être déclassés à des niveaux d'intensité plus faibles si le patient présente un mauvais pronostic et si les lits de soins intensifs sont en nombre insuffisant.

Les lits de soins intensifs sont principalement réservés aux patients COVID-19 avec signes de gravité présentant fréquemment des maladies cardio-vasculaires sous-jacentes ainsi qu'un mauvais pronostic.^{8, 79} Sous réserve que le principe éthique de « maximisation des bénéfices » dans une situation de pandémie soit reconnue comme la plus pertinente pour la priorisation des soins, un tel principe impliquerait un désavantage envers les patients âgés ou présentant une maladie cardio-vasculaire grave qui ne seraient de ce fait pas prioritaires pour une admission en soins intensifs.⁸⁰

Les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire aiguë ne présentant pas d'infection concomitante doivent être identifiés avec précision et admis, si possible, au sein d'unités de soins intensifs exemptes de patients atteints de COVID-19 (dites « propres »), en particulier dans les hôpitaux de référence COVID-19. En cas d'indisponibilité d'un établissement entièrement « propre » en raison du nombre croissant de patients atteints de COVID-19, il est nécessaire de minimiser le risque de transmission infectieuse en aménageant des chambres d'isolement aérogène ainsi que des voies d'accès bien définies vers et depuis les chambres isolées.⁷²

Les unités de soins intermédiaires (également identifiées comme des USIC de niveau I ou II) partagent les mêmes problématiques que les unités de soins intensifs, étant généralement équipées d'appareils de ventilation non invasive. Les solutions déjà examinées pour les unités de soins intensifs sont donc également applicables aux unités de soins intermédiaires. Les patients admis pour une affection cardio-vasculaire nécessitant un support ventilatoire non invasif par CPAP doivent faire l'objet d'un dépistage ainsi que des mesures de précaution précitées.

7. Diagnostic des pathologies cardio-vasculaires chez les patients COVID-19

7.1 Présentation Clinique

7.1.1 Douleur thoracique

Points clés

- La douleur thoracique et la dyspnée sont des symptômes fréquents de l'infection par le SARS-CoV-2 ;
- La présentation clinique des syndromes coronaires aigus ou chroniques peut s'associer à des symptômes respiratoires.

La douleur ou l'oppression thoracique est un symptôme fréquent chez les patients avec une infection active par le SARS-CoV-2. Elle est généralement peu localisée et peut être associée à un essoufflement dû à la pneumopathie sous-jacente. Associée à une hypoxémie profonde avec tachycardie, une douleur thoracique avec modifications électriques à l'ECG suggère une ischémie myocardique. Lorsque les biomarqueurs s'élèvent, un infarctus du myocarde (IDM) de type II peut alors être évoqué. Les patients présentant un syndrome coronaire aigu (SCA) ressentent bien, néanmoins, les symptômes typiques de l'ischémie myocardique. La présence d'une infection par le SARS-CoV-2 peut rendre le diagnostic différentiel plus difficile puisque l'essoufflement et les symptômes respiratoires peuvent être présents et peuvent précéder ou précipiter les symptômes cardiologiques.

7.1.2. Dyspnée, toux, détresse respiratoire

Point clés

- Les patients COVID-19 peuvent se présenter avec une toux, une dyspnée et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

----- 7.1.2.1. Dyspnée

La dyspnée (essoufflement) est l'un des symptômes typiques du COVID-19. Sur les 1099 patients adultes hospitalisés ou ambulatoires en Chine, 18.7% se présentaient avec une dyspnée.⁶¹ La

proportion de dyspnée augmente significativement avec l'accroissement de la sévérité de la maladie (31-55% des patients hospitalisés et au moins 92% des patients admis en soins intensifs).^{5, 46}

----- 7.1.2.2 Toux

La toux est présente chez 59.4 à 81.1% des patients infectés par le SARS-CoV-2, indépendamment de la sévérité de la maladie.^{23,82} La toux sèche est plus fréquente, la toux productive est présente chez 23 à 33.7% des patients.^{5, 23, 46, 61}

----- 7.1.2.3. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SRDA)

Le SDRA est caractérisé par des opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique (à savoir des opacités bilatérales en verre dépoli au scanner) et une hypoxémie ne pouvant être expliquée par d'autres causes⁸³. Le SDRA survenait chez 3.4%⁶¹ des 1099 patients hospitalisés ou ambulatoires en Chine, mais parmi les patients hospitalisés, les taux étaient significativement plus élevés (19.6-41.8%).^{5,23,82} Le temps médian entre le début de la maladie et la survenue du SDRA est de 8-12.5 jours.⁴⁶ Le risque de SDRA augmente avec l'âge (≥ 65 ans), la présence de comorbidités (hypertension, diabète), la polynucléose neutrophile, la lymphopénie, l'élévation de marqueurs de dysfonctionnement d'organes (par exemple la lactate déshydrogénase ou LDH), l'inflammation (CRP) et les D-Dimères.⁸² La mortalité des patients COVID-19 en SDRA est élevée (52-53%).^{5,23,46,47,61,82,83}

7.1.3 Choc cardiogénique

Points clés

- Chez les patients COVID-19 avec une hypoperfusion d'organes à risque de choc cardiogénique (par exemple IDM aigu étendu), il faut considérer le sepsis comme une étiologie possible ou associée ;
- La myocardite devrait être considérée comme un facteur précipitant du choc cardiogénique.

Un diagnostic précoce, fiable et rapide du choc cardiogénique chez les patients avec une infection à SARS-CoV-2 suspectée ou confirmée est essentiel.⁸⁴ L'incidence exacte du choc cardiogénique chez ces patients est inconnue. Cependant, la durée médiane entre le début des symptômes et l'admission aux soins intensifs chez les patients COVID-19 gravement malades est de 9 à 10 jours, suggérant une détérioration respiratoire progressive chez la plupart d'entre eux.⁸⁵ Une classification simple et cliniquement applicable du choc cardiogénique en 5 stades a récemment été proposée.⁸⁶

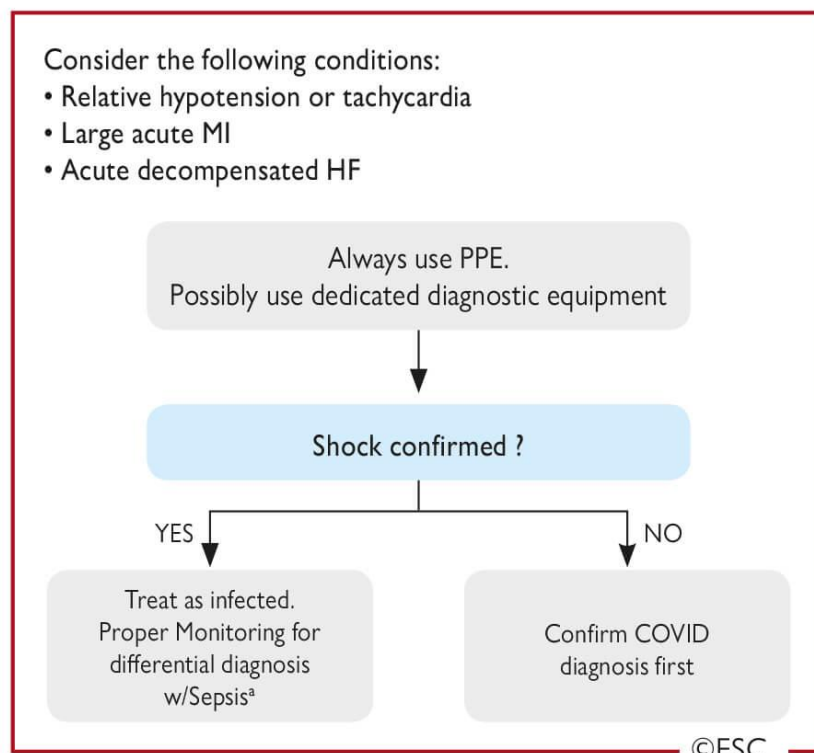
Chez les patients COVID-19 gravement malades à risque de choc cardiogénique (comme ceux avec un IDM aigu étendu ou une insuffisance cardiaque aiguë, à savoir stade A de la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions⁸⁶) et de sepsis, une étiologie mixte du choc (cardiogénique et septique) devrait être considérée en plus de la seule composante cardiogénique. Des paramètres supplémentaires permettant le diagnostic différentiel entre le choc cardiogénique et le choc septique, comme la présence d'une vasodilatation et la saturation veineuse centrale en oxygène doivent être recherchés. Dans certains cas, comme celui des patients sans étiologie claire

retrouvée à la détérioration hémodynamique, un monitoring invasif via un cathéter de Swan-Ganz pourrait apporter des informations précieuses.

La démarche diagnostique chez les patients gravement malades, avec infection confirmée ou suspecte par le SARS-CoV-2, nécessite des considérations spécifiques :

- Le niveau et type adéquats de monitoring, en plus du statut hémodynamique du patient, devraient dépendre des ressources locales disponibles. En particulier, les tests diagnostiques clés chez les patients suspects de choc cardiogénique, notamment électrocardiogramme, échocardiographie au lit du patient, et coronarographie urgente, devraient être intégrés dans des protocoles diagnostiques locaux (avec équipement dédié et/ou protecteur dès que cela est possible) pour assurer à la fois la meilleure prise en charge possible et un risque minimal de transmission virale aux autres patients et aux soignants.
- L'expérience clinique empirique^{32,87} et les données expérimentales indiquent que plus de 7.5% des cellules myocardiques expriment le récepteur ACE2, la cible par laquelle le virus infecte les cellules humaines, suggérant qu'une myocardite peut compliquer l'infection à SARS-CoV-2. Ce diagnostic devrait être considéré comme une cause potentielle de choc cardiogénique.

Figure 9 Considerations in patients with suspected (or at risk for) cardiogenic shock and possible COVID-19 infection



^aconsider also myocarditis as potential cause.

Figure 9 – Conduite à tenir devant les patients suspects (ou à risque) de choc cardiogénique et de COVID-19

7.1.4. Arrêts cardiaques extrahospitaliers, dissociation électromécanique, mort subite, tachyarythmies, bradyarythmies.

Points clés

- Les symptômes de brady- et tachyarythmies ne diffèrent pas des présentations cliniques habituelles;
- Dans le contexte de la pandémie à SARS-CoV-2, les professionnels de santé doivent rechercher les symptômes évocateurs de brady ou tachyarythmie étant donné que ces patients sont toujours à risque de troubles conductifs et d'arythmies supra-ventriculaires ou ventriculaires ;
- Les autorités sanitaires et les directeurs d'hôpitaux devraient assurer un parcours approprié pour la détection précoce et la prise en charge des troubles du rythme.

Il n'existe qu'une littérature limitée disponible sur la survenue d'arythmies dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2. Dans une étude menée sur 138 patients COVID-19 hospitalisés à Wuhan, l'arythmie était rapportée chez 16.7% d'entre eux et chez 16 des 36 patients admis en soins intensifs (44%), bien que les auteurs n'en aient pas précisé le type⁵. Dans une publication ultérieure de la même institution, les tachycardies ventriculaires (TV)/fibrillations ventriculaires (FV) étaient rapportées comme complication de l'infection à COVID-19 chez 11 des 186 patients (5.9%) avec une incidence significativement plus forte chez les patients avec élévation de troponines T.¹⁴ Néanmoins, la plus grande étude observationnelle de Chine, avec 1099 patients issus de 552 hôpitaux, n'a rapporté aucune arythmie.⁶¹ L'hypoxémie et une réponse inflammatoire systémique pourraient déclencher un passage en fibrillation atriale (FA), bien qu'aucune donnée n'ait été jusqu'à présent publiée. Une considération importante devrait être néanmoins donnée à la prise en charge du rythme (avec un risque d'interactions médicamenteuses) et à l'anticoagulation.

La présentation clinique de la brady- ou tachyarythmie dans le contexte du COVID-19 ne diffère pas de celle précédemment décrite (à savoir palpitations, dyspnée, vertiges, douleur thoracique, syncope, etc.). Les hôpitaux des régions où s'est étendue l'épidémie s'inquiètent néanmoins d'une baisse significative des consultations urgentes pour problèmes cardiaques. La raison sous-jacente, qu'elle soit due à la crainte d'une contagion intra-hospitalière, au résultat des mesures de confinement ou encore à une saturation des services d'urgence et ambulances, reste à explorer.

7.1.5. Hospitalisation pour pneumopathie et temporalité d'un risque consécutif de mort subite cardiovasculaire

Points clés

- Les pneumopathies, infections grippales et SRAS sont connues pour être associées à une augmentation marquée du risque à court terme d'événements cardio-vasculaires consécutifs, comme les SCA ;
- Il est nécessaire d'être hautement vigilant concernant les événements cardiovasculaires, comme les SCA et événements thromboemboliques, dans les suites à court terme des

pneumopathies. L'évaluation du risque doit, de même, être minutieuse chez les individus avec maladies cardio-vasculaires préexistantes.

Les pneumopathies et infections grippales sévères ont été associées à une augmentation marquée du risque à court terme d'IDM et de mortalité consécutive, qui est plus courant chez les personnes âgées, résidents en EPHAD, et patients avec histoire d'insuffisance cardiaque, de maladie coronaire ou d'hypertension.⁸⁸⁻⁹¹ En outre, pour les épidémies de grippe, il a été démontré qu'il existe une élévation significative des décès de cause coronarienne, confirmés par autopsies.⁹² Des infarctus du myocarde fatals ont également été observés dans les suites précoces d'infections à SARS.⁹³

En particulier, des données récentes de Chine suggèrent qu'une lésion myocardique lors d'une infection COVID-19, détectée par l'élévation des troponines, représente l'un des facteurs prédictifs d'un plus haut risque de décès, de complications cardio-vasculaires et d'un pronostic clinique défavorable.^{14,15} En outre, un taux élevé d'événements thromboemboliques a été observé dans le contexte d'infection au SARS-CoV-2.

7.2 Electrocardiogramme

Point clé

- Les critères diagnostiques ECG pour les pathologies cardiaques sont les mêmes pour les patients atteints par le SARS-CoV-2 et ceux issus de la population générale.

Jusqu'à présent, aucune modification électrique spécifique n'a été décrite à l'ECG chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Ainsi, nous ne pouvons que supposer que le niveau minimal global de lésion myocardique associé à l'infection (Cf. section suivante sur les Biomarqueurs) ne se traduit pas par des manifestations ECG spécifiques chez la majorité des patients, bien que l'élévation du segment ST dans un contexte de myocardite ait été décrite.⁴¹ Par conséquent, les mêmes critères diagnostiques ECG pour les pathologies cardiaques s'appliquent aux patients infectés par le SARS-CoV-2 et aux patients issus de la population générale. On sait encore peu de choses sur le rapport entre le COVID-19 et les arythmies. Une étude sur 138 patients infectés par le SARS-CoV-2 a décrit une arythmie (sans plus de précisions) chez 16.7% d'entre eux, avec une prévalence s'élevant à 44.4% chez les 16 patients admis en soins intensifs.⁵

Pour plus d'informations sur le traitement de l'arythmie et de l'allongement du QT corrigé chez les patients COVID-19, se reporter à la section 10.1.

7.3. Biomarqueurs

Points clés

- La lésion myocardique (quantifiée par la concentration de troponine cardiaque T/I) et le stress hémodynamique (quantifié par la concentration du peptide natriurétique de type B (BNP) et de la portion N-terminale du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP)) peuvent survenir dans les infections par le SARS-CoV-2 comme dans les autres pneumopathies. Le taux de ces biomarqueurs est corrélé à la sévérité et à la mortalité de la maladie ;
- La troponine cardiaque T/I et les concentrations en BNP/NT-proBNP devraient être interprétées comme des variables quantitatives;
- Chez les patients hospitalisés pour COVID-19, des élévations modérées de troponine cardiaque T/I et/ou de BNP/NT-proBNP sont en général le résultat de pathologies cardiaques préexistantes et/ou liées à un stress/ lésion induits par le COVID-19 ;
- En l'absence d'une douleur thoracique angineuse typique et/ou de modifications ischémiques de l'ECG, les patients avec des élévations modérées de troponine T/I (à savoir <2-3 fois la limite normale supérieure) ne nécessitent PAS d'investigations et/ou de traitement pour un infarctus du myocarde de type 1 (IDMT1) ;
- Chez les patients COVID-19, tout comme chez les patients avec autres pneumopathies, il est suggéré de doser la troponine cardiaque T/I uniquement si le diagnostic d'IDM de type 1 est évoqué sur des arguments cliniques ou bien devant une découverte de dysfonction ventriculaire gauche. Indépendamment du diagnostic, la surveillance de la troponine cardiaque T/I pourrait constituer une aide au pronostic;
- Les D-Dimères peuvent s'élever chez un tiers des patients COVID-19 pour diverses raisons. La surveillance des D-Dimères pourrait aider à anticiper la détérioration des patients mais pourrait également créer une confusion quant à la présence d'une embolie pulmonaire (EP) aiguë. De fait, les D-Dimères ne devraient être dosés que dans les cas de suspicion clinique d'embolie pulmonaire et en accord avec les algorithmes diagnostiques recommandés. D'autres marqueurs d'activation de la coagulation pourraient être surveillés dans un but pronostique.

7.3.1. Elévation des biomarqueurs suggérant une pathologie cardiovasculaire chez les patients COVID-19

----- 7.3.1.1 Troponine cardiaque I/T

Le COVID-19 est une pneumopathie virale pouvant aboutir à une inflammation systémique sévère et à un SDRA, ces deux situations ayant des conséquences graves sur le cœur.^{15,23,94} En tant que marqueur quantitatif de lésion des cardiomyocytes, la concentration de troponine cardiaque I/T chez un patient COVID-19 devrait être considérée comme la combinaison de la présence/extension d'une pathologie cardiaque préexistante ET d'une lésion aiguë liée au COVID 19.^{15,23,70,94-96}

Des études de cohortes sur des patients hospitalisés pour COVID 19 en Chine ont montré que 5 à 25% des patients avaient une élévation de la troponine cardiaque T/I et que ce résultat était plus courant chez les patients admis en soins intensifs et chez les patients décédés.^{13-15,23,47,94} Les concentrations restaient dans les limites de la normale chez la majorité des patients survivants. Chez les patients décédés, les niveaux de troponines s'élevaient progressivement parallèlement à la sévérité du COVID-19 et au développement du SDRA (figure 10).^{13,15,23,47,94}

Figure 10 Temporal changes in high-sensitivity cardiac troponin I concentrations from illness onset in patients hospitalised with COVID-19

Differences between survivors and non-survivors were significant for all time points shown. ULN denotes upper limit of normal (adapted from Zhou et al.²³)

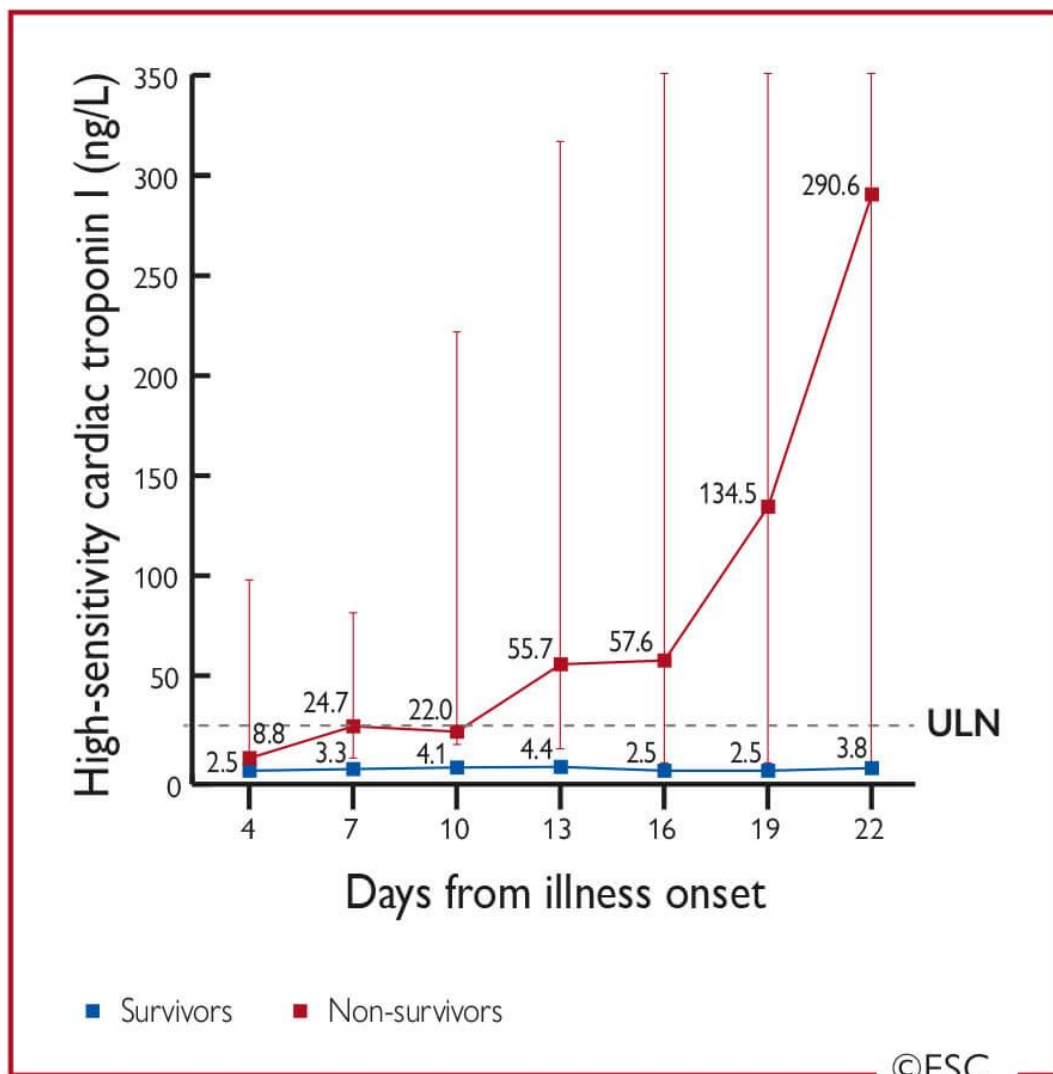


Figure 10 – Evolution des concentrations de troponine ultra-sensible au cours de la maladie chez les patients atteints du COVID-19 hospitalisés

Des élévations modérées de troponine cardiaque T/I (à savoir <2-3 fois la limite normale supérieure), particulièrement chez les patients âgés avec antécédents cardiaques préexistant, ne nécessitent PAS d'investigations et/ou de traitement pour IDMT1, à moins qu'ils soient fortement suggérés par une douleur thoracique angineuse et/ou des modifications électriques ECG (figure 11). De telles élévations modérées sont généralement bien expliquées par l'association d'antécédents cardiaques préexistant et/ou des lésions aigues en lien avec le COVID-19.

Figure 11 High-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) T/I concentrations should be interpreted as quantitative variables.

In non-critically-ill patients with COVID-19, mild elevations (e.g. up to 3-times the ULN) elevations are in general well explained by the combination of possible prior cardiac disease AND the acute cardiomyocyte injury related to COVID-19. Even higher concentrations indicate the presence of specific acute cardiac disease such as T1MI, myocarditis, or takotsubo syndrome.

ULN denotes upper limit of normal and is assay-specific, HF denotes heart failure, PE denotes pulmonary embolism, ARDS denotes acquired respiratory distress syndrome, T1MI indicates type 1 myocardial infarction.

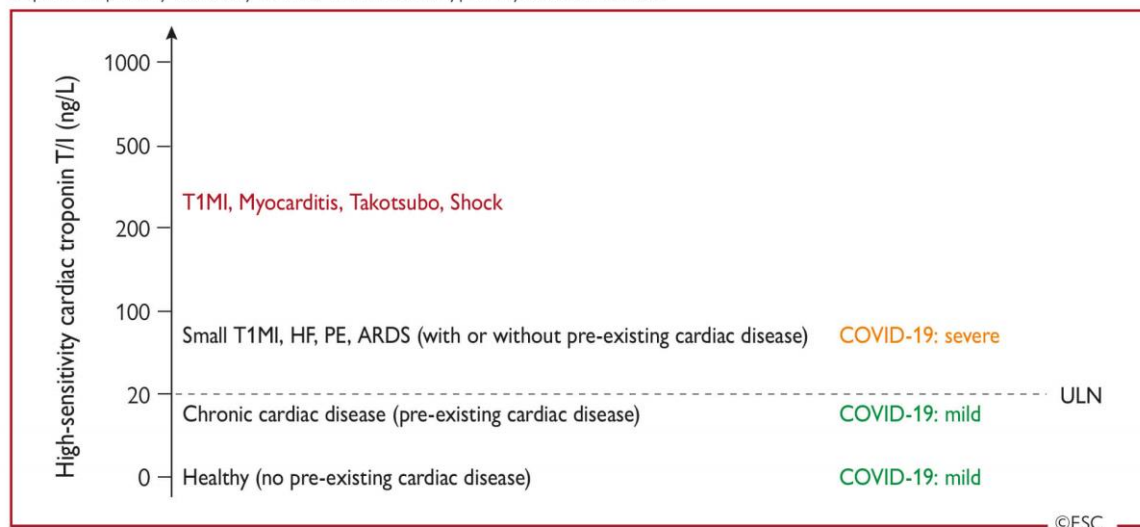


Figure 11 – Les concentrations de troponine ultra-sensible (hs-cTn) T/I devraient être interprétées comme des variables quantitatives

Une élévation marquée de la troponine cardiaque T/I (à savoir > 5 fois la limite supérieure normale) peut indiquer la présence d'un choc dans le cadre de la maladie COVID-19, insuffisance respiratoire sévère, tachycardie, hypoxémie, myocardite, syndrome de Takotsubo ou IDMT1 déclenché par le COVID-19.^{15,23,70,94} En l'absence de symptômes ou de modifications électriques à l'ECG suggérant un IDMT1, l'échocardiographie devrait être considérée pour rechercher une cause sous-jacente. Les patients avec symptômes et modifications électriques à l'ECG suggérant un IDMT1 devraient être traités comme indiqué dans les recommandations, indépendamment du statut COVID-19.^{13,47,96,97}

----- 7.3.1.2. Peptide natriurétique de type B/Portion N-terminale du propeptide natriurétique de type B

En tant que biomarqueurs quantitatifs du stress hémodynamique myocardique et de l'insuffisance cardiaque, les BNP/NT-proBNP sont fréquemment élevés chez les patients avec maladies inflammatoires et/ou respiratoires sévères.^{15,98-100} Alors que le recul chez les patients COVID-19 est limité, il est fortement possible d'extrapoler l'expérience des autres pneumopathies au COVID-19.^{15,98-100}

En tant que marqueurs quantitatifs de stress hémodynamique et d'insuffisance cardiaque, les concentrations de BNP/NT-proBNP chez un patient COVID-19 devraient être considérées comme le

résultat de la présence/extension de pathologies cardiaques préexistantes et/ou d'un stress hémodynamique induit par le COVID-19.^{15,98-100} Au moins dans une certaine mesure, la libération de BNP/nt-proBNP semble être associée à l'étendue d'un stress hémodynamique ventriculaire droit.

----- 7.3.1.3 D-Dimères

Les D-Dimères sont générés par le clivage des monomères de fibrine par la prothrombine et signent la présence de la formation de thrombine ou bien reflètent une réponse non spécifique aiguë à une infection ou inflammation. Les D-Dimères peuvent également indiquer la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée à l'état de choc.¹⁰¹ Il est tentant de spéculer que les marqueurs d'une coagulation activée ou d'une fibrinolyse altérée pourraient contribuer à la lésion myocardique aiguë, affectant in fine les capillaires coronaires. Ainsi, les marqueurs de l'hémostase, dont le temps de céphaline-activée (TCA), le temps de prothrombine (TP), les produits de dégradation de la fibrine et D-Dimères devraient être surveillés régulièrement. En particulier, les élévations de D-Dimères ont été associées à un pronostic médiocre.⁶⁵ Bien que les D-Dimères aient une spécificité plus basse pour le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) aiguë, 32 à 53% des patients ont tout de même des D-Dimères normaux et la vaste majorité a des D-Dimères inférieurs à 1000ng/mL.^{5,23,61} Ainsi, les algorithmes de diagnostic recommandés combinant la probabilité pré-test et le dosage de D-Dimères peuvent être utilisés dans les cas de suspicion d'EP aiguë¹⁰². En particulier, les algorithmes appliquant une probabilité pré-test dépendante des seuils de D-Dimères pourraient présenter une spécificité acceptable.¹⁰³⁻¹⁰⁵

7.3.2. Potentiels mécanismes sous-jacents à l'élévation des biomarqueurs

Les potentiels mécanismes sous-jacents à la lésion myocardique chez les patients COVID-19 ne sont pas complètement compris. Cependant, en cohérence avec d'autres maladies inflammatoires et/ou respiratoires sévères, la lésion myocardique directe (« non-coronaire ») en est très probablement la cause. La myocardite, le choc septique, la tachycardie, l'insuffisance respiratoire sévère, l'hypoxémie, le syndrome de Takotsubo ou l'IDM de type 1 déclenchés par le COVID-19 sont des causes alternatives. L'implication directe du myocarde médiée par l'ACE-2, l'orage cytokinique, ou l'excès de calcium intra-cellulaire induit par l'hypoxie conduisant à l'apoptose du myocyte cardiaque ont été suggérés comme mécanismes alternatifs.^{2,35,106} Les pressions de remplissage intracardiaques et le stress pariétal télédiastolique, en tant que biomarqueurs quantitatifs du stress hémodynamique myocardique et de l'insuffisance cardiaque, semblent être les facteurs déclenchants qui prédominent dans la libération de BNP/NT-proBNP.⁹⁸⁻¹⁰⁰

7.3.3. Quels biomarqueurs devraient être dosés et quand ?

Comme chez les patients non-COVID-19, les concentrations de troponine T/I devraient être mesurées dès qu'un IDM de type 1 est suspecté cliniquement.⁹⁶ Chez les patients COVID-19, on peut s'attendre à des performances comparables des algorithmes diagnostiques (par exemple l'algorithme recommandé par l'ESC avec troponines hautement sensibles (hs-cTn) T/I 0/1h), pour une élimination/confirmation rapide d'IDM chez les patients avec douleur thoracique aiguë. Il en va de même pour d'autres sous-groupes particuliers avec des concentrations de bases plus élevées. On peut citer comme exemples les personnes âgées et les patients avec une insuffisance rénale : très bonne sécurité pour éliminer le diagnostic et bonne précision pour le confirmer, mais efficacité

diminuée avec un pourcentage plus élevé de patients restant dans une « zone grise ».^{96,107-109} Un examen clinique détaillé, comprenant les caractéristiques de la douleur thoracique, la sévérité de l'infection COVID-19, le dosage à 3h des hs-cTn T/I et une imagerie cardiaque incluant une échocardiographie, sont les éléments clés pour identifier un IDM dans ce sous-groupe hétérogène.^{96,107-109}

De façon similaire, les BNP/NT-proBNP devraient être mesurés dès qu'une insuffisance cardiaque est soupçonnée cliniquement.^{15,98-100} Pour les patients non gravement malades, les valeurs seuil pour l'insuffisance cardiaque gardent une forte valeur prédictive positive, même chez les patients avec pneumopathies.^{15, 98-100} En revanche, les valeurs seuil actuellement recommandées ne devraient pas être appliquées chez les patients gravement malade, du fait que la plupart de ces patients ont des élévations considérables de BNP/NT-proBNP, vraisemblablement dues à la présence quasi-universelle dans ce cas d'un stress hémodynamique et d'insuffisance cardiaque.^{15,98-100}

La question du dosage de la troponine cardiaque T/I comme marqueur pronostique chez les patients COVID-19 fait encore débat. L'association forte et constante avec la mortalité observée dans les études actuellement disponibles chez les patients hospitalisés pour COVID-19, avec données suggérant que la troponine cardiaque T/I est même un facteur prédictif indépendant de mortalité, devraient être considérées en faveur de cette approche. Néanmoins, à l'heure actuelle, nous considérons qu'une approche plus conservatrice est en fait plus appropriée, en se basant sur 3 arguments.^{15,23,47,70,94-96} Premièrement, en plus de la troponine T/I, d'autres variables cliniques et paracliniques utilisables en pratique clinique ont émergé comme des prédicteurs forts de mortalité du COVID-19 comprenant l'âge avancé, un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) élevé, les D-Dimères, l'IL-6 et le taux lymphocytaire. Il semble peu probable que la troponine cardiaque T/I fournisse une valeur incrémentale à un modèle complet. Deuxièmement, il existe un réel risque de diagnostic inapproprié et d'initiation d'interventions thérapeutiques basées sur un dosage de troponine T/I effectué dans un but pronostique. Troisièmement, chez les patients COVID-19, de même que dans les autres pneumopathies ou chez les patients avec SDRA, aucune intervention thérapeutique ne peut être justifiée, à l'heure actuelle, en se basant uniquement sur l'utilisation de la troponine cardiaque T/I comme marqueur pronostique.^{15,23,47,70,94-96}

Ainsi, le dosage en routine de la troponine cardiaque T/I et/ou des BNP/NT-proBNP chez les patients avec COVID-19 n'est pas encouragé, étant donné le trop peu de preuves en faveur d'une valeur incrémentale pour l'aide à la décision clinique dont on dispose à l'heure actuelle.

7.4 Imagerie non-invasive

Points clés

- Aucun examen d'imagerie cardiaque ne doit être pratiqué en routine chez les patients suspectés ou confirmés COVID-19;
- Il faut prévenir la contamination du patients vers les autres patients, les imageurs et les équipements d'imagerie;
- Des examens d'imagerie ne doivent être pratiqués chez les patients suspects ou confirmés COVID-19 que si la prise en charge est à même d'être impactée par le résultat de ces examens;
- Le type d'examen d'imagerie le plus approprié pour le patient doit être réévalué, à la fois en termes de rendement diagnostique et de risque infectieux pour l'environnement;
- Les protocoles d'imagerie devraient être aussi courts que possible.

Les examens d'imagerie cardiaque non-urgents ou facultatifs ne devraient pas être réalisés en routine chez les patients suspects ou confirmés COVID-19. De la même manière, les examens non urgents ou facultatifs d'imagerie cardiaque devraient être reportés jusqu'à ce que l'infection par le SARS-CoV-2 soit résolue (table 6).^{110,111}

Table 6 Non-invasive cardiovascular stress testing and imaging tests with the potential for deferral in the light of the COVID pandemic (Reproduced from Gluckman et al.¹¹⁰)

- Epreuve d'effort (ECG seul ou couplé à l'imagerie [Echocardiographie, scintigraphie, IRM]) pour les suspicions d'ischémie myocardique stable (ambulatoire ou hospitalisation)
- Epreuve d'effort métabolique cardiopulmonaire (ambulatoire ou hospitalisation)
- Echographie transthoracique (ambulatoire)
- Echographie transoesophagienne des patients stables (ambulatoire ou hospitalisation)
- Scanner cardiaque (ambulatoire)
- IRM cardiaque (ambulatoire)
- Imagerie nucléaire cardiaque (SPECT ou PET) (ambulatoire ou hospitalisation)
- Imagerie vasculaire de l'athérome carotidien asymptomatique (ambulatoire ou hospitalisation)
- Imagerie vasculaire d'une claudication (ambulatoire ou hospitalisation)
- Imagerie de dépistage (score calcique, échodoppler de dépistage d'un AAA ou d'une sténose carotidienne) (ambulatoire ou hospitalisation)

AAA = abdominal aortic aneurism;

ECG = electrocardiogram,

PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computed tomography.

Tableau 6 – Report des examens cardiovasculaires non invasifs d'effort et d'imagerie pendant la pandémie COVID-19 (D'après Gluckman et al.¹¹⁰)

7.4.1 Echocardiographie trans-thoracique (ETT) ou trans-oesophagienne (ETO)

Points clés

- Eviter de réaliser des ETT, ETO et ETT de stress chez les patients pour qui le résultat ne changera probablement pas la stratégie de prise en charge;
- L'ETO comporte des risques élevés de propagation du COVID-19 du fait d'une exposition du personnel soignant à une aérosolisation forte du virus et ne devrait pas être pratiquée s'il existe une autre modalité d'imagerie disponible;
- Chez les patients COVID-19, l'échocardiographie ne devrait être pratiquée qu'en se concentrant sur l'acquisition des images nécessaires pour répondre à la question clinique posée dans le but de réduire le contact du patient avec le personnel soignant et la machine ;
- Le POCUS (*Point of Care UltraSound* = l'échographie au point d'intervention), FoCUS (*Focused Cardiac UltraSound Study* = échocardiographie focalisée) et l'échographie de soins intensif, réalisées au lit du patient sont des options efficaces pour rechercher des complications cardio-vasculaires chez les patients COVID-19.

L'échocardiographie peut être réalisée au lit du patient pour rechercher des complications cardio-vasculaires et guider la thérapeutique. Le POCUS, FoCUS et l'échocardiographie de soins intensifs sont les examens d'imagerie préférentiels pour les patients COVID-19. Il existe peu de preuves quant à l'utilisation de l'échographie pulmonaire pour différencier le SDRA (artéfacts verticaux isolés ou confluents, petites régions pulmonaires hyper-échogènes) de l'insuffisance cardiaque.¹¹² La présence d'une dilatation ventriculaire droite et d'une hypertension pulmonaire pourrait indiquer la réalisation d'un angioscanner pour éliminer l'embolie pulmonaire. Chez les patients COVID-19, l'échocardiographie devrait uniquement se focaliser sur l'acquisition des images nécessaires pour répondre à la question clinique posée dans le but de réduire le contact du patient avec le personnel soignant et la machine.

Il ne faut pas oublier que le risque d'infection persiste dans la salle de lecture et que, de ce fait, le matériel utilisé devrait être fréquemment désinfecté.

7.4.2. Scanner

Points clés

- Le scanner cardiaque devrait être réalisé uniquement chez les patients hospitalisés pour qui les résultats de l'examen sont susceptibles d'impacter la prise en charge;
- Le coroscaner est probablement l'examen non-invasif préférentiel pour le diagnostic de la maladie coronaire puisqu'il réduit le temps d'exposition entre le patients et le personnel;
- Le scanner cardiaque pourrait être préféré à l'ETO pour éliminer un thrombus auriculaire gauche ou intra-cardiaque avant une cardioversion ;
- Chez les patients en détresse respiratoire, le scanner thoracique est recommandé pour évaluer la présence d'images typiques de COVID-19;
- La fonction rénale doit être vérifiée dès qu'une injection de contraste est indiquée.

Le scanner cardiaque devrait être réalisé quand il existe un impact potentiel sur la prise en charge clinique, comprenant l'évaluation d'une maladie coronaire symptomatique, d'une dysfonction valvulaire aiguë symptomatique, d'une dysfonction d'assistance ventriculaire gauche (LVAD), d'une EP, d'une intervention structurelle urgente.¹¹³ Le scanner cardiaque est préféré à l'ETO pour éliminer la présence d'un thrombus intracardiaque. Pour les patients avec douleur thoracique aiguë et suspicion de coronaropathie obstructive, le coroscaner est la modalité d'imagerie non invasive préférentielle puisqu'elle est fiable, rapide et minimise le temps d'exposition. Chez les patients en détresse respiratoire, un scanner pulmonaire est recommandé pour évaluer la présence d'images typiques de COVID-19 et les différencier d'autres causes (insuffisance cardiaque et EP).⁷⁸ Néanmoins, il ne devrait pas être utilisé pour un test de dépistage ou pour un test de première ligne pour diagnostiquer le COVID-19 et devrait être réservé aux patients hospitalisés.¹¹⁴ Un scanner dédié aux patients suspects ou confirmés COVID-19 est à préférer. De même que pour les autres modalités d'imagerie, des normes de prévention locales pour éviter la dissémination du virus et de protection du personnel devraient être suivies.

7.4.3 Imagerie Nucléaire cardiaque

Points clés

- L'imagerie nucléaire cardiaque ne devrait être utilisée que pour certaines indications et quand aucune autre modalité d'imagerie ne peut s'y substituer;
- La plus petite durée d'acquisition et d'exposition doit être utilisée ;
- Des protocoles rapides d'acquisition avec doses standard sont recommandés;
- Une correction d'atténuation de l'image devrait être utilisée;
- La tomographie par émission de positrons (TEP) minimise les temps d'acquisition.

La plupart des diagnostics peuvent être évalués par d'autres modalités d'imagerie qui limitent la propagation du virus. L'imagerie nucléaire cardiaque nécessite de longs temps d'acquisition et d'exposition pour les patients et le personnel.¹¹⁵ L'utilisation du TEP-scanner peut être limitée aux patients avec suspicion d'endocardite sur prothèse valvulaire ou sur matériel intra-cardiaque lorsque les autres modalités d'imagerie sont non-concluantes ou pour éviter la réalisation d'une ETO qui est

associée à un risque plus important de propagation virale. La tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT en anglais) ou la TEP pourraient être également utilisées pour rechercher une ischémie chez les patients avec suspicion de coronaropathie obstructive lorsque le coroscanner n'est pas approprié ou disponible.

7.4.4 Imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque

Points clés

- Utiliser des protocoles d'IRM cardiaque raccourcis focalisés sur le problème clinique;
- Vérifier la fonction rénale lorsqu'une injection de contraste est nécessaire;
- L'IRM cardiaque est l'examen de choix pour la myocardite aiguë.

Les risques de contamination lors d'un examen d'IRM cardiaque sont probablement similaires à ceux d'un scanner, mais moindre que lors d'une étude échocardiographique. Seules les demandes d'IRM cardiaque urgentes devraient être acceptées.¹¹⁶

Une durée d'exposition prolongée dans la machine majorera probablement les risques d'une contamination de l'équipe soignante et de du matériel. Pour diminuer le temps d'examen, des protocoles IRM raccourcis ciblés sur le problème clinique devraient être utilisés.¹¹⁶ Une machine d'IRM dédiée pour les patients suspects ou confirmés COVID-19 constitue un net avantage. Un temps dédié à un nettoyage complet doit être alloué après chaque patient suspect ou confirmé COVID-19.

Le rôle de l'IRM chez les patients COVID-19 est à ce jour peu clair. Les indications diagnostiques validées pour l'IRM cardiaque devraient être considérées comme pertinentes chez ces patients mais ne devraient être effectuées qu'en cas de nécessité clinique et qu'après discussion quant à la technique d'imagerie la plus appropriée.¹¹¹

Une autre considération importante est l'utilisation de produit de contraste à l'IRM chez les patients COVID-19. La fonction rénale peut parfois être diminuée chez ces patients infectés et pourrait contre-indiquer un examen urgent d'IRM cardiaque.

Une indication d'IRM cardiaque en urgence pourrait être la suspicion de myocardite aiguë, qui a été rapportée chez les patients COVID-19.¹¹⁷ Les signes typiques pourraient être une élévation des troponines, une dysfonction ventriculaire et/ou des arythmies sévères qui ne pourraient être expliquées par d'autres diagnostics et méthodes d'imagerie.⁹

7.5. Diagnostics différentiels

Points clés

- La présence d'une infection par le SARS-CoV-2 ne devrait pas écarter la recherche systématique d'événements cardiovasculaires, y compris celle d'un syndrome coronaire aigu;
- Les lésions liées à l'infection COVID-19 devraient être gardées en tête comme diagnostic différentiel;
- D'autres manifestations et complications du COVID-19 mimant une atteinte cardiaque devraient aussi être éliminées.

Chez les patients COVID-19 avec une présentation clinique compatible avec une maladie cardiovasculaire, trois entités devraient être considérées :

- Les patients COVID-19 peuvent présenter des événements cardiaques, qui peuvent être favorisés par l'infection ou bien sans rapport. Ceux-ci comprennent le syndrome coronaire aigu (avec ou sans élévation du segment-ST), l'insuffisance cardiaque aiguë, les arythmies, les événements thrombo-emboliques, le choc cardiogénique et l'arrêt cardiaque. Ces syndromes nécessitent un diagnostic et une prise en charge rapides, et ne devraient pas être négligés du fait de la présence d'une infection à SARS-CoV-2.
- Les lésions cardiaques liées à l'infection par le SARS-CoV-2 peuvent également conduire à une présentation clinique suggérant un événement cardiaque et devraient être considérées comme un diagnostic différentiel.
- Les patients COVID-19 peuvent présenter des symptômes mimant un événement cardiovasculaire, comprenant une douleur thoracique, une dyspnée et un état de choc et ce même en l'absence d'une lésion cardiaque.

8. Catégorisation de l'urgence / urgence des procédures invasives

Le réaménagement des services de santé requis pour faire face à la pandémie de COVID-19 a posé une série de problèmes concernant la hiérarchisation des procédures invasives cardiaques. Les situations en Europe et dans le monde diffèrent considérablement en termes de ressources locales de soins de santé, de la densité de l'épidémie du COVID-19, d'évolution de l'épidémie au fil du temps et donc l'accès à des services de santé autres que les soins COVID-19. Ces différences ont un large éventail d'implications pour les services de santé nationaux / régionaux, les autorités nationales de soins de santé et la redistribution des ressources à l'hôpital. Les régions (parfois dans le même pays) peuvent être classées en trois groupes en fonction du degré d'implication dans l'épidémie, avec des implications différentes pour le système de santé, comme résumé dans le tableau 7.

Table 7 Impact on the healthcare system and regional involvement in the epidemic

	Regional involvement in the epidemic		
	Marginal	Moderate	Heavy
Impact on the healthcare system and regular services	None or minor restrictions	Major restrictions	Inability to provide

©ESC

Tableau 7 – Impact sur le système de santé et évolution régionale de l'épidémie

Les indications fournies dans ce document se réfèrent principalement au scénario d'implication forte et, en partie, au scénario d'implication modérée. Il est important de noter que les services de santé devraient continuer à se poursuivre conformément aux normes de soins décrites dans les directives de pratique clinique actuelles, tant que le degré d'implication régionale dans l'épidémie le permet. La raison de réduire considérablement le nombre d'hospitalisations électorales est triple:

1. Augmenter la capacité des patients COVID-19;
2. Réduire l'exposition injustifiée des individus (c'est-à-dire les patients nécessitant des procédures non urgentes et leurs proches) au sein de l'hôpital;
3. Réduire l'exposition des prestataires de soins de santé aux patients asymptomatiques COVID-19.

Cette stratégie se fait au détriment des délais de traitement pour les interventions CV urgentes et de l'allongement des temps d'attente pour les patients nécessitant une intervention élective coronaire, une valve cardiaque ou d'autres interventions CV.

Dans ce contexte, une stratégie est nécessaire pour identifier les patients qui sont dans un état permettant de reporter les procédures et ceux qui ne le sont pas. Une préoccupation évidente est de maintenir la qualité des soins et l'accès rapide des patients atteints de syndrome coronarien à un

traitement de reperfusion. Chez les patients atteints de syndromes coronariens chroniques (SCC), les principes de hiérarchisation peuvent être basés sur la stratification du risque, en tenant compte des implications pronostiques des symptômes et de la présence d'une maladie critique connue du tronc commun ou de la coronaire interventriculaire antérieure (IVA) lors d'une coronarographie ou d'une CoroTDM antérieurs. De même, les patients présentant un rétrécissement aortique sévère décompensée, symptomatique et programmée pour un remplacement de la valve aortique transcathéter devraient être priorités. Le tableau 8 résume une catégorisation des procédures cardiaques invasives en fonction de l'urgence qui peut être mis en œuvre dans les zones touchées par l'épidémie de COVID-19.

Table 8 Strategic categorization of invasive cardiac procedures during the COVID-19 pandemic

Clinical condition	EMERGENCY (do not postpone)	URGENT (perform within days) ^a	LOWER PRIORITY (perform within <3 months) ^a	ELECTIVE (may be postponed >3 months)
Ischaemic heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • STEMI • NSTEMI-ACS in very high risk and high risk patients • Cardiogenic shock 	<ul style="list-style-type: none"> • NSTEMI-ACS in intermediate risk patients • Unstable angina • Left main PCI • Last remaining vessel PCI • Decompensated ischaemic heart failure • Angina pectoris class IV • CABG in patients with NSTEMI-ACS unsuitable for PCI 	<ul style="list-style-type: none"> • Advanced CAD with angina class III or NYHA III symptoms • Staged PCI of non-culprit lesions in STEMI • Proximal LAD PCI 	<ul style="list-style-type: none"> • CTO interventions • CCS with angina class II or NYHA II symptoms
Valvular heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • BAV as a bridge to TAVI/SAVR in highly selected decompensated patients • Surgery in aortic dissection or cardiovascular trauma • Valve repair/replacement for acute failing native or prosthetic valve causing shock 	<ul style="list-style-type: none"> • TAVI in patients with decompensated aortic stenosis • Transcatheter mitral edge-to-edge repair in haemodynamically unstable patients with acute MR who are unsuitable for surgery • Mitral valve surgery in haemodynamically unstable patients with acute ischaemic MR • MR and aortic regurgitation in patients with endocarditis • High risk of embolism in acute infective endocarditis • Surgery for left atrial myxoma 	<ul style="list-style-type: none"> • TAVI/SAVR in severe aortic stenosis (AVA <0.6 cm², mean transvalvular gradient >60 mmHg, symptoms with minimal exertion) • TAVI/SAVR in symptomatic patients with low-flow low-gradient AS (AVA <1.0 cm², mean transvalvular gradient <40 mmHg, LVEF <50%) • Mitral valve surgery or transcatheter mitral edge-to-edge repair in patients with MR and congestive HF who cannot be stabilized with medical therapy 	<ul style="list-style-type: none"> • TAVI/SAVR for symptomatic severe aortic stenosis (AVA <1.0 cm², mean transvalvular gradient >40 mmHg) • TAVI/SAVR with symptomatic paradoxical low-flow low-gradient aortic stenosis (AVA <1.0 cm², mean transvalvular gradient <40 mmHg, LVEF > 50%) • Mitral valve surgery or transcatheter mitral edge-to-edge repair for secondary MR with stable HF
Acute / chronic heart failure	<ul style="list-style-type: none"> • Mechanical circulatory support for cardiogenic shock (<65 years) 	<ul style="list-style-type: none"> • Urgent heart transplant 	<ul style="list-style-type: none"> • LVAD 	
Arrhythmic heart disease	<ul style="list-style-type: none"> • PM implantation in symptomatic AV block or symptomatic sinus node dysfunction with asystolic pauses 	<ul style="list-style-type: none"> • ICD implantation in cardiac arrest or VT with syncope as secondary prophylactic indication • Catheter ablation in recurrent therapy-refractory VT/VF • Catheter ablation in AF with WPW syndrome and rapid preexcited ventricular rates; • Battery replacement in case of EOL in pacing dependency • Lead extraction in patients with infective endocarditis 	<ul style="list-style-type: none"> • Catheter ablation in treatment-resistant AF with fast ventricular rate 	<ul style="list-style-type: none"> • Elective ablation and cardiac device implantation procedures
Other interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardiocentesis in cardiac tamponade 		<ul style="list-style-type: none"> • Biopsies 	<ul style="list-style-type: none"> • LAA occlusion in stable patients • PFO closure • ASD closure • Right heart catheterization • Alcohol ablation in hypertrophic cardiomyopathy • Invasive evaluation of dilated cardiomyopathy

^aTiming might be affected by overwhelming demand on the system in the setting of a COVID-19 outbreak.

ASD = atrial septal defects; AVA = aortic valve area; CCS = chronic coronary syndromes; CTO = chronic total occlusions; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction; LAA = left atrial appendage; LAD = left anterior descending coronary artery; LVAD = left ventricle assist device; LVEF = left ventricle ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; NSTEMI-ACS = non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; PCI = percutaneous coronary interventions; PFO = patent foramen ovale; TAVI = transcatheter aortic valve interventions.

Tableau 8 – Quelles procédures cardiaques invasives prioriser pendant la pandémie COVID-19

9. Prise en charge / Traitement

9.1 Syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (SCA ST-)

La prise en charge des patients atteints de SCA ST- doit être guidée par la stratification du risque.⁹⁶ Le dépistage du SARS-CoV-2 doit être effectué dès que possible après le premier contact médical, quelle que soit la stratégie de traitement envisagée, afin de permettre la mise en œuvre des mesures d'isolement adéquates (section 5). Les patients doivent être classés selon les 4 groupes de risque recommandés (très haut risque, haut risque, risque intermédiaire et faible risque) et le traitement effectué en conséquence (figure 12).

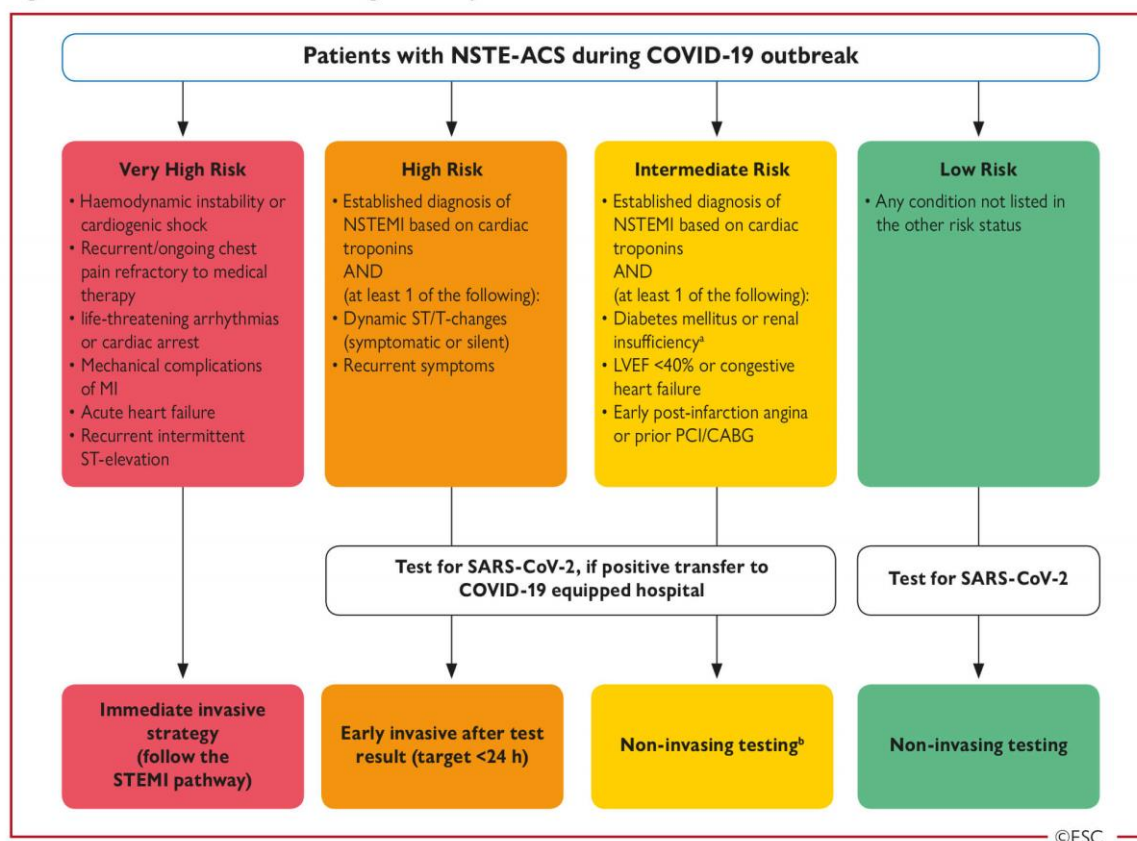
Les patients avec élévation de troponine mais stables cliniquement (pas de modification ECG ni récurrence de la douleur) peuvent bénéficier d'une prise en charge initiale conservatrice. L'imagerie non invasive via scanner coronaire peut accélérer la stratification du risque, permettre d'éviter une approche invasive et autoriser une sortie précoce.

Pour les patients à haut risque, il faut prévoir une stratégie invasive précoce (< 24 heures) et stabiliser le patient en attendant. Dans le cas d'un test COVID-19 positif, le patient doit être transféré dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients atteints du COVID-19.

Les patients avec un risque intermédiaire devraient être soigneusement évalués et il faut tenir compte des diagnostics alternatifs à l'infarctus du myocarde de type 1, tels qu'un infarctus de type 2, une myocardite, des lésions myocardiques dues à une détresse respiratoire ou à une défaillance multi viscérale ou un syndrome de Tako-tsubo. Dans le cas où l'un des diagnostics différentiels semble possible, une stratégie non invasive devrait être envisagée et le scanner coronaire devrait être privilégié si l'équipement et l'expertise locale le permettent.

En cas de test COVID-19 positif, les patients devraient être transférés pour une prise en charge invasive dans un hôpital équipé pour prendre en charge les patients COVID-19 positifs. En période de forte demande mais de disponibilité réduite des laboratoires de cathétérisme cardiaque, une prise en charge conservatrice peut être envisagée avec sortie précoce de l'hôpital et suivi clinique organisé.

Figure 12 Recommendations for management of patients with NSTEMI-ACS in the context of COVID-19 outbreak



LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; NSTEMI = non-ST-segment-elevation MI.

^aestimated glomerular filtration rate <60mL/min/1.73m².

^bCoronary computed tomography angiography (CCTA) should be favored, if equipment and expertise are available. In low risk patients other non-invasive testing might be favored in order to shorten hospital stay. It is suggested to perform left ventriculography during catheterization if echocardiography not performed before cathlab admission.

Figure 12 – Préconisations pour la prise en charge des patients SCA ST- pendant l'épidémie COVID-19

9.2 Syndrome coronaire aigu avec élévation du segment ST (SCA ST+)

L'épidémie de COVID-19 ne doit pas compromettre la reperfusion en urgence des patients présentant un SCA ST+. Conformément aux recommandations actuelles, la reperfusion reste indiquée chez les patients présentant des symptômes d'ischémie d'une durée < 12 heures et une élévation persistante du segment ST dans au moins 2 dérivation contiguës.⁹⁷ Parallèlement, la sécurité des professionnels de santé doit être assurée.¹¹⁸ Ainsi, en l'absence de tests antérieurs, tous les patients SCA ST+ doivent être pris en charge comme s'ils étaient positifs pour le COVID-19 jusqu'à preuve du contraire. Nous proposons ici des conseils généraux pour aborder l'organisation du système de santé et optimiser la prise en charge des SCA ST+: ces actions ne sont pas fondées sur des preuves, peuvent être adaptées pour répondre aux réglementations locales des hôpitaux et des autorités sanitaires et peuvent être sujettes à des modifications compte tenu de l'évolution de la pandémie de COVID-19. Les mesures générales pour l'organisation du système de santé pour les urgences cardiovasculaires et la réorganisation des filières d'urgence sont décrites dans les sections 7 et 8 respectivement. Les principes de gestion des SCA ST+ au cours de la pandémie de COVID-19 sont les suivants :

1. Le délai maximum entre le diagnostic de SCA ST+ et la reperfusion est de 120 minutes et doit rester l'objectif principal, en prenant en compte les considérations suivantes :
 1. L'intervention coronaire percutané (ICP) primaire reste la méthode de reperfusion de choix si elle est réalisable dans le délai de 120 minutes et réalisée dans des établissements ayant la capacité de prendre en charge des patients COVID-19 positifs de manière sûre pour les professionnels de santé et pour les autres patients;
 2. Les filières d'ICP peuvent être retardées pendant la pandémie en raison de la mise en œuvre des mesures de protection;
 3. Si le délai de 120 minutes ne peut pas être atteint et que la fibrinolyse n'est pas contre-indiquée, celle-ci doit alors être utilisée en première intention ;
2. Les résultats du test de dépistage de SARS-CoV-2 ne sont pas immédiatement disponibles : tout patient avec SCA ST+ doit donc être considéré comme potentiellement infecté jusqu'à preuve du contraire;
3. Tous les patients SCA ST+ doivent bénéficier d'un test de dépistage du SARS-CoV-2 dès que possible après le premier contact médical quelle que soit la stratégie de reperfusion envisagée et au plus tard lors de leur admission en USIC après l'ICP primaire. Jusqu'à ce que le résultat du test soit connu, toutes les mesures de précaution doivent être prises pour éviter l'infection potentielle d'autres patients et du personnel soignant;
4. Envisager une revascularisation complète au cours de l'hospitalisation si indiquée et appropriée afin d'éviter les procédures itératives et pour réduire les hospitalisations;
5. Tous les médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de STEMI doivent être familiarisés avec les indications, les contre-indications et la posologie de la fibrinolyse et adhérer aux protocoles d'administration établis (tableau 9 et tableau 10).

Les filières spécifiques pour la prise en charge des patients SCA ST+ sont illustrées à la figure 13. Il est suggéré d'effectuer une ventriculographie gauche pendant le cathétérisme de tout patient SCA pour réduire le besoin d'échocardiographie et raccourcir le séjour à l'hôpital.

Le traitement des lésions non coupables doit être effectué en fonction de la stabilité clinique des patients ainsi que des caractéristiques angiographiques de ces lésions. En présence de signes d'ischémie, de sténoses sous-occlusives et/ou de lésions non coupables angiographiquement sévères, leur traitement au cours de la même hospitalisation doit être envisagée. Le traitement des autres lésions doit être retardé en prévoyant une nouvelle hospitalisation après le pic de l'épidémie.

Figure 13 Management of patients with STEMI during COVID-19 pandemic

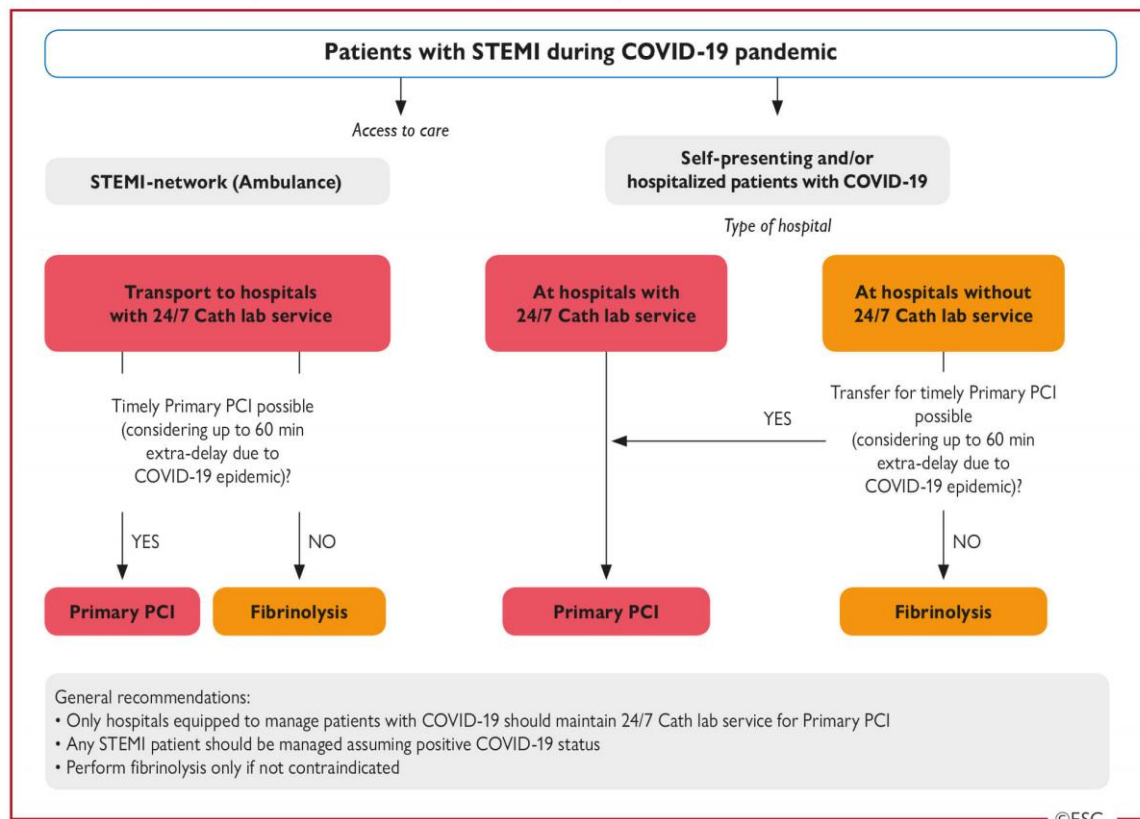


Figure 13– Prise en charge des patients avec SCA ST+ pendant la pandémie COVID-19

Table 9 Recommendations for fibrinolytic therapy (Extracted from⁹⁷)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
When fibrinolysis is the reperfusion strategy, it is recommended to initiate this treatment as soon as possible after STEMI diagnosis, preferably in the pre-hospital setting	I	A
A fibrin-specific agent (i.e. tenecteplase, alteplase, or reteplase) is recommended	I	B
A half-dose of tenecteplase should be considered in patients ≥75 years of age	IIa	B
Antiplatelet co-therapy with fibrinolysis		
Oral or i.v. aspirin is indicated	I	B
Clopidogrel is indicated in addition to aspirin	I	A
DAPT (in the form of aspirin plus a P2Y ₁₂ inhibitor) is indicated for up to 1 year in patients undergoing fibrinolysis and subsequent PCI.	I	C
Anticoagulation co-therapy with fibrinolysis		
Anticoagulation is recommended in patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. The anticoagulant can be:	I	A
• Enoxaparin i.v. followed by s.c. (preferred over UFH)	I	A
• UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus followed by infusion.	I	B
• In patients treated with streptokinase: fondaparinux i.v. bolus followed by an s.c. dose 24 h later.	IIa	B
Interventions following fibrinolysis		
Emergency angiography and PCI if indicated is recommended in patients with heart failure/shock	I	A
Emergency angiography and PCI if needed is indicated in the case of recurrent ischaemia or evidence of reocclusion after initial successful fibrinolysis	I	B

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

Tableau 9 – Préconisations pour l'utilisation du traitement fibrinolytique

Table 10 Doses of fibrinolytic agents and antithrombotic co-therapies (Extracted from⁹⁷)

Drug	Initial treatment	Specific contra-indications
Doses of fibrinolytic therapy		
Streptokinase	1.5 million units over 30–60 min i.v.	Previous treatment with streptokinase or anistreplase
Alteplase (tPA)	15 mg i.v. bolus 0.75 mg/kg i.v. over 30 min (up to 50 mg) then 0.5 mg/kg i.v. over 60 min (up to 35 mg)	
Retepase (rPA)	10 units + 10 units i.v. bolus given 30 min apart	
Tenecteplase (TNK-tPA)	Single i.v. bolus: 30 mg (6000 IU) if <60 kg 35 mg (7000 IU) if 60 to <70 kg 40 mg (8000 IU) if 70 to <80 kg 45 mg (9000 IU) if 80 to <90 kg 50 mg (10000 IU) if ≥90 kg It is recommended to reduce to half-dose in patients ≥75 years of age. ¹²¹	
Doses of antiplatelet co-therapies		
Aspirin	Starting dose of 150–300 mg orally (or 75–250 mg intravenously if oral ingestion is not possible), followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day.	
Clopidogrel	Loading dose of 300 mg orally, followed by a maintenance dose of 75 mg/day. In patients ≥75 years of age: loading dose of 75 mg, followed by a maintenance dose of 75 mg/day.	
Doses of anticoagulant co-therapies		
Enoxaparin	In patients <75 years of age: 30 mg i.v. bolus followed 15 min later by 1 mg/kg s.c. every 12 hours until revascularization or hospital discharge for a maximum of 8 days. The first two s.c. doses should not exceed 100 mg per injection. In patients ≥75 years of age: no i.v. bolus; start with first s.c. dose of 0.75 mg/kg with a maximum of 75 mg per injection for the first two s.c. doses. In patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m ² , regardless of age, the s.c. doses are given once every 24 hours.	
UFH	60 IU/kg i.v. bolus with a maximum of 4000 IU followed by an i.v. infusion of 12 IU/kg with a maximum of 1000 IU/hour for 24–48 hours. Target aPTT: 50–70 s or 1.5 to 2.0 times that of control to be monitored at 3, 6, 12 and 24 hours.	
Fondaparinux (only with streptokinase)	2.5 mg i.v. bolus followed by a s.c. dose of 2.5 mg once daily up to 8 days or hospital discharge.	

aPTT = activated partial thromboplastin time; eGFR = estimated glomerular filtration rate; i.v. = intravenous; IU = international units; rPA = recombinant plasminogen activator; s.c. = subcutaneous; tPA = tissue plasminogen activator; UFH = unfractionated heparin.

Tableau 10 – Posologie des traitements fibrinolytiques et antithrombotiques (Extrait de ⁹⁷)

9.3 Choc cardiogénique

Points clés :

- La gestion des chocs cardiogéniques et des arrêts cardiaques extrahospitaliers est extrêmement dépendante du temps et nécessite un réseau dédié et une expertise multidisciplinaire;
- L'allocation des ressources doit être optimisée pour proposer une approche standardisée, en prévoyant notamment la disponibilité et la faisabilité de l'assistance cardiocirculatoire;
- L'angiographie coronarienne reste le pilier du traitement. Cependant, des considérations spéciales doivent être prises en compte pour minimiser le risque d'infections nosocomiales;

- Chez les patients présentant une infection concomitante au COVID-19, l'escalade vers l'assistance doit être soigneusement pesée en raison du risque de coagulopathie associée au COVID-19 et de la nécessité d'un traitement spécifique (décubitus ventral) en cas de syndrome de détresse respiratoire aigüe;
- En cas de besoin d'assistance cardiocirculatoire, l'ECMO doit être le mode d'assistance temporaire privilégié en raison de ses capacités d'oxygénation ;
- En cas d'insuffisance rénale aiguë, une hémodialyse doit être instaurée selon les critères habituels ;
- Les scores SOFA et TISS doivent être évalués quotidiennement pour les patients en choc afin d'améliorer la prise de décision ;
- La sécurité du personnel soignant doit être au premier plan afin de prévenir leur infection.

Les chocs cardiogéniques et les arrêts cardiaques extrahospitaliers sont très dépendants du délai de prise en charge. Afin de réduire ce délai, il faut optimiser le réseau de soin. De manière générale, le traitement des chocs cardiogéniques et des arrêts cardiaques extrahospitaliers doit suivre les recommandations actuelles.^{84,97,119,122,123} Cependant, étant donné la surcharge du système de soins mis en tension par l'infection à COVID-19, il ne sera pas possible pour tous les patients d'être admis en réanimation en raison de ressources limitées. Cette situation conduit à des situations difficiles au cours desquelles il faut se baser sur les quatre principes reconnus de l'éthique médicale (bienfaisance, non-malfaisance, respect de l'autonomie et équité) qui sont cruciaux en conditions de rareté des ressources médicales. Si les ressources disponibles sont insuffisantes pour permettre à tous les patients de recevoir le traitement nécessaire, plusieurs groupes d'experts recommandent des principes fondamentaux à appliquer conformément aux règles de priorité suivantes :

1. Équité : les ressources disponibles doivent être allouées sans discrimination (c'est-à-dire sans différence de traitement en raison de l'âge, du sexe, de la résidence, de la nationalité, de l'appartenance religieuse, du statut social ou d'assurance ou d'invalidité chronique). La procédure d'attribution doit être équitable, objectivement justifiée et transparente. Avec une procédure d'attribution équitable, les décisions arbitraires peuvent être évitées ;
2. Préserver le plus de vies possible : dans des conditions de pénurie aiguë, toutes les mesures prises doivent être guidées par l'objectif de minimiser le nombre de décès.
3. Protection des professionnels impliqués : des protocoles de tri sont nécessaires afin d'éviter au personnel soignant d'improviser les décisions (qui traiter ? qui isoler ?).

Les stratégies de tri basées sur les données actuelles, ainsi qu'un protocole de tri des patients vers les soins intensifs établi préalablement pour une utilisation en période de pandémie de grippe¹²⁴ sont résumées dans les tableaux 11 et 12. Les recommandations spécifiques sont fournies pour les patients avec et sans infection concomitante dans la figure 14. Deux scénarios sont envisagés :

1. Patients non infectés
2. Patients potentiellement infectés ou avérés COVID-19 positifs.

L'infection doit être suspectée selon des critères épidémiologiques et cliniques récemment définis.¹²⁵

Table 11 Detailed inclusion and exclusion criteria for triage in intensive care unit (ICU) upon admission (modified from Christian et al)¹²⁴

<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'une assistance ventilatoire invasive • Nécessité d'un support hémodynamique par agents vasoactifs (dose équivalente noradrénaline > 0.1 µg/kg/min) ou d'un support mécanique • Nécessité d'une épuration rénale <p>Si au moins l'un des critères est présent, vérifier les critères d'exclusion</p>
<p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refus exprimé dans les directives anticipées de fin de vie du patient • Arrêt cardiaque sans témoin, arrêt cardiaque devant témoin résistant aux chocs électriques, arrêts cardiaques récidivants • Néoplasie maligne métastatique • Maladie neurodégénérative évoluée • Etat ou évènement neurologique sévère et irréversible • Maladie chronique : <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance cardiaque NYHA IV non éligible à une assistance ventriculaire gauche ou à une transplantation cardiaque - BPCO stade D - Mucoviscidose ou fibrose pulmonaire avec une PaO₂ < 55 mmHg - Cirrhose hépatique, score de Child-Pugh >7 - Insuffisance rénale terminale dialysée avec symptômes réfractaires malgré le traitement médical optimal • Démence sévère • Survie estimée à moins de 12 mois <p>Si aucun des critères ci-dessus n'est présent et qu'aucun lit de soins intensifs n'est disponible, vérifier les critères d'exclusion additionnels</p>
<p>Critères d'exclusion additionnels à vérifier si aucun lit de soins intensifs n'est disponible :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatisme sévère • Déficit neurologique sévère secondaire à un AVC • Démence modérée • Survie estimée à moins de 24 mois • Maladie chronique : <ul style="list-style-type: none"> - oxygénothérapie de longue durée - Cirrhose hépatique avec ascite réfractaire ou encéphalopathie > stade 1 • Age > 80 ans • Age > 70 avec l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose - Insuffisance rénale chronique stade KDIGO III - Insuffisance cardiaque NYHA > II • Patient âgé > 60 ans avec insuffisance cardiaque NYHA III sans pathologie cardiaque aiguë curable et/ou FEVG < 30 % même si éligible à une assistance ventriculaire gauche ou à une transplantation cardiaque <p>Si aucun des critères ci-dessus n'est présent, réévaluer les patients déjà hospitalisés en soins intensifs selon les critères du tableaux 12 pour attribuer les ressources aux patients dont le pronostic est le plus favorable</p>

Tableau 11 – Critères détaillés d'admission ou non en unité de soins intensifs

Table 12 Criteria for little or no likelihood of benefit with ICU treatment (occurrence of at least 1 criterion)

- Survenue de deux nouvelles défaillances d'organe non présentes à l'entrée
- Absence d'amélioration respiratoire ou hémodynamique
- Défaillance multiviscérale avancée définie par une augmentation du score SOFA ($\geq 25\%$ par rapport à l'admission après au moins 10j de traitement) associé à un score TISS cumulé ≥ 500

Tableau 12 – Critères d'absence ou de faible amélioration malgré une prise en charge en soins intensifs (survenue d'un moins un critère)

Figure 14 Management of patients with cardiogenic shock (CS)/out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) during COVID-19 pandemic

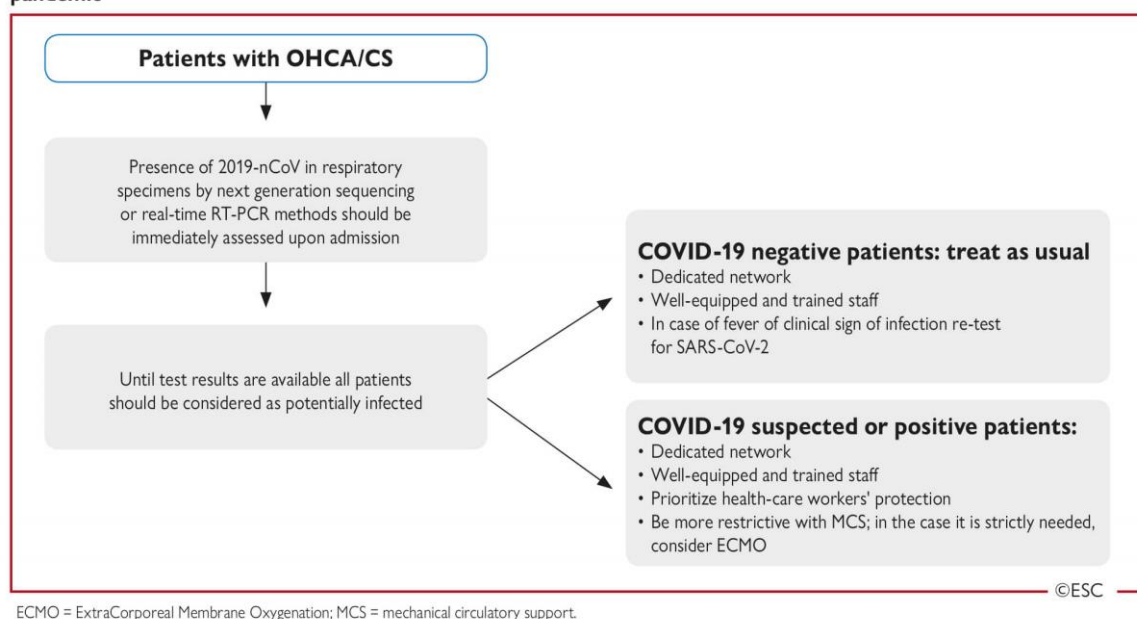


Figure 14 – Prise en charge des chocs cardiogéniques/arrêts cardiaques extra-hospitaliers pendant la pandémie COVID-19

9.4 Syndrome coronaire chronique

Le personnel de soins qui prend en charge les patients atteints de syndrome coronaire chronique (SCC) ou coronaropathie stable, dans les zones géographiques fortement touchées par la pandémie de COVID-19 doit prendre en compte les points suivants :

- Les patients avec SCC sont généralement à faible risque d'événements cardiovasculaire, ce qui permet de différer la plupart des procédures diagnostiques et/ou interventionnelles;
- Le traitement médical doit être optimisé et/ou intensifié en fonction de l'état clinique du patient;
- Un suivi clinique à distance doit être effectué afin de rassurer les patients et d'identifier des changements qui pourraient nécessiter une hospitalisation chez certains patients à haut risque.

9.4.1 Considérations pratiques pour les traitements médicamenteux

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été identifiés comme un facteur de risque potentiel de forme grave d'infection à SARS-CoV-2.¹²⁶ L'impact d'un traitement au long cours par aspirine reste débattu mais à la dose administrée dans le SCC, l'aspirine a un effet anti-inflammatoire très limité. Par conséquent, les patients avec SCC ne doivent pas arrêter l'aspirine en prévention secondaire.

Les statines ont été associés à des résultats favorables chez les patients pris en charge pour une grippe ou une pneumonie. En revanche, le COVID-19 a été mis en cause dans le développement d'une rhabdomyolyse sévère ou d'une augmentation des enzymes hépatiques.¹²⁹ Dans ces derniers cas, il est prudent de suspendre temporairement les statines.

Pour les patients coronariens stables traités par antihypertenseurs, il faut se référer à la section 9.7.

9.4.2 Tests non invasifs

Les tests non invasifs chez les patients atteints de SCC sont adaptés aux différentes présentations cliniques.¹³⁰ Dans les régions où le taux de COVID-19 est élevé, l'évaluation des patients asymptomatiques par des tests non invasifs doit être différée afin de ne pas exposer ces patients à un risque inutile d'infection et de ne pas surcharger le système de santé.

Pour les patients symptomatiques présentant une suspicion de maladie coronaire avec une probabilité pré-test de 5 à 15%, l'imagerie fonctionnelle pour la détection de l'ischémie myocardique ou un coroscanner sont habituellement recommandés comme premiers tests pour diagnostiquer la maladie coronaire. Dans les régions où la situation épidémique est critique et où le système médical est surchargé, le dépistage de la maladie coronaire, même en cas de symptôme, doit être reporté chez la majorité des patients. Si nécessaire, en fonction de la disponibilité et de l'expertise locale, le coroscanner doit être préféré (section 7.4).

La charge de travail accrue des départements d'imagerie doit être prise en compte du fait de la forte demande de scanner pulmonaire dans la prise en charge du COVID-19. De plus, la faisabilité et la précision du coroscanner peuvent être diminués chez les patients atteints de COVID-19 en raison d'une tachycardie fréquente et parfois d'une dysfonction rénale sévère empêchant l'administration de produits de contraste. Si le coroscanner n'est pas possible ou pas disponible, les tests non invasifs doivent être reportés. Les modalités d'imagerie alternatives ne sont pas recommandées pendant la phase aiguë de l'épidémie, sauf si une ischémie sévère est suspectée, afin de minimiser l'accès des patients au système de santé (scintigraphie myocardique) ou pour éviter un contact étroit entre les patients et le personnel soignant (échocardiographie de stress).

Pour les patients avec SCC connu, le suivi clinique doit se faire principalement par télémédecine (une ligne téléphonique dédiée doit être mise à la disposition des patients). Les médecins doivent pouvoir

répondre aux questions des patients sur la poursuite ou les modifications de leur traitement médicamenteux. L'apparition ou la récurrence possible de symptômes doivent être estimées afin de peser la nécessité d'une hospitalisation et de tests diagnostiques.

9.4.3 Tests invasifs et revascularisation

Les patients symptomatiques et avec probabilité clinique très élevée de maladie coronaire obstructive sont généralement référés au service de cardiologie interventionnel sans test non invasif préalable.¹³⁰ Cependant, même chez ces patients, un traitement médical doit être tenté en première intention afin de réserver le service de cathétérisme cardiaque aux patients instables, en particulier dans les régions où les systèmes de santé sont fortement surchargés par le COVID-19.¹³¹ La revascularisation (soit par angioplastie, soit par pontage aortocoronarien) peut être reportée chez la plupart des patients avec SCC. La priorité doit être donnée à la disponibilité de lits de soins intensifs pour les patients infectés par le COVID-19 nécessitant des soins intensifs. Par conséquent, les systèmes de santé doivent être en mesure d'identifier les hôpitaux sans COVID-19 afin qu'ils servent de plaques tournantes pour offrir à des patients avec SCC sélectionnés des procédures invasives et chirurgicales ne pouvant pas être reportées. Chez ces patients, l'infection à COVID-19 devra être éliminée par écouvillonnage nasopharyngé, aspiration endotrachéale ou scanner avant l'admission à l'hôpital. Chez certains patients, une revascularisation hybride par pontage et angioplastie ou entièrement par angioplastie peut être envisagée par la Heart Team en fonction des caractéristiques cliniques du patient et de la situation locale (voir Tableau 13).

Table 13 Management of chronic coronary syndromes during COVID-19 pandemic

- La poursuite des traitements des coronariens stables est préconisée pendant la pandémie COVID-19
- Le suivi des coronariens stables est préconisé via télémedecine
- La revascularisation des coronariens stables doit être reportée pour les patients à risque intermédiaire
- Le report des tests non invasifs prévus pour les coronariens stables devrait être discuté pendant la pandémie COVID-19
- Le coroscaner devrait être préféré aux tests fonctionnels non invasifs pendant la pandémie COVID-19
- Ecarter une infection SARS-CoV-2 par écouvillon nasopharyngé ou TDM thoracique devrait être discuté avant une chirurgie cardiaque
- La revascularisation des coronariens stables peut être discutée pour les patients à risque élevé
- L'angioplastie coronaire peut être envisagée à la place d'un pontage chez des patients sélectionnés
- L'identification d'hôpitaux sans patients COVID-19 peut être discutée pour l'activité de chirurgie cardiaque
- Les procédures invasives qui concernent une coronaropathie stable chez les patients positifs au SARS-CoV-2 devraient être repoussées jusqu'à la guérison, si possible

^aPatients with high-risk symptoms and/or coronary anatomy and/or large ischaemia as assessed by Heart team.

^bTo shorten hospital stay and keep ICU beds available for patients with COVID-19.

Tableau 13 – Prise en charge des coronaropathies stables pendant la pandémie COVID-19

9.5 Insuffisance cardiaque

Les patients ayant des comorbidités cardiovasculaires sont plus à risque de développer des formes sévères du COVID-19. Une méta-analyse regroupant les données de 6 études (n= 1527 patients), 17.1% des patients hospitalisés pour COVID-19 étaient hypertendus, et 16.4% avaient des antécédents de pathologie cardiaque ou neurovasculaire. Ces patients avaient respectivement un risque multiplié par 2 et 3 de développer une forme sévère de COVID-19.¹³²

9.5.1 Insuffisance cardiaque aiguë (ICA)

Points clés :

- L'ICA peut compliquer l'évolution clinique du COVID-19, surtout dans ses formes sévères ;
- Les mécanismes sous-jacents de l'ICA dans le COVID-19 pourraient-êtré liés à : une ischémie (SCA de type 1 et 2), une inflammation (myocardite), au SDRA, à l'insuffisance rénale aiguë avec hypervolémie, une cardiomyopathie de stress (Tako-tsubo), un trouble du rythme (tachyarythmie).
- La pneumopathie à COVID-19 peut entraîner une aggravation du statut hémodynamique par hypoxémie, déshydratation et/ou hypoperfusion ;
- La présentation clinique, les antécédents cardiovasculaires et l'imagerie thoracique (cardiomégalie, épanchements pleuraux bilatéraux), sont importants dans le diagnostic ;
- L'élévation du BNP/NTproBNP suggère également une ICA dans le cadre du COVID-19. L'utilisation prudente de l'échocardiographie au lit du patient pourrait être utile, en limitant le risque de contamination du personnel et du matériel ;
- La même stratégie thérapeutique est utilisée en cas d'ICA chez les patients atteints ou non de COVID-19. Les données sur l'ICA dans le COVID-19 sont très limitées. Dans une étude, 23% des patients hospitalisés pour COVID-19 développaient une insuffisance cardiaque, et la prévalence de l'ICA était plus élevée chez les patients qui mourraient (52% vs 12%, $p < 0.0001$)²³

Parmi 21 patients admis en soins intensifs ou réanimation pour une forme sévère de COVID19, 7 (33.3%) ont développé une cardiopathie dilatée, définie par une diminution de la fonction systolique du VG, des signes cliniques de choc cardiogénique, une élévation des CPK, des troponines ou une hypoxémie, sans antécédent de d'insuffisance cardiaque à FE altérée.⁷⁰ Une analyse des causes de mortalité chez les patients COVID-19 (150 hospitalisés/68 décès) a montré que la cause du décès était d'origine cardiaque (dommages myocardiques ou insuffisance cardiaque) dans 7 % des cas, et que 33% des décès étaient dus à une cause mixte d'insuffisance respiratoire et d'atteinte cardiaque.⁴⁷

Il y a plusieurs mécanismes d'ICA, parfois intriqués, dans le COVID-19 :

1. Souffrance myocardique aiguë, définie par une élévation du taux de hs-cTn I > 99ème percentile ou nouvelles anomalies ECG ou échocardiographiques, chez 8% des patients.¹³² L'origine peut-êtré ischémique (ischémie ou infarctus du myocarde), inflammatoire (myocardite). Chez les patients avec une forme sévère de COVID19, leur prévalence atteint 22.2 à 31% des patients.^{5, 23, 46} Une méta-analyse de 4 études (n=341 patients) suggère que les patients présentant une forme sévère ont un taux de troponine plus élevé à l'admission (différence moyenne standardisée de 25.6 ng/L), comparé aux patients avec une forme non sévère.⁷³ De plus, le taux de troponine restait élevé tout au long de l'hospitalisation chez les patients décédés, et augmentaient au cours de la dégradation clinique.²³ Les patients COVID-19 préalablement insuffisants cardiaques étaient plus à risque de développer une souffrance myocardique (14.6% vs 1.5%).¹⁵ La souffrance myocardique était aussi associée à une augmentation des taux de NT-pro-BNP (médiane 1689 pg/mL).¹⁵
2. Le SDRA, l'hypoxémie, l'insuffisance rénale aiguë, l'hypovolémie, la cardiopathie induite par le stress (Tako-tsubo) et la profonde activation inflammatoire systémique (orage

cytokinique), qui caractérisent la défaillance multiviscérale et la sévérité de l'atteinte à COVID-19, pourraient aussi contribuer au développement d'ICA, ou à la décompensation d'une insuffisance cardiaque chronique.

3. Les troubles du rythmes soutenus et/ou répétitifs peuvent aussi contribuer à la dégradation de la fonction cardiaque. Ils ont été décrits chez 16.7% de l'ensemble des patients hospitalisés pour COVID-19, et chez 44.4% des patients avec une forme sévère nécessitant une hospitalisation en soins intensifs.⁵

9.5.2 Myocardite

Points clés :

- Une expérience clinique limitée indique que l'infection par le SARS-Cov-2 pourrait entraîner des cas de myocardites fulminantes.
- Une myocardite devrait-être recherchée chez des patients COVID-19 présentant des douleurs thoraciques, anomalies du segment ST, troubles du rythme cardiaques et une instabilité hémodynamique. Une dilatation du VG, une hypokinésie, une élévation des taux de troponine et BNP/NT-proBNP, non expliqués par une coronaropathie peuvent-être présents.
- Une myocardite devrait être suspectée en cas d'ICA ou choc cardiogénique chez des patients sans antécédents cardiovasculaires préalables.
- Le coroscaner devrait-être l'examen de première intention pour éliminer une coronaropathie obstructive.
- L'IRM cardiaque, si elle est disponible, pourrait-être utilisée pour étayer le diagnostic.
- La réalisation de biopsies myocardiques n'est pas recommandée chez les patients COVID-19 suspects de myocardite.
- Il n'y a pas de recommandations claires concernant le traitement des myocardites associées au SARS-CoV-2.

L'incidence, les mécanismes physiopathologiques et les facteurs de risques de la myocardite liée au SARS-CoV-2 sont mal connus. Récemment, il a été retrouvé une charge virale élevée chez 4 patients COVID19 qui ont développé une forme fulminante de myocardite.²² Le cas d'un homme de 38 ans a été publié. Il se présentait avec une douleur thoracique, une hypotension, une pneumopathie bilatérale avec épanchements pleuraux, une élévation du segment ST et des coronaires angiographiquement saines. L'échocardiographie montrait une altération de la FEVG et un épanchement péricardique de 2 mm. Les taux de troponine I et de BNP étaient élevés. Le patient a évolué favorable après avoir été traité par corticoïdes IV à hautes doses et immunoglobulines, en association avec d'autres mesures thérapeutiques.⁸⁷

9.5.3 Insuffisance cardiaque chronique (ICC)

Points-clés :

- Le risque d'infection à COVID-19 pourrait-être plus élevé chez les patients ICC, du fait de leur âge avancé et de leurs comorbidités ;
- Chez les patients ICC suspects de COVID-19, un examen clinique, une prise de température, un ECG (troubles du rythme, ischémie myocardique, myocardite), une radiographie thoracique (cardiomégalie, pneumonie à COVID-19) et un bilan biologique (VS, fibrinogène, CRP, lymphopénie) peuvent aider au diagnostic ;
- L'échocardiographie et le scanner thoracique peuvent être utilisés en deuxième intention, tout en limitant le risque de contamination des professionnels de santé et du matériel ;
- Les patients ayant une ICC doivent respecter de façon stricte les mesures de protection individuelle,
- Les patients ICC ambulatoires stables devraient annuler leurs consultations hospitalières ;
- Les traitements de l'insuffisance cardiaque (béta-bloquants, IEC, ARA2 ou sacubitril/valsartan et anti-aldostérone) devraient être poursuivis chez les patients ICC, quel que soit leur statut COVID-19 ;
- La télémédecine devrait être privilégiée à chaque fois que possible, pour des conseils médicaux et le suivi des patients ICC stables.

----- 9.5.3.1 Prévention de l'infection par SARS-CoV-2

Pendant l'épidémie de COVID-19, il faut conseiller aux patients ICC un respect strict des mesures de protection individuelle, afin de limiter le risque de transmission du virus (isolement, distanciation sociale, lavage des mains fréquent, utilisation du gel hydro-alcoolique et port du masque en public). Il faut éviter les venues hospitalières des patients ICC stables.

----- 9.5.3.2 Outils diagnostiques

Les examens de routines, l'ECG (arythmies, ischémie myocardique, myocardite) et la radiographie thoracique (cardiomégalie, pneumopathie liée au COVID-19) sont les examens de première intention. Du fait de la faible sensibilité de la radiographie thoracique pour détecter la pneumopathie à COVID-19, les patients ayant une forte suspicion clinique (tachypnée, hypoxémie) avec des résultats radiographiques non discriminants, devraient avoir un scanner thoracique.¹³³ L'élévation de la vitesse de sédimentation (VS), du fibrinogène, de la CRP et la lymphopénie, peuvent suggérer une pneumopathie à COVID-19. L'échocardiographie a une place importante, non seulement pour évaluer une dysfonction ventriculaire gauche pré-existante, mais aussi pour rechercher une atteinte myocardique chez les patients porteurs de SARS-CoV-2.¹³⁴ Pendant tous ces examens, une attention particulière doit-être portée à la limitation de la transmission du virus (mesures de protection individuelle, désinfection du matériel).

----- 9.5.3.3 Traitement de l'ICC - Inhibiteurs du SRAA

Le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs ACE2 pour entrer dans la cellule et certaines données indiquent une up-régulation des récepteurs à l'ACE2 chez les patients sous IEC et ARA2, leur conférant de façon hypothétique une plus grande susceptibilité au COVID19.¹³⁵ A l'inverse, une série de cas de 12 patients présentant un SDRA associé au COVID-19 a montré que les taux plasmatiques d'angiotensine II étaient plus élevés, et associés à la charge virale et à la sévérité des lésions pulmonaires.²² Ceci suggère que le traitement par ARA2 pourrait avoir un effet bénéfique en limitant les lésions pulmonaires associées aux taux élevés d'Angiotensine II. Des études complémentaires sont nécessaires afin de résoudre les controverses sur le rôle des inhibiteurs du SRAA dans le COVID19.

Actuellement, il n'y a pas de signal montrant une association entre le traitement par inhibiteurs du SRAA et une susceptibilité au COVID-19 ou une à une forme plus grave de l'infection virale. L'arrêt de ces traitements pourrait, par contre, déstabiliser les patients ICC.¹³⁶ Les données disponibles ne permettent pas de recommander l'arrêt du traitement par inhibiteurs du SRAA dans cette population, et il convient de poursuivre le traitement habituel.¹³⁷

L'ajustement des doses de traitement est nécessaire en cas de déshydratation ou d'instabilité hémodynamique.

----- 9.5.3.4 Télémédecine et administration du traitement

Le recours à la télémédecine doit être encouragé afin de minimiser le risque de transmission du SARS-CoV-2 aux patients ICC et aux professionnels de santé. Les avis cardiologiques téléphoniques ainsi que la téléconsultation (téléphone) des patients ICC stables est à privilégier, afin d'évaluer la nécessité d'une consultation, et pour support psychologique. Les consultations présentes sont possibles en cas d'urgence. Si possible, il faut préférer la livraison à domicile des traitements de l'ICC.

9.5.4- Assistances ventriculaires gauches (AVG) et transplantation cardiaque

Points clés :

- Les patients avec une AVG sont plus à risque de COVID-19, et doivent respecter des mesures de protection préventives strictes ;
- Les patients greffés cardiaques pourraient-être plus à risque d'une forme sévère de COVID-19, et les mesures préventives de transmission virale doivent-être strictement suivies ;
- Il y a peu de données sur la présentation clinique et le pronostic des patients greffés cardiaques atteints de COVID-19. Néanmoins, les données des épidémies de SARS et MERS^{138, 139} chez les patients greffés d'organes solides suggèrent qu'ils doivent être hospitalisés, surveillés et traités de façon appropriée en cas de COVID-19.

A cause de la nature des dispositifs d'AVG, les patients ont une plus forte susceptibilité de développer le COVID-19, et les mesures de prévention doivent-être strictement appliquées. Il est conseillé de surveiller de façon rapprochée l'INR, car le COVID-19 et les traitements antiviraux

peuvent interférer avec le traitement anticoagulant. Si possible, la télésurveillance des dispositifs est préférable. Par ailleurs, les mesures habituelles des patients avec une AVG doivent-êre appliquées.

Chez les patients greffés cardiaques, la susceptibilité au COVID-19 et sa gravité ne sont pas connues. Récemment, deux cas de COVID-19, un modéré et un sévère, ont été rapportés en Chine.¹⁴⁰ Les symptômes de présentations étaient similaires aux patients non-immunodéprimés, avec : de la fièvre, un syndrome inflammatoire biologique (CRP), une lymphopénie et des opacités pulmonaires bilatérales en verre dépoli au scanner thoracique. Le patient avec la forme sévère a été traité par une suspension de son traitement immunosuppresseur et l'instauration de corticoïdes IV à forte dose, des immunoglobulines, et une antibiothérapie par fluoroquinolones, en association à d'autres mesures thérapeutiques. Les deux patients ont survécu, sans présenter de rejet de leur greffon.

D'autres données chinoises ont montré qu'une forte adhérence aux mesures de protection individuelle entraînent un faible risque de contracter le virus. 4 patients ont présenté des signes d'infection respiratoire, et 3 d'entre eux ont été testés négatifs pour le SARS-CoV-2 (1 n'a pas pu être testé).¹⁴⁰

Tous les patients infectés ont guéri sous traitement.

9.6 Cardiopathie valvulaire

Points clefs :

- Les patients porteurs d'une cardiopathie valvulaire (en particulier ceux ayant une dysfonction ventriculaire droite ou gauche ou encore une hypertension pulmonaire) sont à risque de présenter une décompensation cardiaque durant la pandémie liée au COVID-19
- Une répartition coordonnée des ressources hospitalières à l'échelle régionale est nécessaire pour préserver les capacités des soins intensifs
- Le maintien des « heart team » est primordial (même si des réunions présentiels ne sont pas possibles)

Bien que la présence d'une cardiopathie valvulaire n'a pas encore été spécifiquement liée à un excès de morbi-mortalité dans les premières séries décrivant les cas de COVID-19, plus de 40% des patients admis en soins intensifs ont des antécédents de décompensation cardiaque.⁷⁰ Les cardiopathies valvulaires atteignent principalement les personnes âgées et les symptômes d'une progression de la maladie (principalement la dyspnée) peuvent ressembler à ceux d'une infection ou une infiltration pulmonaire. De plus, les cardiopathies valvulaires peuvent aggraver la progression de l'infection à COVID-19 et compliquer la prise en charge hémodynamique de la réponse inflammatoire systémique (orage cytokinique),¹⁴² du SDRA et de toute bactériémie surajoutée (observée chez plus d'un tiers des patients en soins intensifs).⁴⁶

Les interventions chirurgicales et percutanées programmées des cardiopathie valvulaires requièrent des moyens médicaux importants et plusieurs de ces procédures (voire toutes, étant donné les circonstances) peuvent sembler inappropriées en raison de la grande pression exercée sur les structures de soins intensifs en cette période de pandémie. Néanmoins, les patients présentant une valvulopathie sévère doivent rester sous surveillance téléphonique étroite et doivent être encouragés à indiquer toute progression de leur symptomatologie. La répartition des ressources

nécessaires à la prise en charge des victimes de la pandémie doit guider les décisions afin d'éviter les pénuries de lits de soins intensifs et de ventilateurs. La hiérarchisation des interventions valvulaires doit donc tenir compte de la balance bénéfice risque entre le pronostic à court terme de chaque individu et le risque pour le personnel médical et le patient de contracter une infection liée à une contamination hospitalière. Dans ce cadre, la réalisation de procédures moins invasives (en particulier l'implantation de ; sous sédation et/ou anesthésie locale) peut permettre un séjour aux soins intensifs et hospitalier moins long. La nécessité de prise de décision par des « Heart Team » demeure primordiale et l'utilisation de la télémedecine (ou d'autres moyens de communication virtuelle) est essentielle si des réunions présentiels sont difficiles (ou impossibles) à organiser durant la phase aiguë de la pandémie.

9.6.1 Prise en charge du rétrécissement aortique sévère

Points clefs :

- La priorité doit être donnée aux patients ayant présenté une syncope, de l'insuffisance cardiaque et ceux ayant des gradients élevés (ou très élevés) et/ou une dysfonction ventriculaire gauche ;
- Les procédures non urgentes doivent être reportées sur la base de critères de jugement objectifs appréciés par la « Heart Team » ;
- La réalisation préférentielle de procédures de TAVI par voie trans fémorale (si jugée appropriée par la « Heart Team ») pourrait permettre une optimisation de l'utilisation des ressources disponibles

Le pronostic des patients atteints d'un rétrécissement aortique (RAo) sévère dépend de plusieurs facteurs incluant : l'âge, la symptomatologie, la vitesse maximum de vélocité du jet/le gradient moyen,^{143,144} la FEVG, la présence d'une hypertension pulmonaire¹⁴⁵ et des biomarqueurs élevés (peptides natriurétiques ou troponines).¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ La mortalité des patients atteints d'un RAo serré symptomatique qui sont traités médicalement est élevée, atteignant 50% à un an et 70-80% à 2 ans.¹⁴⁹ Reporter de plusieurs mois un remplacement valvulaire aortique chirurgical ou un TAVI pourrait ainsi affecter le pronostic.

Dans le contexte de la pandémie, les décisions de la Heart Team doivent prendre en compte le risque individuel de chaque patient basé sur des critères de jugement objectifs qui évaluent le risque de progression de la maladie. La priorité doit être donnée aux patients ayant présenté une syncope, de l'insuffisance cardiaque (New York Heart Association (NYHA) III/IV), ceux ayant des gradients élevés ou très élevés et enfin ceux présentant une dysfonction ventriculaire gauche (Table 8). Une stratégie de surveillance rapprochée est plus appropriée pour les patients non ou pauci-symptomatiques. Le TAVI ou la valvuloplastie percutanée au ballonnet peuvent être considérés chez les patients instables hémodynamiquement (COVID-19 positif ou négatif). Néanmoins, les bénéfices potentiels d'une intervention valvulaire chez un patient présentant une affection grave (aucun cas rapporté dans la littérature pour le moment) doivent être attentivement pondérés au risque d'une intervention futile en considérant un taux de mortalité pouvant être supérieur à 60% chez les patients atteints d'une infection à COVID-19 admis aux soins intensifs.¹⁵⁰

Tous les cas doivent être discutés au sein de la Heart Team et les indications de TAVI doivent être étendus aux patients à risque intermédiaire^{151,152} et aux patients à faible risque rigoureusement

selectionnés.^{153,154} La réalisation préférentielle d'un TAVI (lorsque réalisable) peut permettre une optimisation de l'utilisation des ressources en évitant une anesthésie générale et l'intubation du patient et en réduisant la durée (ou évitant) de passage en soins intensifs permettant ainsi une sortie de l'hôpital et un rétablissement plus précoce.¹⁵⁵

9.6.2 Prise en charge de l'insuffisance mitrale

Points clefs :

- La majorité des patients atteints d'une insuffisance mitrale (IM) sont stables et une intervention chirurgicale ou par voie percutanée peut-être reportée ;
- La priorité doit être donnée au traitement des patients présentant une IM aiguë compliquant un infarctus du myocarde ou une endocardite infectieuse ou ceux atteints d'une IM primaire ou secondaire sévère symptomatique ne répondant pas au traitement médical optimal et nécessitant une hospitalisation. Le choix du type d'intervention doit être guidé par la Heart Team.

La prise en charge de l'IM est différente en fonction de l'étiologie et de la présentation clinique. L'IM chronique primaire (prolapsus et maladie de Barlow) est habituellement stable et bien tolérée. En revanche, l'IM secondaire est une entité plus polymorphe et regroupe à la fois des patients stables sous traitement médical optimal (incluant l'association Sacubitril/Valsartan et la resynchronisation ventriculaire lorsqu'elle est indiquée),¹⁵⁶ et d'autres patients pouvant présenter des épisodes d'insuffisance cardiaque réfractaires au traitement médical plus particulièrement dans un contexte d'infection aiguë.¹⁵⁷

Dans le contexte de pandémie au COVID-19, la priorité devrait être donnée au traitement des patients présentant une IM primaire aiguë compliquant un infarctus du myocarde ou une endocardite infectieuse et ceux avec une IM sévère secondaire qui reste symptomatique malgré un traitement médical optimal et dont l'hospitalisation semble nécessaire. Tous les autres patients devraient être traités médicalement.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹

Le traitement de l'insuffisance mitrale par un dispositif percutané avec un clip peut être considéré chez les patients présentant une anatomie favorable à très haut risque chirurgical ou contre indiqués à la chirurgie et atteints d'une IM aiguë (en excluant les endocardites) ou chez des patients très sélectionnés présentant une insuffisance cardiaque réfractaire malgré un traitement médical optimal et atteint d'une IM primaire ou secondaire. En dépit d'un faible risque de complications nécessitant une admission en soins intensifs,¹⁶⁰ la procédure nécessite une anesthésie générale (contrairement au TAVI), un guidage échographique prolongé pouvant donc entraîner une exposition des cardiologues interventionnels et des anesthésistes au SARS-CoV-2. L'utilisation de méthodes d'assistances circulatoires temporaires (ballon de contre pulsion intra-aortique ou Impella) doivent être réservés aux patients avec un bon espoir de récupération dans le contexte de ressources en soin intensif limitées.

9.7. Hypertension artérielle

Points clés

- L'absence d'ajustement sur l'âge pourrait biaiser l'association entre l'hypertension Artérielle et le risque de complications ou de décès dans le cadre d'une infection à SARS-COV-2. Il n'existe actuellement aucune preuve suggérant que l'HTA soit un facteur de risque indépendant ;
- Il n'existe pas non plus de preuve démontrant qu'un traitement préalable par IEC ou ARA2 augmenterait le risque d'infection par le COVID-19, ou le risque de développer des complications ;
- La prise en charge de l'hypertension artérielle doit suivre les recommandations existantes, notamment celles de l'ESH-ESC 2018. Aucune modification de traitement n'est nécessaire pendant la pandémie de COVID-19 ;
- Les patients hypertendus confinés ne devraient pas se rendre à l'hôpital pour des visites de routine pendant cette pandémie. Ils peuvent bénéficier d'une surveillance de la pression artérielle à domicile, avec des consultations par vidéoconférence ou par téléphone si besoin.
- Les patients hypertendus peuvent présenter un risque accru d'arythmie en raison d'une maladie cardiaque sous-jacente ou de la fréquence élevée d'hypokaliémie signalée chez les patients atteints d'une infection grave par COVID-19 ;
- Il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement antihypertenseur chez les patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19, notamment en cas d'hypotension ou d'insuffisance rénale aiguë ;
- Chez les patients hypertendus connus nécessitant une ventilation invasive, le traitement antihypertenseur parentéral n'est indiqué qu'en cas d'hypertension sévère et persistante.

Figure 15 Hypertension management in the COVID-19 context

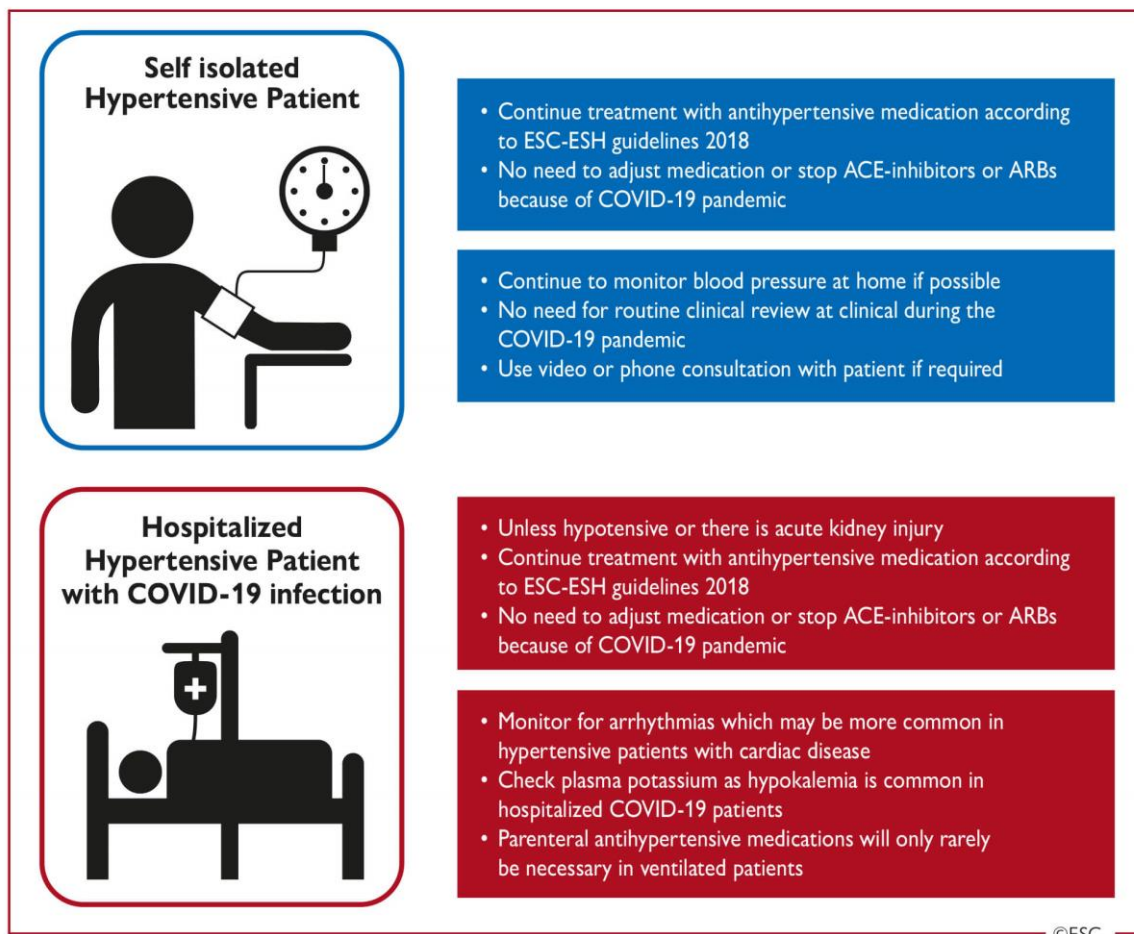


Figure 15 – Prise en charge de l'hypertension artérielle dans le contexte du COVID-19

9.7.1. Hypertension artérielle (HTA) et COVID-19

Les premières données en provenance de Chine indiquaient que l'HTA était l'une des comorbidités les plus fréquemment associées (20 à 30 % des cas) à la nécessité d'une assistance respiratoire lors d'une infection par le COVID-19. Cette association n'est pas ajustée sur l'âge, ce qui constitue un biais important. L'âge est le facteur de risque le plus important de complications graves et de décès dus au COVID-19, et l'incidence de l'HTA augmente avec l'âge (environ 50 % des personnes de plus de 60 ans sont hypertendues).

Il n'existe actuellement aucune preuve suggérant que l'hypertension artérielle en soi soit un facteur de risque indépendant de complications graves ou de décès dans un contexte de COVID-19.

9.7.2. Traitement antihypertenseur par IEC ou ARA2

La prise en charge thérapeutique de l'HTA proposée dans les dernières recommandations ESC-ESH 2018 est basée sur le blocage du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) par les IEC ou les

ARA2.¹⁶² Le traitement recommandé pour la plupart des patients associe un IEC ou ARA2 avec un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique.¹⁶²

L'hypothèse que les patients sous IEC ou ARA2 présenteraient un risque majoré d'infection par le COVID, et/ou de développer une forme grave, a été proposée.^{10,34,163} Ces inquiétudes proviennent des observations selon lesquelles la pénétration cellulaire du SARS-COV-2 se ferait via l'enzyme ACE2, exprimée à la surface des cellules alvéolaires pulmonaires.^{28,30,164} Certaines études animales, pas toutes, ont rapporté une augmentation des niveaux d'ACE2, principalement dans les tissus cardiaques, sous IEC ou ARA2. Il est important de noter qu'aucune étude n'a retrouvé les mêmes résultats chez l'homme, et qu'aucune étude n'a montré que les bloqueurs du SRAA augmentaient les niveaux d'ACE2 dans les poumons, ou encore que le niveau d'ACE2 pulmonaire était lié au taux d'infection par le COVID-19. Enfin, aucune étude n'a démontré un lien indépendant entre l'utilisation de bloqueurs du SRAA et le développement de complications graves, après ajustement sur l'âge et les autres comorbidités.

En revanche, les études menées sur des modèles animaux d'infection par la grippe ou d'autres coronavirus ont suggéré que l'ACE2 est importante pour protéger les poumons contre les lésions graves, et que les bloqueurs du SRAA sont également protecteurs contre les lésions pulmonaires graves dues à ces virus.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Des études utilisant les IEC, ARA2 ou de l'ACE2 recombinante pour prévenir la décompensation respiratoire chez les patients infectés par COVID-19 ont été suggérées, prévues ou sont en cours.^{170,171}

Il n'existe donc actuellement aucune preuve suggérant que le traitement par IEC ou ARA2 devrait être suspendues en raison de la pandémie actuelle. Le traitement de l'hypertension, lorsqu'il est indiqué, doit continuer à suivre les recommandations actuelles de l'ESC-ESH 2018.¹⁷²

9.7.3. Prise en charge de l'HTA chez le patient confiné à domicile

La plupart des patients souffrant d'hypertension artérielle ne nécessitent pas de suivi rapproché. Afin de réduire la transmission du virus, la majorité d'entre eux sont confinés à domicile et ne pourront se rendre aux consultations prévues. Dans la mesure du possible, les patients doivent surveiller leur pression artérielle aussi souvent qu'ils le feraient habituellement, en utilisant un tensiomètre validé à domicile (automesure tensionnelle).¹⁶²

Les téléconsultations en vidéoconférence ou par téléphone peuvent faciliter les suivis urgents jusqu'à la reprise d'une activité normale.

9.7.4. Prise en charge de l'Hypertension artérielle chez un patient hospitalisé atteint du COVID

Les patients qui seront hospitalisés pour le COVID auront certainement une forme plus grave, voire la nécessité d'une assistance respiratoire. Ils seront probablement plus âgés, avec plus de comorbidités telles que l'hypertension, le diabète et les maladies rénales chroniques.

De manière générale, les patients hypertendus peuvent avoir développé une hypertrophie ventriculaire gauche ou une cardiopathie hypertensive et sont plus à risque de développer une arythmie, en particulier s'ils sont hypoxiques¹⁷³ dans le contexte d'une virose respiratoire. La kaliémie

doit être particulièrement surveillée. La survenue fréquente d'hypokaliémies,¹⁷⁴ pouvant favoriser l'apparition d'arythmies, a été constatée pour la première fois lors de l'infection par le coronavirus du SRAS, et les premières données suggèrent qu'elle est également importante chez les patients hospitalisés infectés par le COVID-19.¹⁷⁵

Si les patients présentent une forme grave et deviennent hypotendus, ou développent une insuffisance rénale aigüe, il sera nécessaire d'interrompre le traitement antihypertenseur. À l'inverse, les antihypertenseurs parentéraux sont rarement mais parfois utiles pour les patients hypertendus sous ventilation mécanique, qui présentent une élévation persistante et significative (> 160/100 mmHg) de leur pression artérielle après l'arrêt de leur traitement habituel. L'objectif dans ces situations aiguës est de maintenir la pression artérielle en dessous de 160/100 mmHg, non de viser un contrôle optimal de la pression artérielle.

9.8. Embolie pulmonaire aiguë – Prévention et diagnostic

Points clés

- Envisager une anticoagulation à dose préventive chez tous les patients admis pour une infection à COVID-19 ;
- Savoir évoquer le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) aiguë chez les patients COVID-19+ devant tout détresse respiratoire d'aggravation brutale, l'apparition d'une tachycardie sans cause évidente, une baisse de la pression artérielle sans cause évidente, une hypovolémie ou une septicémie, l'apparition de signes ECG évoquant une EP ou en cas de signes de thrombose veineuse profonde ;
- Lorsque l'EP aiguë est confirmée, le traitement doit être guidé par la stratification du risque conformément aux directives actuelles de l'ESC ;
- Les anticoagulants oraux (AOD) peuvent avoir des interactions avec certains des médicaments en cours d'évaluation pour le traitement du COVID-19, comme par exemple l'association lopinavir/ritonavir. Dans de tels cas, les AOD doivent être évités. Aucune interaction majeure n'a été signalée entre les médicaments en cours d'évaluation pour le traitement du COVID-19 et l'anticoagulation par héparines.

Bien qu'aucune preuve solide ne soit disponible à ce jour, un certain nombre de rapports de cas suggèrent que l'incidence de l'EP chez les patients infectés par le COVID-19 peut être élevée.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ En tenant compte de ces données, ainsi que des facteurs de risque thromboembolique présents (inflammation systémique associée au COVID-19, activation de la coagulation, hypoxémie et immobilisation), une anticoagulation à dose préventive doit être envisagée pour tous les patients admis à l'hôpital pour une infection à COVID-19.

Les patients infectés par le COVID-19 présentent souvent des symptômes respiratoires qui peuvent être associés à une douleur thoracique et une hémoptysie.⁶¹ Ces symptômes se chevauchent

largement avec la présentation clinique d'une EP aiguë.¹⁷⁹ Il est donc important de savoir évoquer le diagnostic d'EP aiguë chez les patients COVID-19+ devant toute détresse respiratoire d'aggravation brutale, l'apparition d'une tachycardie sans cause évidente, une baisse de la pression artérielle sans cause évidente, une hypovolémie ou une septicémie, l'apparition de signes ECG évoquant une EP ou en cas de signes de thrombose veineuse profonde. Il est recommandé de prescrire la réalisation d'examen complémentaires pour faire le diagnostic d'EP que lorsqu'elle est cliniquement suspectée, bien qu'il soit recommandé de maintenir un seuil de suspicion bas. La spécificité du dosage des D-dimères peut être plus faible chez les patients atteints de COVID-19 par rapport à d'autres contextes cliniques. Malgré cela, il est toujours conseillé de suivre les algorithmes de diagnostic en commençant par la probabilité de pré-test et le test du D-dimère.¹⁰³⁻¹⁰⁵ Cela peut aider à rationaliser le déploiement des ressources et du personnel pour le transport d'un patient au service de radiologie avec toutes les précautions d'isolement associées. Dans le scénario clinique d'un patient atteint de COVID-19, qui vient de subir un scanner thoracique, pour lequel les résultats ne peuvent expliquer la gravité de l'insuffisance respiratoire, un angioscanner thoracique avec recherche d'une EP peut [ou devrait] être envisagée avant de quitter le service de radiologie.

Lorsque l'EP aiguë est confirmée, le traitement doit être guidé par une stratification du risque conformément aux directives actuelles de l'ESC.¹⁰² Les patients en état de choc doivent recevoir un traitement de reperfusion immédiat. Les patients hémodynamiquement stables peuvent être traités avec de l'héparine non fractionnée (HNF), de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou un AOD, selon la possibilité de traitement par voie orale, la fonction rénale et les autres contre-indications habituelles. Lors du choix thérapeutique du mode d'anticoagulation et de la voie d'administration à l'hôpital, la possibilité d'une aggravation de l'état cardiorespiratoire brutale liée au COVID-19 doit être prise en compte. Il convient de noter que certains médicaments en cours d'évaluation pour le traitement du COVID-19 peuvent avoir des interactions médicamenteuses avec les AOD. Cela peut notamment être le cas de l'association lopinavir/ritonavir via l'inhibition du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et/ou de la glycoprotéine P (P-gp). Dans de tels cas, le risque de saignement peut être élevé et les AOD doivent être évités. La chloroquine, un médicament ayant une longue demi-vie d'environ 2 semaines, a été associée à un léger effet inhibiteur sur la P-gp, qui peut abaisser les taux plasmatiques des AOD lorsqu'elle est combinée; la pertinence clinique de cette interaction est inconnue. Les antagonistes de la vitamine K (AVK) ne doivent être envisagés que dans des circonstances particulières telles que la présence de valves prothétiques mécaniques ou le syndrome des antiphospholipides, afin d'éviter la nécessité d'une surveillance étroite qui peut contribuer à la propagation du virus.¹⁰²

9.9. Arythmies

Points clés

- La télécardiologie doit être utilisée autant que possible pour la surveillance et le suivi des patients porteurs d'un dispositif cardiaque implantable ;
- Les ablations programmées et les implantations de dispositifs cardiaques doivent être reportées. Les interventions urgentes ne doivent être effectuées que dans des cas exceptionnels, après avoir étudié toutes les options pharmacologiques possibles ;
- Chez les patients hospitalisés ayant une FA / flutter atrial sans instabilité hémodynamique, l'arrêt des médicaments anti-arythmiques (AA) et l'initiation d'un traitement de contrôle de la fréquence cardiaque est une option thérapeutique raisonnable pour permettre l'utilisation sans danger de l'hydroxychloroquine et/ou l'azithromycine comme traitement anti-viral ;
- Avant administration, les interactions médicamenteuses entre les antiviraux, les antiarythmiques et les anticoagulants doivent être prises en compte ;
- Chez les patients sévèrement atteints ayant une instabilité hémodynamique due à des TV/FV, ou FA/Flutter atrial récidivants, l'Amiodarone Intraveineux (IV) est le traitement anti arythmique de choix. Cependant, son association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine doit être de préférence évitée ;
- Une attention particulière doit être portée à la prévention de la torsade de pointe (TdP) et des TV en cas d'infection à COVID-19 et d'administration d'antiviraux allongeant l'intervalle QT (hydroxychloroquine et azithromycine), en association avec des AAD, en cas de troubles électrolytiques, d'insuffisance rénale et/ou de bradycardie ;
- Le traitement des torsades de pointe consiste à arrêter tous les médicaments allongeant l'intervalle QT, d'avoir un objectif de $K^+ > 4,5$ mEq / L, de supplémenter en magnésium IV et accélérer la fréquence cardiaque (en arrêtant les médicaments bradycardisants, et, si nécessaire, en utilisant de l'Isoproterenol IV ou une stimulation cardiaque temporaire) ;
- La réalisation d'une échographie cardiaque doit être envisagée chez les patients présentant des nouvelles arythmies ventriculaires graves non liées à un allongement de l'intervalle QT, pour évaluer la fonction ventriculaire et l'atteinte myocardique ;
- Après guérison de l'infection au COVID-19, en cas de FA/flutter atrial, le choix thérapeutique entre une stratégie de contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque doit être réévalué, et l'anticoagulation efficace au long court doit être poursuivie en fonction du score CHA2DS2-VASc. La nécessité d'une stimulation permanente en cas de bradycardie, d'une ablation par cathéter, d'un défibrillateur cardiaque implantable en prévention secondaire ou d'un défibrillateur portable en cas de trouble du rythme ventriculaire doit être réévaluée.

Très peu de données sont disponibles sur la gestion des antiarythmiques chez les patients COVID-19. En conséquence, ce texte est un consensus basé sur des preuves limitées. Il sera mis à jour en cas de nouvelles informations disponibles.

Les principes généraux de la prise en charge des patients ayant un trouble du rythme cardiaque ou un dispositif cardiaque implantable pendant la pandémie de COVID-19 sont de:

- Préserver les ressources du système de soin pour permettre un traitement approprié de tous les patients infectés par le COVID-19 ;

- Réduire le risque d'infection nosocomiale des patients non infectés et du personnel soignant ;
- Continuer à assurer en toute sécurité des soins d'urgence de qualité, pour les patients présentant un trouble du rythme cardiaque menaçant le pronostic vital, et pour les patients porteurs de dispositifs cardiaques implantables.

Plusieurs organisations et sociétés nationales dont la Heart Rhythm Society, le National Health Service (Royaume-Uni) et la Cardiac Society of Australia and New Zealand, ont émis des recommandations locales similaires pour atteindre ces objectifs et guider la prise en charge des patients atteints de troubles du rythme cardiaque ou porteurs de dispositif cardiaque implantable pendant la pandémie de COVID-19. ¹⁸⁰⁻¹⁸² Ci-dessous, nous passons en revue les éléments relatifs à la surveillance et au suivi des dispositifs cardiaques implantables, aux interventions d'électrophysiologie programmées non urgentes et urgentes, et aux options thérapeutiques des troubles du rythme cardiaque pendant la pandémie de COVID-19.

9.9.1. Surveillance et suivi des patients ayant un dispositif cardiaque implantable

- La télécardiologie doit être utilisée autant que possible pour remplacer les consultations programmées de contrôle des stimulateurs cardiaques à l'hôpital, dans les cliniques et dans les cabinets. Les consultations présentielles au cabinet devraient être remplacées par des consultations à distance, par téléphone ou par internet, par le médecin traitant en utilisant les informations fournies par le suivi à distance des stimulateurs cardiaques :
 - Pour les patients déjà suivis en télécardiologie, le report du contrôle présentiel du dispositif est en général possible. Cela peut avoir un impact psychologique, les patients pouvant sentir qu'un report de leur contrôle habituel peut nuire au bon fonctionnement de leur appareil. Il est donc important de les rassurer lorsqu'ils sont appelés pour le report de la consultation.
 - Pour les patients non suivis en télécardiologie, l'activation nécessite en général une consultation présenteielle pour réaliser les étapes de la programmation, de l'enregistrement et pour obtenir le consentement du patient. Cela expose le patient à un risque d'infection, et peut être chronophage pour l'hôpital, dont les ressources médicales peuvent déjà être limitées. Cependant, la mise en place de la télécardiologie sans que le patient n'ait besoin de venir à l'hôpital ou au cabinet, peut être possible pour les stimulateurs de chez Boston Scientific et Abbott (PM et DAI), car la télécardiologie est active par défaut sur ces dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA). Pour les autres appareils (comme tous les DMIA de chez Medtronic et Biotronik), l'activation de la télécardiologie nécessite la programmation du dispositif lors d'une consultation présenteielle, sauf si cela a été fait au moment de l'implantation, comme certains pays et certains centres ont l'habitude de faire. Lorsque le DMIA est programmé, pour toutes les marques, le patient n'a qu'à brancher le boîtier émetteur à la maison, qui s'active alors automatiquement (Biotronik; Abbott), après une seule pression sur un bouton (Boston Scientific), ou après une série de manoeuvres (Medtronic) qui peuvent être guidées par téléphone. Les fabricants soulignent les restrictions imposées par la réglementation sur la confidentialité des données (comme le General Data Protection Regulation) les empêchant d'envoyer directement les émetteurs au domicile des patients ; les fabricants devraient fournir les appareils aux hôpitaux qui devront ensuite les envoyer aux patients ;

- La télécardiologie peut nécessiter une réorganisation de l'hôpital, ce qui peut empêcher une transition à grande échelle d'une prise en charge du patient en externe vers un modèle basé sur la télémétrie, pendant cette période mouvementée de COVID-19 au cours de laquelle la gestion hospitalière est déjà sous tension ;
- Les patients pour lesquels le contrôle présentiel du stimulateur cardiaque doit être reporté peuvent également être rassurés sur le fait qu'une anomalie importante du dispositif sera signalée par une sonnerie audible. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter le centre où ils sont suivis s'ils entendent une sonnerie provenant de leur dispositif ;
- Les patients sans nouveaux symptômes ou alertes doivent être reprogrammés pour le suivi de leur stimulateur après la pandémie ;
- Un contrôle urgent de l'appareil en hospitalisation ou en ambulatoire peut être nécessaire pour les patients ayant une suspicion de nouvelle dysfonction sévère de sonde ; en cas d'usure de la batterie, en particulier chez les patients dépendants ; en cas de détection de trouble du rythme sévère; en cas de traitement appropriée ou inappropriée par le DAI si cela ne peut pas être complètement géré en télécardiologie;
- Avant leur admission, tous les patients devraient être dépistés pour rechercher des symptômes d'infection au COVID -19 ou un contact avec un cas confirmé :
 - o chez les patients n'ayant pas d'infection ou de suspicion d'infection au COVID-19 :
 - Utiliser de préférence une communication sans fil pour le contrôle, réduire le contact direct, tout en maintenant une distance de sécurité et en utilisant un équipement de protection du personnel approprié ;
 - Le contrôle du stimulateur doit être effectué dans une zone distincte désignée, non contaminée (voir section 5);
 - o Chez les patients ayant une infection COVID-19 suspectée ou confirmée:
 - Il est recommandé d'utiliser un protocole local hospitalier pour l'utilisation d'un ensemble de programmeurs uniques dédiés, stockés dans une zone désignée, de réaliser un nettoyage avant et après utilisation, d'utiliser une protection à usage unique pour le stylet, et d'un équipement de protection pour le personnel approprié (Section 5). L'interrogation de l'appareil doit de préférence utiliser la communication sans fil, pour éviter tout contact direct.

9.9.2. Concernant les procédures d'électrophysiologie et l'implantation des dispositifs cardiaques

La classification des interventions d'électrophysiologie (EP) dans le contexte d'infection au COVID-19 est décrite dans le tableau 14. En résumé, toutes les procédures d'ablation programmée et d'implantation de stimulateurs cardiaques doivent être repoussées, et les antiarythmiques doivent être réévalués et majorés si besoin, pour permettre le contrôle des récurrences de troubles du rythme symptomatiques au cours de la période de pandémie de COVID-19.

Les procédures d'électrophysiologie urgentes chez les patients sans infection suspectée ou confirmée au COVID-19 doivent être effectuées dans une zone désignée non contaminée du laboratoire de cathétérisme cardiaque, en limitant le contact direct avec le personnel soignant et en utilisant un équipement approprié pour le personnel (section 5) pendant l'intervention. Pour les patients ayant une infection au COVID-19 suspectée ou confirmée, la procédure doit être effectuée dans une zone désignée du laboratoire de cathétérisme cardiaque, tout en limitant le contact direct avec le personnel soignant et en utilisant un équipement approprié pour le personnel (section 5) pendant la procédure. Si une intubation est nécessaire, elle doit être effectuée en dehors du laboratoire EP pour éviter la contamination.

L'hospitalisation et la réalisation d'examen complémentaires (ECG, échographie cardiaque) doit être réduite au minimum, et effectuée après réévaluation de leur nécessité.

Table 14 Categorization of electrophysiological procedures in the context of COVID-19

	URGENT PROCEDURES (perform within days)	SEMI-URGENT PROCEDURES (perform within weeks, < 3 months)	NON-URGENT/ELECTIVE PROCEDURES (can be postponed for ≥ 3 months)	PERSONAL PROTECTION LEVEL
CATHETER ABLATION	<ul style="list-style-type: none"> • VT/VF ablation for electrical storm • AF or A flutter ablation for AF/A flutter causing tachycardiomyopathy or syncope • WPW syndrome with fast preexcited AF and or syncope and/or cardiac arrest 	<ul style="list-style-type: none"> • VT ablation for medically refractory recurrent VT • AF/A flutter ablation for medically refractory AF/A flutter with repeated ER visits • Medically refractory SVT with repeated ER visits 	<ul style="list-style-type: none"> • PVC ablation • PSVT ablation • AF/A flutter ablation • EP testing 	Level II/III protection
CARDIAC IMPLANTABLE ELECTRONIC DEVICE (CIED)	<ul style="list-style-type: none"> • Urgent PM implantation for symptomatic high-degree AV block or sinus node dysfunction with long asystolic pauses • Urgent secondary prevention ICD implantation for cardiac arrest or VT • ICD/PM battery replacement for imminent or actual EOL in PM dependent patients • Lead revision for symptomatic malfunction • Lead extraction for infection 	<ul style="list-style-type: none"> • ICD/PM battery replacement for ERI • Primary prevention ICD in very-high risk of lifethreatening ventricular arrhythmias 	<ul style="list-style-type: none"> • Primary prevention ICD • CRT implantation • CIED upgrade • Lead extraction in patient without infection • Lead revision for asymptomatic malfunction 	Level II/III protection
CARDIOVERSION/ OTHER EP PROCEDURES	<ul style="list-style-type: none"> • Highly symptomatic medically refractory new onset of AF/ A flutter 	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatic medically refractory AF/ A flutter 	<ul style="list-style-type: none"> • LAA closure • ILR implantation • Tilt table testing • Ambulatory rhythm monitoring 	Level II/III protection

Tableau 14 – Quelles procédures d'électrophysiologie prioriser dans le contexte du COVID-19

9.9.3. Prise en charge des troubles du rythme cardiaque chez les patients infectés par le COVID-19

L'incidence et le type de trouble du rythme pouvant être liés à l'infection au COVID-19 ne sont pas encore connus. Dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 138 patients hospitalisés pour une infection pulmonaire au COVID-19 à Wuhan, en Chine, des troubles du rythme sont apparus chez 23 patients (16,7%) et des lésions myocardiques chez 10 (7,2%) patients (définis par une augmentation de la troponine ou une nouvelle anomalie sur l'ECG ou l'échographie cardiaque). Les troubles du rythme cardiaque étaient considérés comme une complication grave et survenaient plus souvent chez les patients transférés en réanimation par rapport aux patients pris en charge en hospitalisation conventionnelle (16 [44%] des 36 patients versus 7 [6,9%] des 102 patients respectivement, $p < 0,001$).⁵ Cependant, le type et la durée des arythmies n'étaient pas précisés dans cette étude.

D'une manière générale, le traitement en aigu des troubles du rythme cardiaque chez les patients infectés par le COVID-19 ne doit pas être très différent de la prise en charge des patients non infectés, et doit être en accord avec les recommandations de l'ESC, de l'EHRA et autres recommandations actuelles.^{183, 184,185,185-188.189}

----- 9.9.3.1. Tachyarythmies

9.9.3.1.1. Tachycardies supraventriculaires

Il n'y a pas de données spécifiques sur l'incidence des tachycardies supraventriculaires paroxystiques autres que la FA/Flutter atrial (TSSV) au cours de l'infection au COVID-19. En théorie, une aggravation ou l'apparition d'une nouvelle TSSV peut survenir chez les patients infectés par le COVID-19. Les particularités de la prise en charge de ces arythmies au cours de la pandémie au COVID-19 sont l'impossibilité temporaire de recourir à une ablation par cathéter pour leur traitement définitif, le risque d'infection nosocomiale en cas de consultations répétées aux urgences, et le risque d'interaction médicamenteuse des anti arythmiques (voir section 10).

- L'adénosine IV peut probablement être utilisée sans danger en aigüe pour l'arrêt de ces troubles du rythme, mais il manque des données pour le confirmer ;
- Le traitement de fond par bêta-bloquants (ou par inhibiteurs des canaux calciques en cas de contre-indication) doit être initié à faible dose. L'interaction médicamenteuse avec les antiviraux doit être prise en compte, ainsi que la nécessité d'éviter la bradycardie qui expose à un risque d'allongement excessif de l'intervalle QT (voir section 10) ;
- Après la pandémie de COVID-19, l'indication de l'ablation par cathéter doit être réévaluée.

9.9.3.1.2. Fibrillation atriale et Flutter

Il n'y a pas de données spécifiques concernant la survenue de fibrillation atriale lors de l'infection au COVID-19. Il est probable que la FA, qu'elle soit nouvelle ou qu'il s'agisse d'une récurrence, soit déclenchée par cette infection (fièvre, hypoxie, tonus adrénergique). Chez les patients ayant une pneumonie sévère avec un sepsis et un SDRA, l'incidence de la FA au cours de l'hospitalisation est connue pour être élevée. Il a été rapporté que 23 à 33% des patients sévèrement atteints avec un sepsis et un SDRA ont eu une récurrence de FA et 10% ont développé une nouvelle FA.¹⁸⁹⁻¹⁹² L'apparition d'une nouvelle FA en cas de sepsis et de SDRA a été associée à une mortalité à court et à long terme plus élevée, un taux de récurrence à long terme de l'arythmie très élevé, et un risque plus important d'insuffisance cardiaque et d'AVC.¹⁸⁹⁻¹⁹² Dans un rapport récent Italien, parmi les 355 patients infectés par le COVID-19 décédés (âge moyen 79,5 ans, 30% de femmes), une analyse rétrospective des dossiers médicaux retrouvait un antécédent de FA chez 24,5% des patients.⁷ Cette constatation corrobore les données selon lesquelles les patients plus âgés hospitalisés en secteur conventionnel (et en réanimation) avec une pneumonie COVID-19 associée à un SDRA et un sepsis ont fréquemment une récurrence ou une nouvelle FA, ce qui peut compliquer d'avantage leur prise en charge. Les facteurs favorisants spécifiques dans ce contexte sont l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie (induites par les nausées, l'anorexie, la diarrhée et les médicaments), l'acidose métabolique, l'utilisation d'agents inotropes (en particulier la dobutamine et la dopamine), la désadaptation au ventilateur, la surcharge volémique, l'augmentation du tonus sympathique, l'inflammation, l'hypoxie, l'ischémie, la surinfection bactérienne et l'existence de lésions myocardiques.¹⁸⁹

Comme pour tous les patients ayant une FA, les objectifs thérapeutiques sont le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaque, ainsi prévention du risque embolique. Plus précisément dans le contexte de l'infection au COVID-19, les éléments suivants doivent être pris en compte (figure 16) :

- Chez les patients ayant une instabilité hémodynamique due à une nouvelle FA ou un flutter atrial, une cardioversion électrique doit être envisagée. Il faut cependant mettre en balance la

nécessité de devoir utiliser plus d'équipements et de personnel au chevet du patient, et le besoin éventuel d'une intubation (risque majoré d'aérosolisation du virus) ;

- Chez les patients sévèrement atteints ayant une instabilité hémodynamique due à une nouvelle FA/flutter atrial, l'Amiodarone IV est l'anti arythmique de choix pour le contrôle du rythme, mais son association avec l'hydroxychloroquine et/ou l'azithromycine doit être de préférence évitée. En cas d'utilisation, le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec le risque pro-arythmique lié à l'allongement du QT (voir partie 10, tableau 15) ;
- Chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë sévère, il est peu probable que la cardioversion électrique apporte un bénéfice significatif si elle n'est pas associée à une intensification du traitement de l'hypoxémie, de l'inflammation et des autres facteurs réversibles tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, l'acidose métabolique, la perfusion de catécholamines, la surcharge volémique, l'augmentation du tonus sympathique et le traitement d'une surinfection bactérienne ;
- Chez les patients hospitalisés traités par antiviraux ayant une récurrence ou une nouvelle FA/flutter auriculaire, mais sans instabilité hémodynamique, il est préférable d'arrêter les médicaments anti arythmiques (en particulier le sotalol et la flécaïnide, mais probablement aussi l'amiodarone et la propafénone), et d'introduire un traitement de contrôle de la fréquence cardiaque par bêtabloquants (ou CCB sauf contre-indication, associé ou pas à la digoxine; se méfier des interactions médicamenteuses) pour permettre l'utilisation sans danger des médicaments antiviraux ; il s'agit d'une option thérapeutique raisonnable. Un retour spontané en rythme sinusal peut survenir dans les quelques heures ou jours chez une partie des patients COVID-19 stables ayant une nouvelle FA et une présentation clinique non grave, sans inflammation marquée ;
- Chez les patients hospitalisés présentant un nouveau flutter atrial, le contrôle de la fréquence cardiaque peut être plus difficile que pour la FA. Si le patient reste symptomatique ou s'il y a un retentissement hémodynamique, une cardioversion électrique peut être envisagée ;
- L'anticoagulation efficace pour la prévention des AVC et des embolies systémiques secondaires à la FA doit être guidée par le score CHA2DS2-VASc (et non par le type de FA ou le rythme actuel). Un traitement anticoagulant doit être envisagée chez les hommes et femmes ayant un score CHA2DS2-VASc ≥ 1 et ≥ 2 respectivement, et est indiquée chez les hommes et femmes ayant un score CHA2DS2-VASc ≥ 2 et ≥ 3 respectivement ;
- Le besoin de réaliser une échographie cardiaque doit être mis en balance avec la nécessité d'un contact rapproché entre le médecin et le patient, et de la contamination du matériel. L'examen peut être réalisé pour évaluer la fonction VG, l'atteinte péricardique et myocardique uniquement lorsqu'il est indispensable à la prise en charge thérapeutique immédiate de patients sévèrement atteints. L'ETT est généralement préférée à l'ETO pour éviter l'aérosolisation du virus. Si possible, l'ETT doit être différée jusqu'à la fin de la convalescence ;
- De même, l'ETO devrait être évitée par l'introduction précoce d'une anticoagulation efficace chez les patients ayant une nouvelle FA, ou par la poursuite du traitement chez les patients COVID-19 ayant un antécédent de FA ;
- Les interactions médicamenteuses entre les antiviraux, les AA et les anticoagulants, doivent être prises en compte avant leur utilisation (voir rubrique 10, tableau 15 et tableau 16).
- Après la guérison de l'infection au COVID-19, le choix thérapeutique entre le contrôle du rythme ou de la fréquence cardiaque doit être réévalué, et l'anticoagulation à long terme doit être poursuivie en fonction du score CHA2DS2-VASc.

Figure 16 Atrial tachyarrhythmias

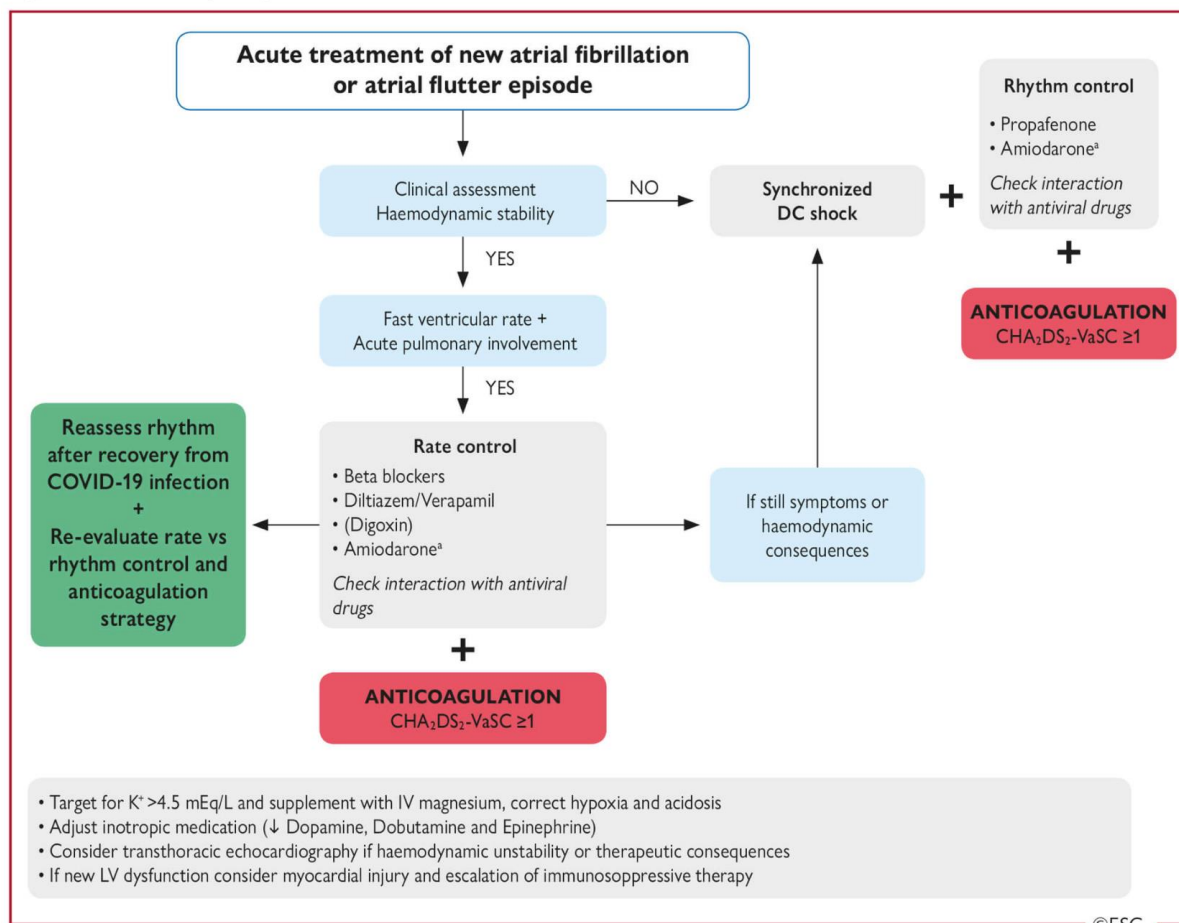


Figure 16 – Tachycardies supra-ventriculaires

9.9.3.1.3. Arythmies ventriculaires

Bien qu'il n'y ait aucune donnée sur l'incidence des arythmies ventriculaires dans la population générale des patients infectés par le COVID-19, une étude récente rétrospective monocentrique de Wuhan a analysé l'incidence et les conséquences des arythmies ventriculaires graves chez 187 patients hospitalisés ayant une infection COVID-19 confirmée. Parmi les 187 patients (âge moyen 58 ± 14,7 ans, 49% d'hommes), 43 (23%) patients sont morts pendant l'hospitalisation. En tout, 66 patients (35,3%) avaient une maladie cardiovasculaire sous-jacente, comprenant de l'hypertension (32,6%), une coronaropathie (11,2%) ou une cardiomyopathie (4,3%), et 52 (27,8%) patients présentaient une lésion myocardique, comme en témoigne les taux élevés de troponine T. Pendant l'hospitalisation, 11 (5,9%) patients ont eu une arythmie ventriculaire grave (définie comme une TV soutenue ou une FV). La TV / FV survenait plus fréquemment chez les patients présentant des taux élevés de troponine (17,3% contre 1,5%, p <0,001).¹⁴ Ces résultats suggèrent qu'un nouveau trouble du rythme ventriculaire grave est un marqueur de lésion myocardique aiguë et peut justifier un traitement immunosuppresseur ou antiviral plus agressif. Chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire avec des troubles du rythme ventriculaire connus, une aggravation des TV/FV peut survenir, favorisée par l'infection au COVID-1. Bien que les données ne soient pas disponibles pour le COVID-19, un lien entre l'épidémie de grippe et l'augmentation des thérapies appropriées du DAI a été démontré.¹⁹³

Des mesures particulières pendant la pandémie de COVID-19 sont illustrées dans la figure 17 et résumées ci-dessous:

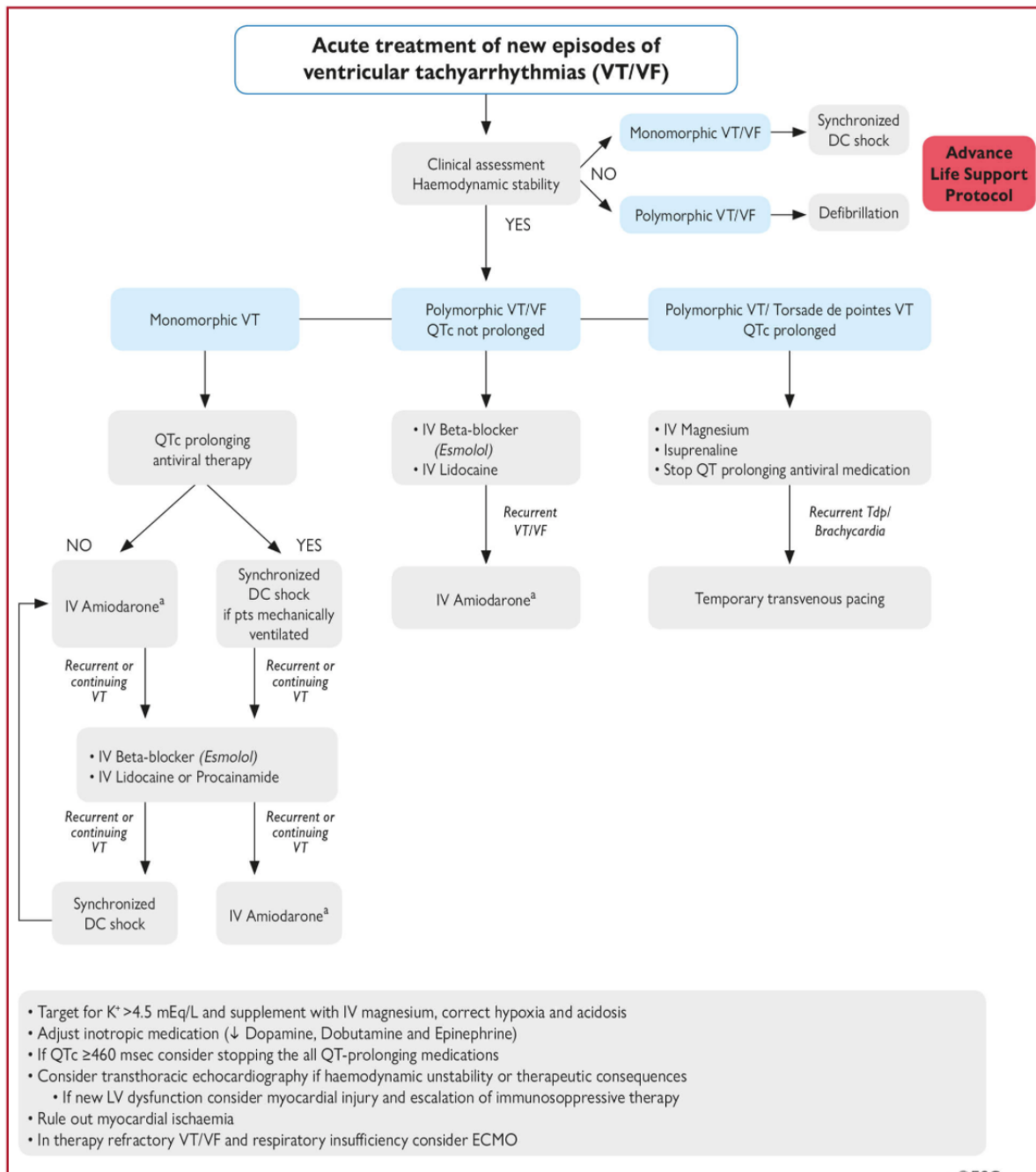
- Chez les patients qui ne répondent pas et qui ne respirent pas, il faut suivre le protocole local de réanimation cardiopulmonaire de base et avancé. Pendant les premières manœuvres de réanimation, il faut réaliser uniquement les compressions thoraciques; l'insufflation n'est pas réalisée pour éviter le risque d'aérosolisation. Au cours des manœuvres de réanimation avancées, seuls les médecins ayant un équipement de protection complet peuvent intuber le patient;
- En cas de FV, une défibrillation asynchrone, doit être effectuée ; chez les patients ayant une TV avec une instabilité hémodynamique, une cardioversion électrique synchronisée doit être effectuée;
- Chez les patients présentant une TV monomorphe soutenue:
 - o Une cardioversion électrique doit être envisagée chez les patients prenant des médicaments antiviraux en association avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, en particulier si le patient est déjà ventilé;
 - o La procainamide IV (si disponible) ou la lidocaïne, pourraient être envisagées chez les patients prenant des antiviraux en association à des médicaments allongeant l'intervalle QT, si l'état hémodynamique le permet;
 - o L'amiodarone IV pourrait être envisagée chez les patients présentant une cardiopathie structurale connue et une altération de la fonction VG; cependant, son délai d'action pour la réduction de la TV est long, et l'association avec l'hydroxychloroquine et l'azithromycine doit être de préférence évitée en raison du risque sur le QTc. Le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec l'augmentation du risque de trouble du rythme lié à l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 10, tableau 15).
- Chez les patients sévèrement atteints ayant une infection au COVID-19 et des TV soutenues ou des FV (« orage rythmique »), l'amiodarone IV est le médicament antiarythmique de choix. Cependant, son association avec l'hydroxychloroquine et/ou l'azithromycine doit être de préférence évitée et le bénéfice du traitement doit être mis en balance avec l'augmentation du risque de trouble du rythme lié à l'allongement de l'intervalle QT (voir section 10, tableau 15)
- La lidocaïne intraveineuse peut être considérée comme une alternative plus sûre mais moins efficace à l'amiodarone, en particulier en cas de suspicion d'ischémie myocardique sous-jacente :
 - o L'ajout d'un bloqueur du tonus sympathique (comme l'esmolol par exemple) doit être envisagé;
 - o L'intubation oro-trachéale (avec tous les risques associés de propagation virale), la sédation et la ventilation peuvent être envisagées pour arrêter l'orage rythmique;
 - o La mise en place d'un PM temporaire pour arrêter le trouble du rythme par overdrive peut être envisagée, en mettant en balance le bénéfice thérapeutique possible et le caractère invasif de la mise en place de la sonde et son risque pour le personnel soignant. En cas d'urgence, et en l'absence de salle de cathétérisme cardiaque fonctionnelle, la mise en place d'une sonde d'entraînement à ballonnet temporaire peut être envisagée ;
- Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë sévère, la correction des facteurs favorisants réversibles tels qu'une hypoxie, une hypovolémie, des anomalies électrolytiques comme une hypokaliémie et une hypomagnésémie, une acidose métabolique, la perfusion de catécholamines, une surcharge volémique, une augmentation du tonus sympathique, une tamponnade, un pneumothorax, une ischémie, une surinfection bactérienne et les médicaments pro-arythmiques, doit être considérée ;
- Une attention particulière devrait être accordée à la prévention des tachycardies ventriculaires à type de torsade de pointe lors d'une infection à COVID 19;
 - o La TdP est une TV polymorphe associée à un allongement de l'intervalle QT, et est favorisée par des médicaments antiviraux allongeant l'intervalle QT (hydroxychloroquine et

azithromycine) en particulier en cas d'association avec des AAD (particulièrement le sotalol), des troubles électrolytiques ((en particulier le K⁺ et le Mg²⁺), en cas d'insuffisance rénale et/ou de bradycardie. La TdP survient surtout chez les femmes et chez les patients ayant une hypertrophie ou une fonction VG diminuée ;

o Le traitement de la torsade de pointe comporte :

- L'arrêt de tous les médicaments allongeant l'intervalle QT ;
 - La normalisation du taux de potassium (avec un objectif de K⁺ > 4,5 mEq / L) ;
 - La supplémentation intraveineuse en magnésium ;
 - L'accélération de la fréquence cardiaque, en arrêtant les médicaments bradycardisants, et si nécessaire en utilisant de l'isoprotérénol IV ou par la stimulation cardiaque temporaire (à mettre en balance avec le caractère invasif de la pose de la sonde d'entraînement et du risque pour le personnel soignant). L'isoprotérénol est contre-indiqué en cas de syndrome du QT long congénital (LQTS);
- Une TV polymorphe sans allongement de l'intervalle QT n'est pas de la TdP mais est le témoin en général d'une ischémie ou d'une lésion myocardique aiguë ;
 - L'échographie cardiaque doit être envisagée chez tous les patients présentant un nouveau trouble du rythme ventriculaire grave non liées à un allongement de l'intervalle QT, afin d'évaluer la fonction ventriculaire et l'atteinte myocardique ;
 - Après la guérison de l'infection au COVID-19, la nécessité d'un DAI en prévention secondaire, d'une ablation par cathéter ou d'un défibrillateur portable (en cas de suspicion de cardiomyopathie transitoire due à une myocardite) doit être évalué.

Figure 17 Ventricular tachyarrhythmias



^aThe benefit of IV Amiodarone treatment should be balanced against the proarrhythmic risk in patients taking QT-prolonging antiviral therapy.

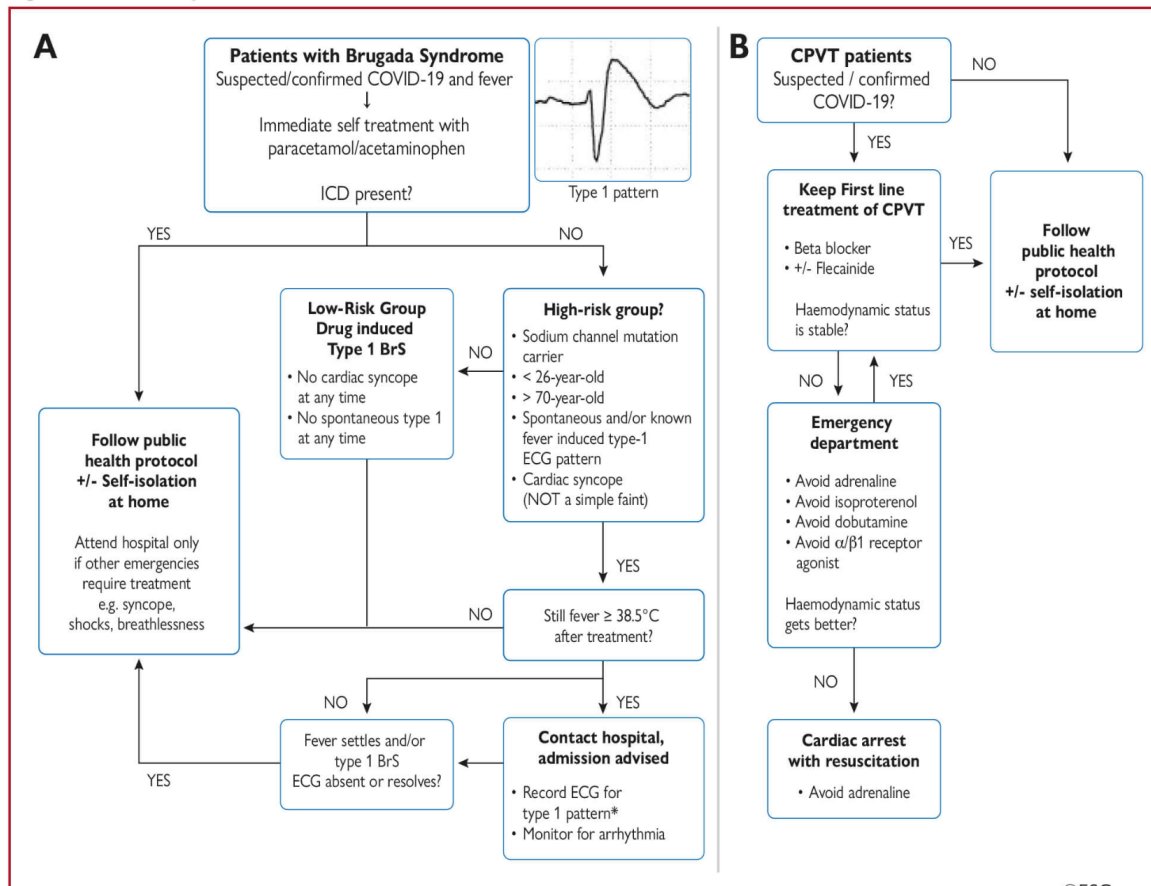
Figure 17 – Tachycardies ventriculaires

9.9.3.1.4. Canalopathies

Il n'y a pas de données spécifiques sur l'incidence de l'infection au COVID-19 chez les patients atteints de canalopathies. Cependant, une infection au COVID-19 peut survenir chez un patient connu pour être d'un LQTS congénital, d'un syndrome de Brugada (BS), d'une tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT) ou d'un syndrome du QT court, avec un risque d'arythmie cardiaque. L'interaction spécifique entre ces canalopathies et l'infection au COVID-19 a été analysée dans une étude récente.¹⁹⁴

- La particularité en cas de LQTS congénital et d'infection au COVID-19 est l'association de médicaments antiviraux (hydroxychloroquine et azithromycine) et de facteurs de stress (troubles électrolytiques et insuffisance rénale) qui peuvent aggraver l'allongement de l'intervalle QTc. Le QTc doit être surveillé étroitement, dans la mesure de ce qui est possible et sans danger. Tous les médicaments non indispensables allongeant le QT doivent être arrêtés, et si le QTc est > 500 ms ou si le QTc augmente de ≥ 60 ms par rapport à la valeur initiale, la sécurité des médicaments antiviraux qui allongent le QT doit être réexaminée et le potassium sérique doit être maintenu à un taux > 4,5 mEq/L. (Section 10, figure 19) ;
- En cas d'infection à COVID-19 et de syndrome de Brugada, la principale préoccupation est le risque de trouble du rythme ventriculaire grave déclenché par la fièvre. En conséquence, chez tous les patients infectés par le COVID-19 et porteurs d'un BS, la fièvre doit être traitée de manière agressive avec du paracétamol. Comme le montre un rapport de cas publié récemment, la fièvre induite par le COVID-19 peut entraîner l'apparition d'un BS symptomatique.¹⁹⁵ Chez les patients porteurs d'un BS à haut risque de trouble du rythme, la surveillance ECG doit être considérée si le traitement antipyrétique est inefficace et si la température reste > 38,5 ° C (figure 18, panneau A).
- En cas d'infection à COVID-19 et de CPVT, les bêta-bloquants et la flécaïnide doivent être poursuivis en surveillant les interactions médicamenteuses avec les antiviraux (voir rubrique 10, tableau 15) et chez les patients sévèrement atteints, l'administration de catécholamines doit être réalisée avec une grande prudence, et nécessite une surveillance constante (figure 18, panneau B).

Figure 18 Channelopathies



* Ideally ECG recordings with V1 and V2 in the 4th, 3rd and 2nd intercostal spaces

Figure 18 – Canalopathies

9.9.3.2. Brady arythmies

Il n'y a pas de données spécifiques sur l'incidence des bradycardies au cours de l'infection à COVID-19. En théorie, l'aggravation d'une dysfonction sinusale ou de troubles conductifs préexistants, ou l'apparition d'un nouveau bloc AV de haut degré ou d'une dysfonction sinusale peut survenir chez les patients infectés par le COVID-19, en particulier en cas de lésion myocardique. Une étude expérimentale réalisée en 1999 a montré que des lapins infectés par le coronavirus présentaient des anomalies sur l'ECG, y compris un bloc AV de 2e degré secondaire à une myocardite et à de l'IC.¹⁹⁶ Chez les patients sévèrement atteints en réanimation, une bradycardie ou une asystolie peuvent transitoirement survenir lorsque le patient est retourné pour la mise en décubitus ventral, lors de l'intubation, ou lors de l'aspiration trachéale, et sont probablement dues à une augmentation transitoire du tonus vagal.¹⁸⁹ Une hypoxémie doit être exclue. Une discordance entre la fréquence cardiaque et la température a été observée chez les patients atteints de COVID-19: ^{5, 85} la fréquence cardiaque à l'entrée était à environ 80 battements par minute (bpm), plus lente que ce qui était attendu chez ces patients ayant de la fièvre. Cela a également été observé dans d'autres maladies infectieuses telles que la fièvre typhoïde.

Les éléments particuliers à prendre en compte pour l'implantation d'un PM définitif chez les patients atteints de COVID-19 sont le mauvais pronostic des patients nécessitant une ventilation mécanique, le risque accru de surinfection bactérienne et d'infection de matériel chez les patients sévèrement atteints, le risque d'infection nosocomiale lors de l'implantation de stimulateur chez les patients non infectés par le COVID-19 (voir ci-dessus) et le fait que la bradycardie observée peut être un effet secondaire transitoire des traitements antiviraux.

- Certains traitements utilisés pour l'infection à COVID-19 peuvent augmenter le risque de bloc AV ou de bloc de branche, comme la chloroquine (moins avec l'hydroxychloroquine) ou le fingolimod (tableau 15). Certains de ces effets peuvent apparaître uniquement après plusieurs semaines ;
- En conséquence, les patients guéris du COVID-19 doivent être informés que des symptômes tels que des vertiges, lipothymies ou syncopes peuvent apparaître, et qu'ils doivent dans ce cas contacter les secours médicaux ;
- Pour éviter la bradycardie due aux interactions médicamenteuses, une surveillance des doses de médicament et un ajustement de posologie peut être nécessaire (voir section 10)
- En cas de bradycardie symptomatique persistante due à un bloc AV ou de dysfonction sinusale récidivante avec des pauses:
 - o Tous les médicaments bradycardisants doivent être arrêtés;
 - o L'Isoprénaline et l'atropine doivent être administrées;
 - o Une stimulation cardiaque temporaire doit être envisagée;
 - o Après la guérison de l'infection au COVID-19, l'indication d'un PM définitif doit être réévaluée.

10. Traitement de l'infection à SARS-CoV-2

Points clés :

- Il existe un manque de preuves concernant l'efficacité et les risques des différentes stratégies de traitement chez les patients atteints du COVID-19 ;
- Chez tous les patients sous traitement antiviral, il est d'une importance majeure de corriger les facteurs modifiables prédisposant à l'allongement de l'intervalle QTc : déséquilibres électrolytiques, prise concomitante de médicaments non nécessaires et bradycardie ;
- Les ECG de référence peuvent ne pas être nécessaires avant de commencer un traitement antiviral, surtout si des ECG antérieurs récents sont disponibles et qu'il n'y a pas d'indication clinique (comme une syncope inexplicée). Cela permet de gagner du temps pour le personnel de santé et de réduire la propagation nosocomiale ;
- Sous traitement, des ECG sont recommandés pour exclure tout allongement significatif de l'intervalle QTc (> 500 ms, ou de > 60 ms par rapport à la valeur de base) ;
- La répartition des ressources devra être ajustée localement en fonction de la disponibilité et de la demande. Selon le contexte, il est intéressant d'explorer d'autres méthodes de surveillance ECG (par exemple, surveillance dérivations, l'ECG mobile sur smartphone, les appareils portables) ;
- Chez les patients COVID-19 ayant une indication pour une anticoagulation orale, la fonction rénale et hépatique ainsi que les interactions médicamenteuses entre l'anticoagulant oral et les traitements du COVID-19 doivent être prises en compte afin de minimiser le risque de saignement ou de complications thromboemboliques ;
- Chez les patients éligibles à un AOD (c'est-à-dire ceux qui n'ont pas de prothèse valvulaire cardiaque mécanique, de sténose mitrale modérée à sévère ou de syndrome des antiphospholipides), les AOD sont préférés aux AVK en raison de leur meilleure sécurité et de leur dosage fixe sans qu'il soit nécessaire de surveiller l'effet anticoagulant en laboratoire (donc sans contact direct), néanmoins importance d'un dosage approprié des AOD et de l'observance du traitement ;
- Alors que l'apixaban, le rivaroxaban ou l'edoxaban peuvent être administrés sous forme orale ou de écrasée (via une sonde entérale), les patients gravement malades du COVID-19 peuvent être basculés sous anticoagulation parentérale, qui n'a aucune interaction cliniquement importante avec les thérapies du COVID-19 (à l'exception de l'azithromycine, qui ne doit pas être co-administrée avec l'HNF).

10.1. Considérations sur le caractère arythmogène et l'intervalle QTc des thérapies du COVID-19

Les stratégies de traitement contre le SARS-CoV-2 peuvent utiliser une combinaison de plusieurs médicaments exerçant des effets synergiques. Malgré l'absence de preuves formelles de leur efficacité, les médicaments dont on soupçonne un effet viricide, utilisés "hors indication", comprennent la chloroquine/hydroxychloroquine, les inhibiteurs de protéase (comme le lopinavir-

ritonavir ou, dans une minorité de cas, le darunavir-cobicistat), le remdesivir et l'azithromycine.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Dans certains cas, l'interféron et, pour le SDRA, les glucocorticoïdes et/ou le tocilizumab, peuvent également être administrés.²⁰¹

La chloroquine a été largement utilisée comme médicament antipaludéen et dans le traitement de maladies rhumatologiques comme le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, et, il a été constaté qu'elle inhibait la croissance du SARS-CoV-2 in vitro.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ L'hydroxychloroquine est un analogue de la chloroquine avec moins d'intolérance gastrique et moins de risques d'interactions médicamenteuses. In vitro, l'hydroxychloroquine s'est avérée plus puissante que la chloroquine pour inhiber le SARS-CoV2.¹⁹⁸ Une petite étude clinique récente a rapporté que la positivité au SARS-CoV2 dans les sécrétions nasopharyngées est significativement réduite 6 jours après inclusion (c'est-à-dire 10 jours après l'apparition des symptômes) chez les patients COVID-19 traités par l'hydroxychloroquine (n = 26) par rapport aux patients ayant reçu uniquement des soins de soutien (n = 16). Cependant, plusieurs limitations majeures (échantillon de petite taille ; groupes non homogènes avec des différences de charge virale, nombre de jours depuis l'apparition des symptômes et qualité du suivi ; et administration plutôt tardive du médicament, proche du moment prévu de la clairance virale), font douter de la pertinence des résultats.²⁰² Les preuves actuelles n'impliquent donc pas encore une transposition de l'activité de l'(hydroxy)chloroquine in vitro en résultats cliniquement significatifs. Les résultats des essais cliniques en cours sur l'efficacité de la chloroquine/hydroxychloroquine dans le traitement du SARS-CoV-2 doivent être attendus avant de formuler des recommandations définitives pour ou contre l'utilisation de ces médicaments. L'une des principales préoccupations concernant ces médicaments est le risque très rare d'allongement de l'intervalle QTc et de mort subite ou par Torsade de Pointe (TdP). Une méta-analyse récente sur la cardiotoxicité arythmogène des quinoléines et des médicaments structurellement apparentés aux antipaludéens a suggéré que ce risque est minime (aucun événement de mort subite, de TdP ou de FV documentées chez 35 448 personnes, dont 1207 prenaient de la chloroquine).²⁰³ Toutefois, lors d'une infection à COVID-19, le risque lié à l'intervalle QT peut être amplifié par l'utilisation concomitante d'autres médicaments prolongeant le QTc et/ou par des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie et/ou hypocalcémie). Une deuxième préoccupation liée à la chloroquine/hydroxychloroquine est la survenue possible de troubles de conduction, bien que ceux-ci soient rares et semblent être principalement liés à un traitement à long terme (tableau 15).

L'inhibiteur de protéase lopinavir-ritonavir est efficace contre le SARS-coronavirus et le MERS-coronavirus in vitro et dans des modèles animaux.²⁰⁴⁻²⁰⁷ Un récent essai contrôlé randomisé en ouvert a suggéré que chez les patients hospitalisés atteints d'une forme grave de COVID-19, le traitement combiné lopinavir-ritonavir n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux soins standards.²⁰⁸ La principale critique de cette étude est le délai entre le début de la maladie et l'attribution du traitement (médiane de 13 jours). Il est important de noter qu'aucun effet indésirable majeur pro-arythmique n'a été décrit dans l'un ou l'autre des bras et qu'il n'y a eu qu'un allongement de l'intervalle QTc dans le bras lopinavir ritonavir (aucun détail sur le degré ou l'existence d'autres facteurs d'allongement de l'intervalle QTc concomitants).²⁰⁸ Cependant, d'importantes interactions médicamenteuses ont été décrites (principalement parce que ces puissants inhibiteurs du CYP3A4 interfèrent avec le métabolisme de l'(hydroxy)chloroquine) qui doivent être prises en considération. Dans certaines combinaisons, des ajustements ou des changements de dose peuvent être nécessaires (tableau 15). Lorsque le lopinavir-ritonavir n'est pas disponible et/ou que le patient est intolérant, le darunavir-cobicistat est utilisé comme alternative.

Des études in vitro et animales suggèrent que le remdesivir (GS-5734) est efficace contre le SARS-coronavirus zoonotique et épidémique et le MERS-coronavirus.²⁰⁹⁻²¹¹ Plusieurs études contrôlées randomisées sont en cours dans le cadre de l'épidémie actuelle de SARS-CoV-2. Des études in vitro suggèrent une meilleure efficacité du remdesivir par rapport au lopinavir-ritonavir.²¹¹ Un avantage du remdesivir est qu'aucune interaction médicamenteuse significative n'a été décrite. Toutefois, il n'existe aucune étude sur son effet sur la durée de l'intervalle QTc. Malheureusement, il n'est

actuellement pas largement disponible dans le monde entier (uniquement dans le cadre d'essais cliniques ou pour un usage compassionnel de la part de Gilead Sciences, Inc.).

Les preuves anecdotiques soutenant l'utilisation de l'azithromycine (qui est un faible inhibiteur du CYP3A4) proviennent de la petite étude ouverte non randomisée susmentionnée sur des patients COVID-19 traités à l'hydroxychloroquine (n = 26) par rapport aux patients qui ont reçu uniquement des soins de soutien (n = 16). Chez 6 patients, l'addition d'azithromycine à l'hydroxychloroquine a montré une réduction significative de la positivité des sécrétions nasopharyngées pour le SRAS-CoV-2 par rapport à l'hydroxychloroquine seule.¹⁹⁹ L'azithromycine a été associée dans des cas isolés à un allongement de l'intervalle QTc et des TdP principalement chez des personnes présentant des facteurs de risque supplémentaires.^{212, 213} Deux études ont évalué l'association de la chloroquine et de l'azithromycine pour la prévention et le traitement du paludisme en Afrique, sur 114 et 1445 individus, respectivement, dans le bras traité avec l'association.^{214, 215} L'association de la chloroquine et de l'azithromycine a montré un profil de sécurité acceptable.

Pour un aperçu détaillé de tous les effets arythmiques directs ou indirects connus (par le biais d'interactions médicamenteuses) des thérapies pharmacologiques expérimentales chez les patients atteints du COVID-19, voir le tableau 15.

Table 15 Arrhythmological considerations of novel experimental pharmacological therapies in COVID-19 infection

	HR	AV CONDUCTION	QRS INTERVAL	QTC INTERVAL	TDP RISK	AAD DRUGS INTERACTIONS ^a	COMMENTS
CHLOROQUINE	Mild ↓	Mild ↑ Δ _{PR} = 14.8 ms ⁽²¹⁶⁾	Mild ↑ Δ _{QRS} = 9.9 ms ⁽²¹⁶⁾	Moderate ↑ Δ _{QTc} = 27- 51 ms ⁽²¹⁶⁻²¹⁸⁾ ↑ Δ _{QTc} in 14.2% of pts ⁽²¹⁹⁾	Very-low risk of TdP (72 cases of VF/VT/TdP/LQTS in FAERS registry)	SEVERE^a Amiodarone, Flecainide, Mexiletine, Sotalol, Dofetilide MODERATE^b Disopyramide, Propafenone, Quinidine, Digoxin MILD^c Metoprolol, Nebivolol, Propranolol, Timolol, Verapamil	- Very low risk of cardiotoxicity during chronic therapy is reported ^(220, 221) - In a study in SLE it was negatively associated with AVB (P = 0.01) as was its longer use (6.1 ± 6.9 vs. 1.0 ± 2.5 years, P = 0.018) ^(219, 222) - Proarrhythmia occurs mostly with overdosage or in chronic therapy (> years) ⁽²²³⁾ - Proemetic effect is common - Risk of retinopathy, myo/neuropathy during chronic therapy is reported
HYDROXY-CHLOROQUINE	Mild ↓ (220, 221, 224)	Mild ↑	Mild ↑	Moderate ↑ Δ _{QTc} = 25 ms (220, 221)	Very-low risk of TdP (222 cases of VF/VT/TdP/LQTS in FAERS registry)	See Chloroquine	- Very low risk of cardiotoxicity during chronic therapy is reported ^(220, 221) - Proarrhythmia occurs mostly with overdosage or in chronic therapy (> years) ⁽²²³⁾ - Less cardiotoxicity reported than with Chloroquine ⁽²²³⁾ - In a study of pregnant women with Ro/La antibodies, AVBs were more frequent in those not using hydroxychloroquine ⁽²²⁵⁾
AZITHROMYCINE	Mild ↓ ⁽²²⁶⁾	Mild ↑ ⁽²²⁶⁾	Mild ↑ ⁽²²⁶⁾	Moderate-Severe ↑ Δ _{QTc} = 5-32 ms ⁽²²⁴⁻²²⁸⁾	Low risk of TdP Cumulative incidence SCD = 64.6/1 million ⁽²²⁹⁾ ROR for Tdp = 4.76 compared to other medication (2.81-7.98) ⁽²³⁰⁾ RR for SCD or VT= 3.40 compared to no macrolide use (229, 231, 232)	SEVERE^a Amiodarone, Dysopyramide, Dofetilide, Flecainide, Propafenone, Sotalol MODERATE^b Beta-blockers, Digoxin	In a study during treatment days 1 to 5, patients receiving azithromycin had significantly increased risk of serious arrhythmia (HR = 1.77, 95% CI, 1.20-2.62) compared with patients receiving amoxicillin ^(233, 234)
LOPINAVIR/RITONAVIR	NR	Moderate ↑ Δ _{PR} = 33.5 ms ⁽²³⁶⁾	Mild ↑ Δ _{QRS} = 7 ms ⁽²³⁶⁾	Moderate ↑ Δ _{QTc} = 20 ms ⁽²³⁶⁾	Low risk of TdP (27 cases of VF/VT/TdP/LQTS in FAERS registry) HR for Tdp 1.02 (0.26-3.24) ⁽²²⁷⁾	SEVERE^a Amiodarone, Dronedrone, Disopyramide, Dofetilide, Flecainide, Sotalol MODERATE^b Lidocaine, Mexiletine, Propafenone, Quinidine, Digoxin, All Beta-blockers, Ca ²⁺ blockers	Cases of AV block are reported
TOCILIZUMAB	No ECG changes described ⁽²³⁴⁾				Unknown	MILD^c Amiodarone, Quinidine	
FINGOLIMOD SIPONIMOD	Moderate-Severe ↓ Δ _{HR} = -23 bpm ⁽²³⁷⁾	Mild-moderate ↑	Unknown	Mild ↑	Unknown	MODERATE^b Beta-blockers, Ca ²⁺ blockers, Ivabradine, Amiodarone, Flecainide, Propafenone	Reported risk of rare, transient and benign bradycardia and AV conduction abnormalities ⁽²³⁸⁾ - In a study of 3591 patients, 31 patients (0.8%) developed bradycardia (<45 bpm), 62 patients (1.6%) had second-degree Mobitz I and/or 2:1 AV blocks ⁽²³⁹⁾ - In study of 5573 patients new-onset first-degree AVB was experienced by 132 (2.4%) in-home and 74 (0.5%) in-clinic patients, and Wenckebach (Mobitz type I) second-degree AVB by four (0.07%) and nine (0.1%) patients, with no cases of third-degree AVB. ⁽²⁴⁰⁾ - In study of 66 patients with MS fingolimod lead to an increase of vagal activation which persisted even after 14 months of treatment ⁽²³⁷⁾
REMEDSIVIR	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Very limited preclinical data showed safety ⁽²⁴¹⁾
INTERFERON ALFACON-1	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Limited data: cases of hypotension, arrhythmia, and cardiomyopathy reported
RIBAVIRIN	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	No cardiac side effect
METILPRED-NISOLONE	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	- May cause electrolyte disturbance - High dose intravenous prednisolone might cause acute sinus bradycardia ⁽²⁴⁾ or in MS patients sinus tachycardia, bradycardia and rarely AF and VT ⁽²⁴⁾

AAD drugs-interactions:

^athese drugs should not be co-administered.

^bPotential interaction (need dose adjustments/close monitoring).

^cWeak intensity interaction (need dose adjustments/close monitoring unlikely to be required).

AAD = antiarrhythmic drugs; AF = Atrial fibrillation; AV = atrio-ventricular; AVB = AV block; CI = Confidence interval; FAERS = FDA Adverse Event Reporting System; HR = Heart rate; HR = Hazard ratio; LQTS = Long QT Syndrome; MS = Multiple Sclerosis; NR= Not reported; OR = Odds Ratio; ROR = Reporting Odds Ratio; RR = risk rate; SCD = Sudden cardiac death; SLE= Systemic Lupus Erythematosus; TdP = Torsade de Pointes; VF = Ventricular fibrillation; VT = Ventricular tachycardia.

Tableau 15 – Effets rythmiques des molécules pharmacologiques testées contre le COVID-19

10.1.1. Évaluation du QTc pour prévenir l'effet pro arythmique des médicaments

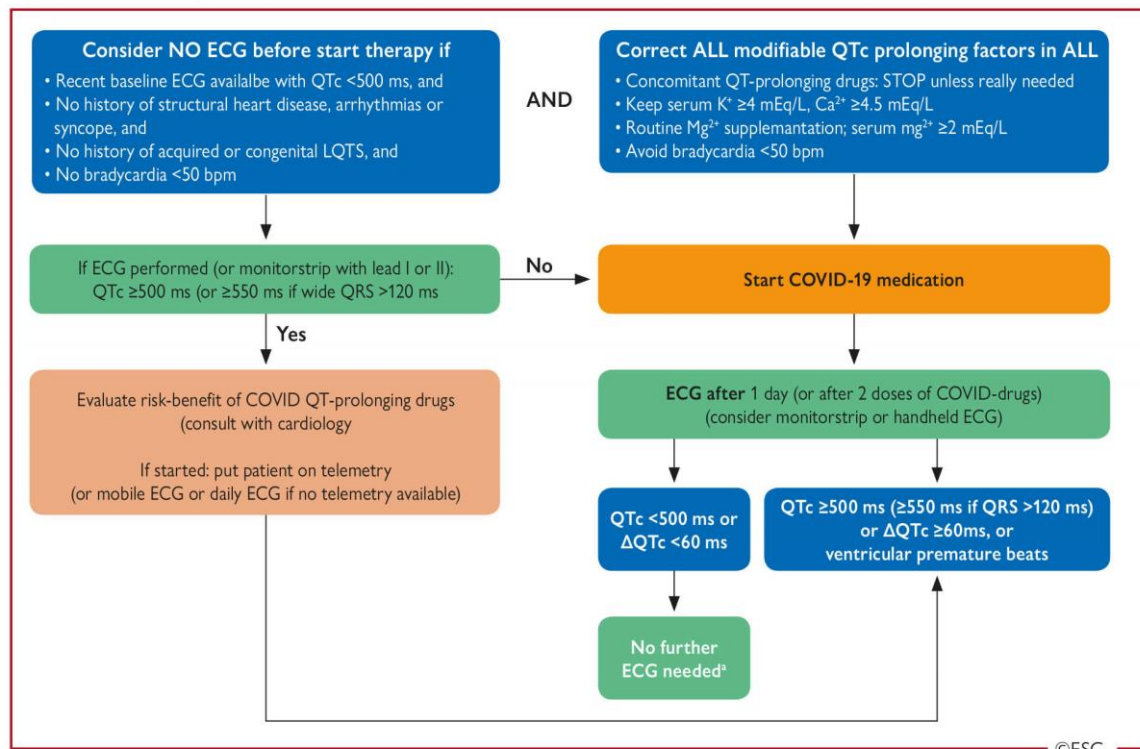
L'allongement de l'intervalle QTc par certains médicaments peut théoriquement conduire à une TV polymorphe (TdP). Il s'agit toutefois d'une complication rare, et il faut tenir compte du bénéfice

escompté du traitement pour le patient atteint de COVID-19. La figure 19 présente un diagramme pratique pour la prise en charge des patients afin de prévenir la TdP, des conseils sur les délais de la surveillance ECG, et sur les mesures de l'intervalle QTc qui pourraient modifier la thérapie. D'autres organigrammes ont été publiés.^{194, 244} En bref, les étapes suivantes sont nécessaires pour réduire le risque de TdP induite par les médicaments :

1. Identifier les facteurs de risque associés à l'allongement de l'intervalle QTc ;
 1. Facteurs de risque non modifiables : LQTS congénital, allongement connu de l'intervalle QT sous l'effet de médicaments prolongeant l'intervalle QT, sexe féminin, âge > 65 ans, cardiopathie structurale (SCA, Insuffisance cardiaque non compensée, cardiomyopathie hypertrophique), insuffisance rénale, insuffisance hépatique ;
 2. Facteurs de risque modifiables : hypocalcémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, utilisation concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QTc et bradycardie ;
2. Identifier et corriger les facteurs de risque modifiables chez tous les patients. Le potassium sérique doit être maintenu à un niveau élevé ($\geq 4,5$ mEq/L);²⁴⁵
3. Réaliser un ECG de référence (12 dérivations ou une seule bande selon la disponibilité des ressources). Les patients ayant un QTc de référence ≥ 500 ms sont à risque de TdP ou de mort subite. Le rapport bénéfice-risque du traitement dans ce groupe doit être soigneusement évalué. Chez certains patients dont l'ECG récent montre un QTc normal et qui ne présentent pas de signes d'altérations CV majeures dues au COVID-19, on peut envisager de ne pas faire d'ECG de référence car chaque ECG expose le personnel de santé et peut contaminer l'équipement;
4. Effectuer un ECG une fois le traitement terminé. Si le patient présente un QTc ≥ 500 ms ou montre un Δ QTc ≥ 60 ms, il faut envisager soit de passer à un médicament présentant un risque moindre d'allongement du QTc, soit de réduire la dose administrée, ou de poursuivre le projet de traitement. Une surveillance étroite du QTc (incluant de préférence la télémétrie pour la surveillance de l'arythmie) et l'équilibre électrolytique sont obligatoires.

La bradycardie prolonge l'intervalle QT et favorise les TdP. Bien que certains médicaments pour le COVID-19 aient un faible effet bradycardisant, l'utilisation concomitante de bêta-bloquants, d'Inhibiteurs calciques, d'ivabradine et de digoxine devrait également être évaluée. Si la digoxine est considérée comme indispensable pour le patient, il faut envisager une surveillance du niveau plasmatique (avec réduction de la dose si nécessaire).

Figure 19 QTc management



*As long as the patient is clinically stable (e.g. no pronounced vomiting, diarrhoea, signs/symptoms of heart failure or deterioration of respiratory or other organ function).

Figure 19 – Gestion du QTc

10.1.2. Aspects techniques des mesures de l'intervalle QT

Pour les patients présentant un complexe QRS large (≥ 120 ms) dû à un bloc de branche ou à une stimulation ventriculaire, un ajustement du QTc est nécessaire. Des formules sont disponibles, mais une approche plus simple peut consister à utiliser une limite du QTc de 550 ms au lieu de 500 ms. D'autres proposent une règle empirique pour calculer le QT moins (largeur du QRS 100 ms).

Un ECG standard 12 dérivation n'est pas toujours facile à obtenir, étant donné l'augmentation de la charge de travail que représente l'augmentation du nombre de patients COVID-19 pour les professionnels de santé. Il convient d'envisager une utilisation accrue des appareils ECG portables modernes afin de réduire autant que possible l'enregistrement traditionnel ECG pour préserver les ressources et limiter la propagation du virus. Dans une étude récente, le QTc dans la dérivation I et la dérivation II dérivé d'un ECG standard à 12 dérivation a été comparé à une bande de rythme d'un appareil ECG portable chez 99 volontaires sains et 20 patients hospitalisés en rythme sinusal traités par dofétilide ou sotalol.²⁴⁶ L'intervalle QT de l'appareil portable présentait une excellente concordance avec l'ECG standard à 12 dérivation, tant dans un intervalle normal que chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT.²⁴⁶ Cet appareil ECG portable (KardiaMobile 6L Alivecor) avait une grande spécificité pour détecter un intervalle QTc > 450 ms et devrait donc être considéré comme un outil ambulatoire efficace pour surveiller les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc. Récemment, KardiaMobile6L a reçu l'approbation accélérée de la FDA pour la surveillance du QT et peut donc être utilisé chez les patients COVID-19 traités avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT tels que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine.

10.2. Considérations sur l'utilisation des anticoagulants chez les patients COVID-19

De nombreux patients cardiaques ou ayant d'autres antécédents CV auront une indication à l'anticoagulation. Le tableau 16 énumère les interactions possibles des thérapies pour le COVID-19 avec les AVK, les AOD, les HBPM et l'HNF. Les patients COVID-19 sous anticoagulation orale peuvent être basculés sous anticoagulation parentérale par HBPM et HNF lorsqu'ils sont admis dans une unité de soins intensifs avec une présentation clinique sévère.

Nous voudrions également reformuler ici les critères classiques de réduction de dose des AOD, pour les patients chez qui le traitement oral peut être poursuivi. Pour plus de détails, comprenant l'évaluation de la fonction rénale (et hépatique) et les autres considérations chez les patients prenant un AOD, veuillez consulter le Guide pratique 2018 de l'EHRA sur l'utilisation des AOD chez les patients avec de la Fibrillation Auriculaire (FA).²⁴⁷

- Apixaban : la dose standard (2 x 5 mg) doit être réduite à 2 x 2,5 mg si deux des trois critères sont réunis (poids corporel < 60 kg, âge > 80 ans, créatinine sérique > 133 µmol/l [1,5 mg/dL]) ou clairance de la créatinine [CrCl] 15-29 mL/min ;
- Dabigatran : les doses standard sont de 2 x 150 mg et de 2 x 110 mg. Pas de critères de réduction de dose prédéfinis mais, selon le RCP du médicament, 2 x 110 mg doit être utilisés si l'âge > 80 ans, prise de vérapamil concomitante, risque accru de saignement gastro-intestinal ;
- Edoxaban : la dose standard (1 x 60 mg) doit être réduite à 1 x 30 mg si le poids est inférieur à 60 kg, ClCr < 50 ml/min, traitement concomitant avec un inhibiteur puissant de la P-glycoprotéine ;
- Rivaroxaban : la dose standard (1 x 20 mg) doit être réduite à 1 x 15 mg si ClCr < 50 mL/min.

Pour les patients présentant des troubles de la déglutition, les AOD peuvent être administrés de la manière suivante :

- L'administration sous une forme broyée (par exemple via une sonde nasogastrique) ne modifie pas la biodisponibilité de l'apixaban, de l'edoxaban et du rivaroxaban,²⁴⁸⁻²⁵⁰
- L'Apixaban peut être administré sous forme de solution orale ou par sonde naso-gastrique à jeun (la nourriture altère la biodisponibilité des comprimés écrasés). Une solution orale d'apixaban à 5 mg (12,5 ml de solution orale à 0,4 mg/mL via une seringue orale avec 240 ml d'eau) a été mise au point ;
- Le rivaroxaban peut être administré sous forme de solution orale ou par sonde naso-gastrique, avec un complément nutritionnel (les tubes entéraux ne doivent pas être distaux par rapport à l'estomac),²⁵¹
- Les capsules de dabigatran ne doivent pas être ouvertes, car cela entraînerait une augmentation de 75% de la biodisponibilité du médicament.²⁵¹

Table 16 Interactions of anticoagulant drugs with COVID-19 therapies

Anticoagulants	NOACs				Comments	VKAs			LMWH, UFH				
	DABIGATRAN ETEXILATE	APIXABAN	EDOXABAN	RIVAROXABAN		WARFARIN	ACENOCOUMAROL	PHENPROCOUMON	ENOXAPARN	FONDAPARINUX	DALTEPARIN	HEPARIN	
COVID-19 therapies													
CHLOROQUINE ^{9, 252, 253}	↑	↑	↑	↑	Any NOAC may be used (with caution)								
HYDROXYCHLOROQUINE ^{9, 252, 253}	↑	↑	↑	↑									
AZITHROMYCINE ^{2, 52}	↑		↑	↑	If CrCl <30 mL/min dabigatran should be avoided. If renal function is impaired CrCl <50 mL/min rivaroxaban should be used with caution.	↑						↑	
ATAZANAVIR ²⁵²⁻²⁵⁴	↑	↑	↑ ^a	↑		Reduced dose edoxaban (30 mg OD) may be used with caution	↑		↑				
LOPINA VIR/RITONAVIR ^{9, 252-254}	↔ or ↓	↑ ^b	↑ ^a	↑	Dabigatran may be used with caution (should be avoided if CrCl <30 mL/min)	↓	↓	↓↑					
RIBAVIRIN ^{9, 252-254}						Any NOAC may be used (with caution)	↓						
REMEDSIVIR ^{9, 252, 253}													
FAVIPRAVIR ²⁵²													
BEVACIZUMAB ²⁵²													
ECULIZUMAB ²⁵²													
TOCILIZUMAB ^{9, 252, 253}		↓		↓			↓	↓	↓				
FINGOLIMOD ^{9, 252}													
INTERFERON ^{9, 252}													
PIRFENIDONE ^{9, 252}													
METHYLPREDNISOLONE ^{9, 252}							↓						↓
NITAZOXANIDE ^{252, 253}							↑	↑	↑				

CrCl = Creatinine clearance; LMWH = Low molecular weight heparin; NOAC = Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; OD = Once daily; UHF = Unfractionated heparin; VKA = Vitamin K antagonist.

Grey light colour: No information found. **Green colour:** No clinically significant interaction is expected, or potential interaction is likely to be of weak intensity, not requiring additional action/monitoring or dose adjustment. **Yellow colour:** Potential interaction which may require additional monitoring (e.g., more frequent INR monitoring if on VKAs). **Orange colour:** Potential interaction which may require a dose adjustment. **Red colour:** The drugs should not be co-administered.

↑ Potential increased exposure to the anticoagulant drug. ↓ Potential decreased exposure to the anticoagulant drug. ↔ No significant effect on the exposure to the drug.

^aThe EMA product label for edoxaban advises the consideration of dose reduction from 60 mg once daily to 30 mg once daily with concomitant use of strong P-glycoprotein inhibitors.

^bThe US product label for apixaban proposes the use of apixaban at reduced dose (2.5 mg twice daily) if needed.

Tableau 16 – Interactions entre les anticoagulants et les thérapies anti COVID-19

11. Information du patient

De nombreuses questions sont en suspens concernant la pandémie COVID-19.²⁵⁵ Quel est le spectre complet de la gravité de la maladie ? Comment se transmet la maladie ? Quel est le rôle des personnes infectées asymptomatiques/pré-symptomatiques ? Combien de temps le virus est-il présent ? Quels sont les facteurs de risque d'une maladie grave ? Les connaissances s'accroissent très rapidement et notre rôle consiste à fournir les informations clés aux patients atteints de maladies cardio-vasculaires.

Points clés

- L'information des patients est d'une importance capitale pendant la pandémie COVID-19, alors que la répartition des ressources médicales fait l'objet de débats;²⁵⁶
- Les maladies cardio-vasculaires préexistantes ont un impact direct sur le risque de SARS-CoV-2 et sur la survie des patients;¹⁰
- L'infection à SARS-CoV-2 ainsi que les thérapeutiques utilisées peuvent entraîner des complications CV ;
- Une information sans ambiguïté de la population et des patients est essentielle pour mieux contrôler la maladie et développer rapidement des stratégies de traitement spécifiques.

11.1. Qui est à risque de forme sévère de SARS-CoV-2 ?

Il existe plusieurs comorbidités associées à des manifestations plus sévères du SARS-CoV-2 : asthme, BPCO, insuffisance cardiaque chronique, diabète et maladies cérébrovasculaires. Toutefois, ces associations sont susceptibles d'être surestimées en raison du manque d'ajustement sur l'âge. Néanmoins, les patients doivent être informés et prendre les précautions appropriées en mettant l'accent sur les mesures de distanciation sociale lorsque le risque potentiel est élevé et que les ressources médicales sont réduites.

11.2. Mon traitement pendant la pandémie de COVID-19 ?

- Le COVID-19 peut déclencher une déstabilisation des MCV chroniques. Cela peut également être favorisé par un arrêt des traitements chroniques et les patients doivent être informés de l'intérêt d'un avis médical avant toute modification de leur traitement ;
- La dose d'aspirine administrée en prévention secondaire de l'athérosclérose n'a pas d'effet anti-inflammatoire et ne doit donc pas être arrêtée chez les patients COVID-19 en l'absence d'autre raison valable, telle qu'une complication hémorragique active ou la nécessité d'une intervention invasive non programmée ;

- De nombreux patients présentant un risque potentiel de SARS-CoV-2 sont traités avec des inhibiteurs du SRAA, dont les IEC. L'angiotensine 2 facilite l'entrée du coronavirus dans les cellules mais n'est pas inhibée par les IEC ou les ARA2, ni augmentée par ces traitements. Pour ces raisons, les patients ne doivent pas interrompre leur traitement sans avis médical;^{40,172}
- Certains traitements doivent être adaptés lorsqu'un traitement spécifique du COVID-19 est introduit. Ces traitements sont initiés à l'hôpital et les interactions médicamenteuses potentielles sont résumées dans les tableaux 17 et 18.

Table 17 Concomitant conditions that may be associated with more severe course of SARS-CoV-2 infection. Many of these features are confounded by age

• Maladie pulmonaire chronique
• Insuffisance cardiaque stable (NYHA 3 ou 4)
• Attente de chirurgie cardiaque
• Patient immunodéprimé ou transplanté d'organe
• Hypertension
• Coronaropathie
• Maladie cérébrovasculaire
• Diabète
• Obésité morbide (>40 kg/m ²)

Tableau 17 – Comorbidés pouvant être associées à une infection plus sévère au SARS-CoV-2. L'âge est un facteur confondant fréquent

Table 18 Potential interactions of drugs used to cure COVID-19^a

Drugs used to cure COVID-19	Interactions	Action
Chloroquine and hydroxychlorokine	Betablockers QT prolonging drugs	Monitor ECG
Methylprednisolone	Warfarin	Monitor INR
Antiretroviral drugs	Warfarin	Monitor INR
	Statins	Start with low dose of rosuvastatin or atorvastatine
	NOACS	Avoid apixaban and rivaroxaban
	Antiarrhythmics	Use QT prolonging or low dose digoxin with caution

^aThese medications will be administered during hospital admission. For full list of potential drug-drug interactions we refer to tables 15 (10.1) and 16 (10.2).

Tableau 18 – Interactions potentielles des médicaments utilisés contre le COVID-19

11.3. Interactions avec les autres, mode de vie sain et conseils médicaux pendant la pandémie de COVID-19

Les informations suivantes sont importantes pour les personnes atteintes de MCV :

- Interaction avec les autres :
 - Éviter les personnes malades ;
 - Garder une distance de deux mètres avec les autres personnes dans la mesure du possible ;
 - Se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau chaude pendant au moins 20 secondes ;
 - Se couvrir la bouche ou le nez lorsque vous toussiez ou éternuez avec un mouchoir en papier ou utiliser la face interne du coude ;
 - Éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche ;
 - Pour éliminer le virus, nettoyer souvent les surfaces comme les poignées de porte ou les poignées avec un désinfectant ;
 - S'isoler en cas de symptômes de fièvre, de toux ou d'infection pulmonaire ;
 - Rester à la maison autant que possible ;
 - Maintenir une activité physique pour éviter la MTEV et préserver le bien-être.

De plus, les personnes doivent être encouragées à suivre les instructions du ministère de la santé et des autorités locales de leur pays, car celles-ci peuvent différer entre les pays.

- Un mode de vie sain :

Maintenir un mode de vie sain (par exemple : manger sainement, arrêter de fumer, limiter la consommation d'alcool, dormir suffisamment et garder une activité physique).²⁵⁷ Le confinement et les restrictions physiques peuvent entraîner une inactivité et un risque accru de maladie thromboembolique veineuse, en association avec les comorbidités. L'activité physique doit être fortement encouragée, soit dans un cadre domestique, soit dans des zones extérieures offrant un espace social, et elle permettra également l'amélioration du bien-être. Le maintien du réseau social doit être encouragé à distance.

- Avis médical :
 - Continuer les médicaments prescrits pour les MCV ;
 - Demander immédiatement un avis médical si vous ressentez des symptômes tels que des douleurs thoraciques. Ne pas négliger les symptômes ;
 - Ne pas interrompre le suivi cardiologique et demander rapidement l'avis d'un cardiologue en cas de détérioration de l'état cardiovasculaire.

Figure 20 Patient information during the COVID-19 pandemic

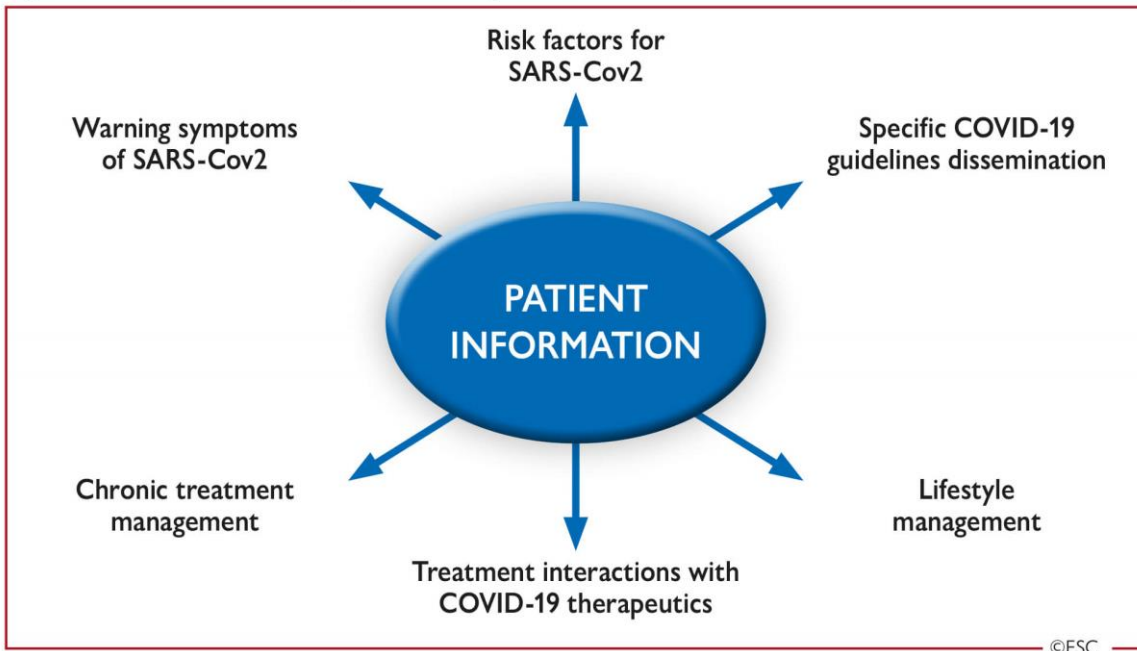


Figure 20 – Information patient pendant la pandémie COVID-19 (partie 1)

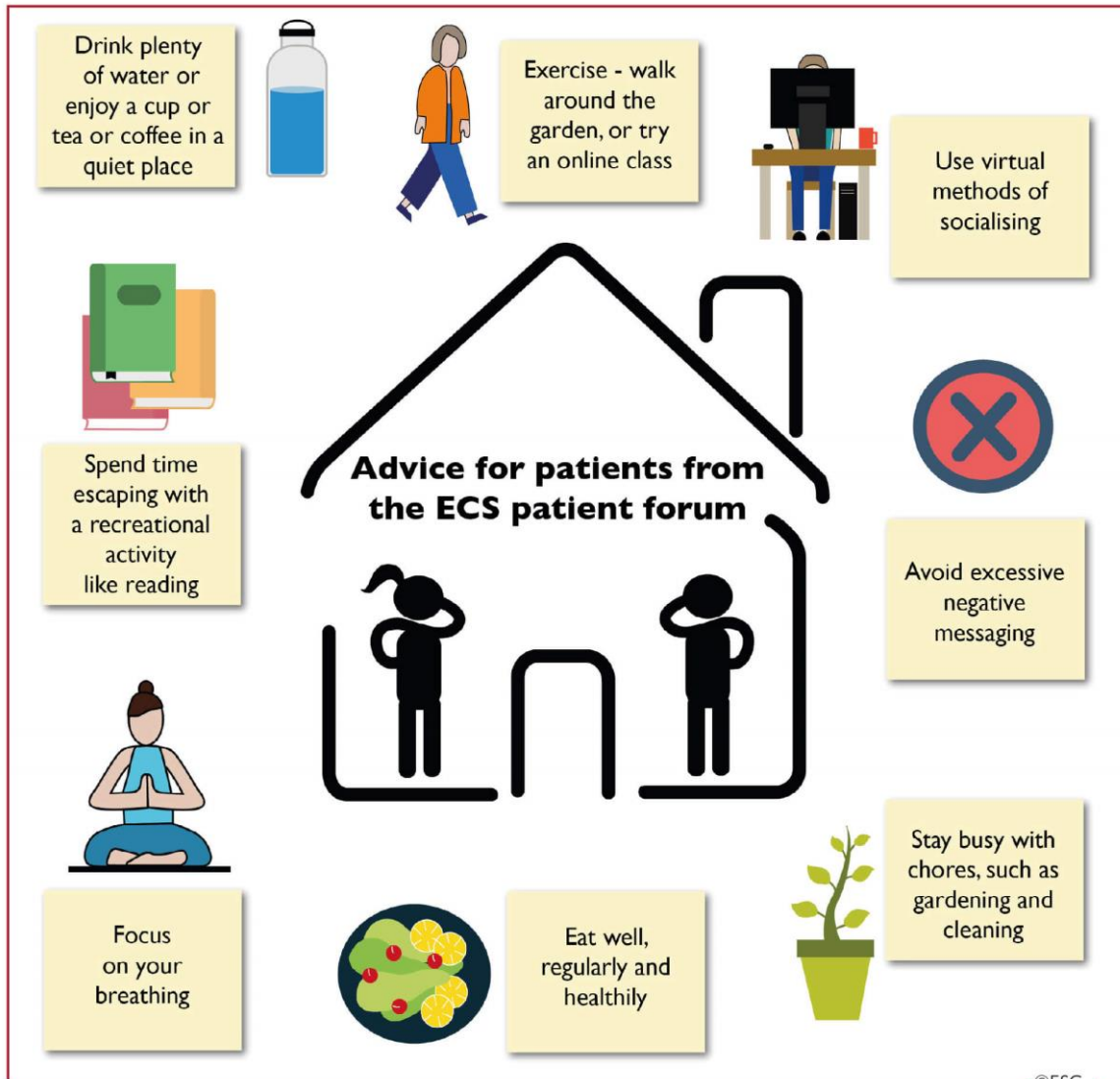


Figure 21 – Information patient pendant la pandémie COVID-19 (partie 2)

12. Contributors

Authors

- Andreini, Daniele
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milano
Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy
- Arbelo, Elena
Arrhythmia Section, Cardiology Department, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
IDIBAPS, Institut d'Investigació August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain
ECGen, the Cardiogenetics Focus Group of EHRA
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0424-6393>
- Barbato, Emanuele
Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli, Italy
- Bartorelli, Antonio L
Department of Clinical Sciences and Community Health Department of Biomedical and Clinical Sciences "Luigi Sacco", University of Milan, Milan, Italy
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy
- Baumbach, Andreas
Centre for Cardiovascular Medicine and Devices, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London and Barts Heart Centre, London, United Kingdom
Yale University School of Medicine, New Haven, USA
- Behr, Elijah R
Cardiology Clinical Academic Group, Institute of Molecular and Clinical Sciences, St George's, University of London and St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London United Kingdom. European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARDHEART; <http://guardheart.ern-net.eu>). ECGen, the Cardiogenetics Focus Group of EHRA
- Berti, Sergio
U.O.C. Cardiologia Diagnostica e Interventistica, Dipartimento Cardiotoracico, Fondazione Toscana G. Monasterio - Ospedale del Cuore G. Pasquinucci, Massa, Italy
- Capodanno, Davide
Division of Cardiology, A.O.U. "Policlinico G. Rodolico-San Marco" University of Catania, Catania, Italy
- Cappato, Riccardo
Arrhythmia and Electrophysiology Research Center, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Italy
- Chieffo, Alaide
Interventional Cardiology Unit, San Raffaele Hospital, Milan, Italy
- Collet, Jean-Philippe
Sorbonne Université, ACTION study group, UMR_S 1166, Institut de Cardiologie, Pitié Salpêtrière Hospital (AP-HP), Paris, France
- Cuisset, Thomas
Département de Cardiologie, CHU Timone, Marseille F-13385, France
INSERM, UMR1062, Nutrition, Obesity and Risk of Thrombosis, Marseille F-13385, France
Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille F-13385, France

- Delgado, Victoria
Heart Lung Centrum, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- Dendale, Paul
Heart Centre Hasselt, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium
UHasselt, Faculty of Medicine and Life Sciences, Agoralaan, 3590 Diepenbeek, Belgium
- de Simone, Giovanni
Hypertension Research Center, Federico II University Hospital, Naples, Italy
- Dudek, Dariusz
2nd Department of Cardiology and Cardiovascular Interventions, University Hospital, 31-501
Kraków, Poland
Department of Interventional Cardiology, Jagiellonian University Medical College, 31-202 Kraków,
Poland
- Edvardsen, Thor
Department of Cardiology Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Sognsvannsveien 20, NO-0372
Oslo, Norway PO Box 4950 Nydalen, NO-0424 Oslo, Norway
- Elvan, Arif
Isala Heart Center, Zwolle, The Netherlands
- Gilard, Martine
Département de cardiologie, Hôpital Universitaire La Cavale Blanche, Brest, France
- Gori, Mauro
Cardiovascular Department & Cardiology Unit, Papa Giovanni XXIII Hospital-Bergamo, Bergamo Italy
- Grobbee, Diederick
Julius Global Health, the Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical
Center Utrecht, the Netherlands
- Guzik, Tomasz J
Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, 120 University Place,
Glasgow G12 8TA, United Kingdom
Department of Medicine, Jagiellonian University College of Medicine, Krakow, Poland
- Halvorsen, Sigrun
Department of Cardiology, Oslo University Hospital Ullevål and University of Oslo, Oslo, Norway
- Hansen, Tina B
Department of Cardiology, Zealand University Hospital, Roskilde, Denmark
University of Southern Denmark, Department of Regional Health Research, Odense, Denmark
- Haude, Michael
Medical Clinic I, Städtische Kliniken Neuss, Lukaskrankenhaus GmbH, Germany (M.H.)
- Heidebüchel, Hein
Department of Cardiology, University Hospital and University Antwerp, Antwerp, Belgium
- Hindricks, Gerhard
Department of Internal Medicine/Cardiology/Electrophysiology, Heart Center Leipzig, University
Hospital, and Leipzig Heart Institute (LHI), Leipzig, Germany
- Ibanez, Borja
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, Spain; CIBER de Enfermedades
Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain
IIS-Fundación Jiménez Díaz Hospital, Madrid, Spain
- Karam, Nicole
Université de Paris, PARCC, INSERM, F-75015, European Hospital Georges Pompidou, Paris, France
- Katus, Hugo
Department of Cardiology, Angiology and Pneumology, Heidelberg University Hospital, Im
Neuenheimer Feld 410, 69120, Heidelberg, Germany

- Klok, Fredrikus A
Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- Konstantinides, Stavros V
Center for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University Mainz, Building 403, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany
Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, 68100 Alexandroupolis, Greece
- Landmesser, Ulf
Department of Cardiology, Charite University Medicine Berlin, Berlin, Germany
Berlin Institute of Health (BIH); German Center of Cardiovascular Research (DZHK); Partner Site Berlin, Berlin, Germany
- Leclercq, Christophe
University of Rennes, CHU Rennes, INSERM, LTSI - UMR 1099, F-35000, Rennes, France
- Leonardi, Sergio
University of Pavia Pavia, and Fondazione IRCCS Policlinico S.Matteo Italy
- Lettino, Maddalena
Cardio-Thoracic and Vascular Department, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Italy
- Marenzi Giancarlo
Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Milan, Italy
- Mauri, Josepa
Interventional Cardiology Unit. Cardiology Department Hospital Universitari Germans Trias I Pujol. Badalona. Spain
Health Department of the Government of Catalonia, Barcelona, Spain
- Metra, Marco
Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia; Department of Medical and Surgical Specialities, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy
- Morici, Nuccia
Unità di Cure Intensive Cardiologiche e De Gasperis Cardio Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano - Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi, Milano, Italy
- Mueller, Christian
Cardiovascular Research Institute Basel, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland
- Petronio, Anna Sonia
Cardiothoracic and Vascular Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy
- Potpara, Tatjana
School of Medicine, Belgrade University, Belgrade, Serbia
Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Dr Subotica 13, Belgrade, Serbia
- Praz, Fabien
Department of Cardiology, University Hospital Bern, Bern, Switzerland
- Prendergast, Bernard
Bernard Prendergast, St Thomas' Hospital and Cleveland Clinic London, United Kingdom
- Prescott, Eva
Center for Cardiovascular Research, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
- Price, Susanna
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom
- Pruszczyk, Piotr
Department of Internal Medicine & Cardiology, Medical University of Warsaw, Lindleya 4 St., 02-005 Warsaw, Poland

- Roffi, Marco
Department of Cardiology, Geneva University Hospitals; Geneva-Switzerland
- Rosenkranz, Stephan
Clinic III for Internal Medicine (Cardiology) and Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC), Heart Center at the University of Cologne, Germany (S.R.)
Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, Germany (S.R.)
- Sarkozy, Andrea
Department of Cardiology, University Hospital Antwerp, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
- Scherrenberg, Martijn
Heart Centre Hasselt, Jessa Hospital, Hasselt, Belgium
UHasselt, Faculty of Medicine and Life Sciences, Agoralaan, 3590 Diepenbeek, Belgium
- Seferovic, Petar
Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia. 2. Serbian Academy of Sciences and Arts, Serbia
- Senni, Michele
Cardiovascular Department & Cardiology Unit, Papa Giovanni XXIII Hospital-Bergamo, Bergamo, Italy
- Spera, Francesco R
Department of Cardiology, University Hospital Antwerp, University of Antwerp, Antwerp, Belgium
- Stefanini, Giulio
Cardio Center, Humanitas Clinical and Research Hospital IRCCS, Rozzano-Milan, Italy
- Thiele, Holger
Department of Internal Medicine/Cardiology, Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Leipzig, Germany
- Torracca, Lucia
Cardiac Surgery Department, Humanitas University Hospital, Rozzano, Milano, Italy
- Touyz, Rhian M
Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, 120 University Place, Glasgow G12 8TA, United Kingdom
- Wilde, Arthur
Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Heart Center; department of Cardiology, Amsterdam, The Netherlands
European Reference Network for Rare and Low Prevalence Complex Diseases of the Heart (ERN GUARDHEART)
ECGen, the Cardiogenetics Focus Group of EHRA
- Williams, Bryan
Institute of Cardiovascular Science, University College London (UCL), London, United Kingdom
University College London Hospitals, London, United Kingdom
- Windecker, Stephan
Department of Cardiology, Bern University Hospital, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

Reviewers

- Aboyans, Victor
UMR 1094 INSERM, Limoges University, Limoges, France
Department of cardiology, Limoges University Hospital, Limoges, France
- Anker, Stefan D
Department of Cardiology (CVK); and Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies (BCRT), German Center for Cardiovascular Research (DZHK) partner site Berlin; Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany
- Baigent, Colin
MRC Population Health Research Unit, Nuffield Department of Population Health, Oxford, United Kingdom
- Byrne, Robert A.
Dublin Cardiovascular Research Institute, Mater Private Hospital, Dublin, Ireland; and School of Pharmacy and Biomolecular Sciences, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland
- Camm, A. John
St George's University of London, United Kingdom
- Coats, Andrew J. Stewart
San Raffaele Pisana Scientific Institute, Rome, Italy
- de Boer, Rudolf A.
University of Groningen, University Medical Center Groningen, Department of Cardiology, Groningen, The Netherlands
- Dimmeler, Stefanie
Institute for Cardiovascular Regeneration, Goethe University Frankfurt, Germany
German Center for Cardiovascular Research DZHK, Berlin, Germany, partner site Frankfurt Rhine-Main, Germany
Cardiopulmonary Institute, Goethe University Frankfurt, Germany
- Fitzsimons, Donna
School of Nursing & Midwifery, Queen's University Belfast, Faculty of Medicine Life and Health Science, Belfast, UNITED KINGDOM
- Gräni, Christoph
Department of Cardiology Bern University Hospital Bern Switzerland
- Hamm, Christian
University of Giessen, Campus Kerckhoff, Heart and Thorax Center, Bad Nauheim, Germany
- Iung, Bernard
Cardiology Department, Bichat Hospital, APHP, Paris, France
Université de Paris, France
- Kastrati, Adnan
Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität, and the German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, Germany
- Lancellotti, Patrizio
Department of Cardiology, GIGA Cardiovascular Sciences, University of Liège Hospital, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium
- Mehilli, Julinda
University Hospital Munich, Ludwig-Maximilians University and
German Centre for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Munich Heart Alliance, both in Munich, Germany
- Merkely, Béla
Heart and Vascular Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary
- Neubeck, Lis
School of Health and Social Care, Edinburgh Napier University, Edinburgh, United Kingdom

- Odening, Katja E.
Translational Cardiology, Department of Cardiology, Inselspital, University Hospital Bern, and
Department of Physiology, University of Bern, Bern, Switzerland
Department of Cardiology and Angiology I, Heart Center University of Freiburg, Faculty of Medicine,
Freiburg, Germany
- Piccolo, Raffaele
Division of Cardiology, Department of Advanced Biomedical Sciences, University of Naples Federico
II, Naples, Italy
- Räber, Lorenz
Department of Cardiology, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland
- Reichlin, Tobias
Department of Cardiology, Inselpstia, Bern University Hospital, University of Bern, Bern,
Switzerland
- Sabate, Manel
Interventional Cardiology Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic, University of
Barcelona, Barcelona, Spain
- Schulze, P. Christian
Department of Internal Medicine I, Jena University Hospital, Friedrich Schiller University, Jena,
Germany
- Simpson, Iain A.
University Hospital Southampton, Southampton. United Kingdom
- Søndergaard, Lars
The Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
- Sousa-Uva, Miguel
Department of Cardiac Surgery, Hospital Santa Cruz, Lisbon, Portugal and Department of Surgery
and Physiology, Cardiovascular Research Centre, Faculty of Medicine, Porto University, Porto
- Stortecky, Stefan
Department of Cardiology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern,
Switzerland
- Tchétché, Didier
Clinique Pasteur, Toulouse, France
- Zeppenfeld, Katja
Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

13. Liste des figures

- Figure 1 – Nombre cumulé de cas Covid-19 confirmés en Europe (Organisation Mondiale de la Santé) 6
- Figure 2 – ACE2 : Un rôle décisif dans la régulation de l'invasion virale 11
- Figure 3 – Répercussions du SARS-Cov-2 sur le système cardiovasculaire : manifestations principales et hypothèses d'action 13
- Figure 4 – Les différents types de masques utilisables en fonction du type de procédure et du niveau de risque 23
- Figure 5 – S'habiller avec les équipements de protection individuelle (EPI) – Préconisations pour la prise en charge des patients COVID-19 24
- Figure 6 – Retirer les équipements de protection individuelle (EPI) – Préconisations pour la prise en charge des patients COVID-19 25
- Figure 7 – Comment me protéger ? 31
- Figure 8 – Algorithme pour l'orientation des patients admis aux urgences pour suspicion de pathologie aiguë cardiovasculaire 34
- Figure 9 – Conduite à tenir devant les patients suspects (ou à risque) de choc cardiogénique et de COVID-19 38
- Figure 10 – Evolution des concentrations de troponine ultra-sensible au cours de la maladie chez les patients atteints du COVID-19 hospitalisés 43
- Figure 11 – Les concentrations de troponine ultra-sensible (hs-cTn) T/I devraient être interprétées comme des variables quantitatives 44
- Figure 12 – Préconisations pour la prise en charge des patients SCA ST- pendant l'épidémie COVID-19 57
- Figure 13– Prise en charge des patients avec SCA ST+ pendant la pandémie COVID-19 59
- Figure 14 – Prise en charge des chocs cardiogéniques/arrêts cardiaques extra-hospitaliers pendant la pandémie COVID-19 63
- Figure 15 – Prise en charge de l'hypertension artérielle dans le contexte du COVID-19 75
- Figure 16 – Tachycardies supra-ventriculaires 85
- Figure 17 – Tachycardies ventriculaires 88
- Figure 18 – Canalopathies 89
- Figure 19 – Gestion du QTc 96
- Figure 20 – Information patient pendant la pandémie COVID-19 (partie 1) 103
- Figure 21 – Information patient pendant la pandémie COVID-19 (partie 2) 104

14. Liste des tableaux

- Tableau 1 – Types d’approches diagnostiques dans le COVID-19 - En phase d’expérimentation, disponible actuellement en recherche. POC – Point of care (analyses biologiques délocalisées)
- Tableau 2 – Tests de dépistages et pandémie COVID-19 : Classement des priorités selon Center for Disease Control, US
- Tableau 3 – Préconisations générales à l’intention des professionnels en accord avec les niveaux de risque et stratégies de confinement locales
- Tableau 4 – Echelle de classification du risque d’infection à SARS-CoV-2
- Tableau 5 – Mesures de protection individuelle contre le SARS-CoV-2
- Tableau 6 – Report des examens cardiovasculaires non invasifs d’effort et d’imagerie pendant la pandémie COVID-19 (D’après Gluckman et al.110)
- Tableau 7 – Impact sur le système de santé et évolution régionale de l’épidémie
- Tableau 8 – Quelles procédures cardiaques invasives prioriser pendant la pandémie COVID-19
- Tableau 9 – Préconisations pour l’utilisation du traitement fibrinolytique
- Tableau 10 – Posologie des traitements fibrinolytiques et antithrombotiques (Extrait de ⁹⁷)
- Tableau 11 – Critères détaillés d’admission ou non en unité de soins intensifs
- Tableau 12 – Critères d’absence ou de faible amélioration malgré une prise en charge en soins intensifs (survenue d’un moins un critère)
- Tableau 13 – Prise en charge des coronaropathies stables pendant la pandémie COVID-19
- Tableau 14 – Quelles procédures d’électrophysiologie prioriser dans le contexte du COVID-19
- Tableau 15 – Effets rythmiques des molécules pharmacologiques testées contre le COVID-19
- Tableau 16 – Interactions entre les anticoagulants et les thérapies anti COVID-19
- Tableau 17 – Comorbidés pouvant être associées à une infection plus sévère au SARS-CoV-2. L’âge est un facteur confondant fréquent
- Tableau 18 – Interactions potentielles des médicaments utilisés contre le COVID-19

15. Liste des Références

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020.
2. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020.
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145-151.
4. Zhao D, Liu J, Wang M, Zhang X, Zhou M. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(4):203-212.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
6. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2020.
7. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
9. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020.
10. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020.
11. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020.
12. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006;82(964):140-4.
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L, Tai Y, Bai C, Gao T, Song J, Xia P, Dong J, Zhao J, Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
14. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
15. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020.
16. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020.

17. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17(3):181-192.
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273.
19. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020.
20. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-217.
21. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11.
22. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364-374.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
24. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
25. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-1448.
26. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98(1):505-553.
27. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
29. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Viol Sin* 2020.
30. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
31. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020.
32. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020.
33. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research* 2020.
34. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020.

35. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020.
36. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111(20):2605-10.
37. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64(6):1368-1375.
38. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
39. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43(3):219-222.
40. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension* 2020:HYPERTENSIONAHA12015082.
41. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
42. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg F, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin S, Marian AJ, R. N, Murray E, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Sogliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes I. COVID-19 and the cardiovascular system - implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;In press.
43. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019;19(8):517-532.
44. Maffia P, Guzik TJ. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J* 2019;40(30):2492-2494.
45. Li Z, Guo X, Hao W, Wu Y, Ji Y, Zhao Y, Liu F, Xie X. The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal* 2003;116:981-4.
46. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
47. 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.
48. Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, Teumer A, Evangelou E, Schnabel RB, Welsh P, Maffia P, Erdmann J, Tomaszewski M, Caulfield MJ, Sattar N, Holmes MV, Guzik TJ. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation* 2020.
49. Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62(1):126-33.
50. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, Fung AY, Ng AC, Zou Z, Tsoi HW, Choi GK, Tam AR, Cheng VC, Chan KH, Tsang OT, Yuen KY. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2020.
51. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. (2020; date last accessed).

52. China National Health Commission. National health commission of the people's republic of China. Chinese clinical guidance for covid-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition). (March 16, 2020; date last accessed).
53. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020;200642.
54. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. (2020; date last accessed).
55. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19).
56. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC technical report- Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings - first update 12 March 2020 (March 12, 2020; date last accessed).
57. Chen X. Protecting cardiologists during the COVID-19 epidemic – lessons from Wuhan, China. (March 26, 2020; date last accessed).
58. Editor-in-Chief P, Yu L. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment; 2020.
59. Luo M, Cao S, Wei L, Tang R, Hong S, Liu R, Wang Y. Precautions for Intubating Patients with COVID-19. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2020.
60. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - symptoms of Coronavirus. (March 20, 2020; date last accessed).
61. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for C. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
62. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. (April 6, 2020; date last accessed).
63. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):425-434.
64. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Medicine* 2020.
65. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia Ja, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395(10223):507-513.
66. Lee IK, Wang CC, Lin MC, Kung CT, Lan KC, Lee CT. Effective strategies to prevent coronavirus disease-2019 (COVID-19) outbreak in hospital. *J Hosp Infect* 2020.
67. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
68. M. N, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R, Longhi L, Cereda M, Montaguti C. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. *Catalyst non-issue content* 2020;1(2).
69. Rombola G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, Brunori G. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. *J Nephrol* 2020;33(2):193-196.
70. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.
71. Adams JG, Walls RM. Supporting the Health Care Workforce During the COVID-19 Global Epidemic. *JAMA* 2020.
72. World Health Organization. COVID 19: Occupational Health. (March 9, 2020; date last accessed).

73. 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.
74. Vergano MBGG, A.; Gristina, G.; Livigni, S.; Mistraletti, G.; Petrini, F. Clinical Ethics Recommendations for the Allocation of Intensive Care Treatments in exceptional, resource-limited circumstances - Version n. 1. (Mar 16, 2020; date last accessed).
75. Regione Lombardia. Coronavirus – Ultimi provvedimenti. (March 30, 2020; date last accessed).
76. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020.
77. National Health Committee of the People's Republic of China. Notice of the general office of the national health and health commission on printing and distributing the work plan for the transport of pneumonia cases with new coronavirus infection (trial). (January 27, 2020; date last accessed).
78. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, Jing Z, Liu B, Chen J, Nie S, Zhu J, Li F, Ma C. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of Patients with Severe Emergent Cardiovascular Diseases during the COVID-19 Epidemic. *Circulation* 2020.
79. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(2):125-128.
80. Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B, De Jong CM, Devereaux AV, Kisson N, Roxland BE, Sprung CL, Dichter JR, Christian MD, Powell T, Task Force for Mass Critical C, Task Force for Mass Critical C. Ethical considerations: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest* 2014;146(4 Suppl):e145S-55S.
81. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, De Maria E, Fitzsimons D, Halvorsen S, Hassager C, Iakobishvili Z, Magdy A, Marandi T, Mimoso J, Parkhomenko A, Price S, Rokyta R, Roubille F, Serpytis P, Shimony A, Stepinska J, Tint D, Trendafilova E, Tubaro M, Vrints C, Walker D, Zahger D, Zima E, Zukermann R, Lettino M. Editor's Choice - Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(1):80-95.
82. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Ja, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* 2020.
83. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38(10):1573-82.
84. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40(32):2671-2683.
85. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia Ja, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*.
86. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, Hollenberg SM, Kapur NK, O'Neill W, Ornato JP, Stelling K, Thiele H, van Diepen S, Naidu SS. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94(1):29-37.

87. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020.
88. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2019;380(2):171-176.
89. Kwong JC, Li P, Redelmeier DA. Influenza morbidity and mortality in elderly patients receiving statins: a cohort study. *PLoS One* 2009;4(11):e8087.
90. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, Chirinos JA, Chen L, Fine MJ. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125(6):773-81.
91. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, Newman A, Loehr L, Folsom AR, Elkind MS, Lyles MF, Kronmal RA, Yende S. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA* 2015;313(3):264-74.
92. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, Filippov AE, Casscells SW, 3rd. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28(10):1205-10.
93. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, Law KI, Tang BS, Hon TY, Chan CS, Chan KH, Ng JS, Zheng BJ, Ng WL, Lai RW, Guan Y, Yuen KY, Group HUSS. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003;361(9371):1767-72.
94. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, Huang JA, Cao B, Guo Q, Community-Acquired Pneumonia-China N. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med* 2020;48(4):451-458.
95. Flores F, Walter J, Wussler D, Kozhuharov N, Nowak A, Dinort J, Badertscher P, Martin J, Sabti Z, du Fay de Lavallaz J, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Zimmermann T, Koechlin L, Glatz B, Czmok R, Michou E, Gualandro DM, Breidhardt T, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin t and i for prediction of mortality in patients with pneumonia. *J Clin Chem Lab Med* 2019;2(2):1000131.
96. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37(3):267-315.
97. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucchiarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, Group ESCSD. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177.
98. Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2008;264(2):166-76.
99. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Schindler C, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *Am Heart J* 2006;151(2):471-7.
100. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr., Heart Failure Association of the European

- Society of C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21(6):715-731.
101. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, Siegbahn A, Huber K, Jaffe AS, Peacock WF, Plebani M, Thygesen K, Mockel M, Mueller C, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care A. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6(1):69-80.
 102. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, The Task Force for the d, management of acute pulmonary embolism of the European Society of C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54(3).
 103. Kearon C, de Wit K, Parpia S, Schulman S, Afilalo M, Hirsch A, Spencer FA, Sharma S, D'Aragon F, Deshaies JF, Le Gal G, Lazo-Langner A, Wu C, Rudd-Scott L, Bates SM, Julian JA, Investigators PES. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med* 2019;381(22):2125-2134.
 104. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruip M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, group Ys. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390(10091):289-297.
 105. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Artemis Study I. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019;380(12):1139-1149.
 106. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA* 2020.
 107. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, Apace B, Investigators T-A. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39(42):3780-3794.
 108. Nestelberger T, Wildi K, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Reichlin T, Gimenez MR, Puelacher C, Jaeger C, Grimm K, Sabti Z, Hillinger P, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Pinck F, Lopez B, Salgado E, Miro O, Bingisser R, Lohrmann J, Osswald S, Mueller C. Characterization of the observe zone of the ESC 2015 high-sensitivity cardiac troponin 0h/1h-algorithm for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2016;207:238-45.
 109. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szgary L, Mueller D, Breidthardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients With Renal Dysfunction. *Circulation* 2018;137(5):436-451.
 110. Gluckman TJ. General guidance on deferring non-urgent cv testing and procedures during the COVID-19 pandemic. (March 24, 2020; date last accessed).

111. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Di Salvo G, Donal E, Petersen SE, Gimelli A, Haugaa KH, Muraru D, Almeida AG, Schulz-Menger J, Dweck MR, Pontone G, Sade LE, Gerber B, Maurovich-Horvat P, Bharucha T, Cameli M, Magne J, Westwood M, Maurer G. COVID-19 pandemic and cardiac imaging. EACVI recommendations on precautions, indications, prioritisation and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020.
112. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, Perlini S, Torri E, Mariani A, Mossolani EE, Tursi F, Mento F, Demi L. Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *J Ultrasound Med* 2020.
113. Choi AD, Abbara S, Branch KR, Feuchtner GM, Ghoshhajra B, Nieman K, Pontone G, Villines TC, Williams MC, Blankstein R. Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*.
114. American College of Cardiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (ct) for suspected COVID-19 infection. (March 22, 2020; date last accessed).
115. Skali H, Murthy VL, Al-Mallah MH, Bateman TM, Beanlands R, Better N, Calnon DA, Dilsizian V, Gimelli A, Pagnanelli R, Polk DM, Soman P, Thompson RC, Einstein AJ, Dorbala S. Guidance and Best Practices for Nuclear Cardiology Laboratories during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An Information Statement from ASNC and SNMMI. *Zenodo* 2020;Preprint.
116. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. SCMR's covid-19 preparedness toolkit. (March 25, 2020; date last accessed).
117. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(24):3158-3176.
118. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation* 2020.
119. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40(2):87-165.
120. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739-2791.
121. Kucharski AJ, Russell TW, Diamond C, Liu Y, Edmunds J, Funk S, Eggo RM, Sun F, Jit M, Munday JD. Early dynamics of transmission and control of COVID-19: a mathematical modelling study. *The lancet infectious diseases* 2020.
122. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, Hajjar LA, Lassus J, Lebreton G, Montalescot G, Park JJ, Price S, Sionis A, Yannopolos D, Harjola VP, Levy B, Thiele H. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Med* 2018;44(6):760-773.
123. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP, European Resuscitation C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:43-50.
124. Christian MD, Hawryluck L, Wax RS, Cook T, Lazar NM, Herridge MS, Muller MP, Gowans DR, Fortier W, Burkle FM. Development of a triage protocol for critical care during an influenza pandemic. *CMAJ* 2006;175(11):1377-81.

125. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* 2020;9(2).
126. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung* 2017;195(2):201-208.
127. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011;342:d1642.
128. Fleming DM, Verlander NQ, Elliot AJ, Zhao H, Gelb D, Jehring D, Nguyen-Van-Tam JS. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006. *Epidemiol Infect* 2010;138(9):1281-8.
129. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020.
130. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitol P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41(3):407-477.
131. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, Lopez-Sendon J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamazy A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO, Harrell FE, Jr., Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB, Jr., Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y, Group IR. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;382(15):1395-1407.
132. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
133. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80(4):388-393.
134. Celutkiene J, Lainscak M, Anderson L, Gayat E, Grapsa J, Harjola VP, Manka R, Nihoyannopoulos P, Filardi PP, Vrettou R, Anker SD, Filippatos G, Mebazaa A, Metra M, Piepoli M, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Seferovic P. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22(2):181-195.
135. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, Shibata S, Tanaka M, Watanabe Y, Akasaka H, Ohnishi H, Yoshida H, Takizawa H, Saitoh S, Ura N, Shimamoto K, Miura T. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28(1):15-21.
136. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khaliq Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, Tayal U, Auger D, Midwinter W, Whiffin N, Rajani R, Dungu JN, Pantazis A, Cook SA, Ware JS, Baksi AJ, Pennell DJ, Rosen SD, Cowie MR, Cleland JGF, Prasad SK. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *The Lancet* 2019;393(10166):61-73.
137. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, de Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019:

- pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21(10):1169-1186.
138. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003;3(8):977-81.
 139. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015;15(4):1101-4.
 140. Li F, Cai J, Dong N. First Cases of COVID-19 in Heart Transplantation From China. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
 141. Ren Z-L, Hu R, Wang Z-W, Zhang M, Ruan Y-L, Wu Z-Y, Wu H-B, Hu X-P, Hu Z-P, Ren W, Li L-C, Dai F-F, Liu H, Cai X. Epidemiological and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*.
 142. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395(10229):1033-1034.
 143. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343(9):611-7.
 144. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, Bergler-Klein J, Grimm M, Gabriel H, Maurer G. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(1):151-6.
 145. Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, DeSimone JP, Leavitt BJ, Helm RE, Olmstead EM, Costa SP, DiScipio AW, Likosky DS, Schmoker JD, Quinn RD, Sisto D, Klemperer JD, Sardella GL, Baribeau YR, Frumiento C, Brown JR, O'Rourke DJ, Northern New England Cardiovascular Disease Study G. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;112(10):1635-40.
 146. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109(19):2302-8.
 147. Chin CW, Shah AS, McAllister DA, Joanna Cowell S, Alam S, Langrish JP, Strachan FE, Hunter AL, Maria Choy A, Lang CC, Walker S, Boon NA, Newby DE, Mills NL, Dweck MR. High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2014;35(34):2312-21.
 148. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(19):2016-25.
 149. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 2014;371(8):744-56.
 150. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020.
 151. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG, Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609-20.
 152. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros

- V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB, Investigators P. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382(9):799-809.
153. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1695-1705.
 154. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, 3rd, Forrest JK, Tchetché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ, Evolut Low Risk Trial I. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380(18):1706-1715.
 155. Arora S, Strassle PD, Kolte D, Ramm CJ, Falk K, Jack G, Caranasos TG, Cavender MA, Rossi JS, Vavalle JP. Length of Stay and Discharge Disposition After Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11(9):e006929.
 156. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-2200.
 157. Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1231-1248.
 158. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW, Kim JJ. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019;139(11):1354-1365.
 159. Zilberszac R, Heinze G, Binder T, Laufer G, Gabriel H, Rosenhek R. Long-Term Outcome of Active Surveillance in Severe But Asymptomatic Primary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11(9):1213-1221.
 160. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Jr., Stebbins A, Kar S, Thourani V, Ailawadi G. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(19):2315-2327.
 161. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020.
 162. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-3104.
 163. Sommerstein R, Grani C. Rapid Response: Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020;368:m810.
 164. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020.
 165. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, Tikellis C, Grant SL, Lew RA, Smith AI, Cooper ME, Johnston CI. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26(4):369-75; discussion 322-4.

166. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43(5):970-6.
167. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6.
168. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9.
169. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes ESAC. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets* 2017;18(11):1301-1313.
170. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT04287686, Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. (March 17, 2020; date last accessed).
171. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020.
172. de Simone G, ESC Council on Hypertension, On behalf of the Nucleus Members. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. (March 13, 2020; date last accessed).
173. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, Oto A, Potpara TS, Steffel J, Marin F, de Oliveira Figueiredo MJ, de Simone G, Tzou WS, Chiang CE, Williams B, Reviewers, Dan GA, Gorenek B, Fauchier L, Savelieva I, Hatala R, van Gelder I, Brguljan-Hitij J, Erdine S, Lovic D, Kim YH, Salinas-Arce J, Field M. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19(6):891-911.
174. Tsang OT, Chau TN, Choi KW, Tso EY, Lim W, Chiu MC, Tong WL, Lee PO, Lam BH, Ng TK, Lai JY, Yu WC, Lai ST. Coronavirus-positive nasopharyngeal aspirate as predictor for severe acute respiratory syndrome mortality. *Emerg Infect Dis* 2003;9(11):1381-7.
175. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020:2020.02.27.20028530.
176. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020.
177. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020;2(2):e200067.
178. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y, Wang X, Yang M, Sung J, Xie Y. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients. *The Lancet* 2020;Preprints.
179. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, Rodger M, Vonk Noordegraaf A, Klok FA. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18028.
180. Cardiac Society of Australia and New Zealand. COVID-19 resources. (April 1, 2020; date last accessed).
181. Hearth Rythm Society. HRS COVID-19 Task Force Message. (March 20, 2020; date last accessed).
182. National Health Society. NHS Clinical guide for the management of cardiology patients during the coronavirus pandemic. (April 1, 2020; date last accessed).
183. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F,

- Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18(11):1609-1678.
184. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deftereos SG, Diller GP, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B, Grace A, Ho SY, Kaski JC, Kuck KH, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A, Group ESCSD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41(5):655-720.
185. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ, Group ESCSD. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36(41):2793-2867.
186. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlar A, Wyllie J, Zideman DA, Group ERCGW. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
187. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C, Document R, Ackerman M, Belhassen B, Estes NA, 3rd, Fatkin D, Kalman J, Kaufman E, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Vohra J, Refaat M, Etheridge SP, Campbell RM, Martin ET, Quek SC, Heart Rhythm S, European Heart Rhythm A, Asia Pacific Heart Rhythm S. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013;15(10):1389-406.
188. European Society of Cardiology, European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2013;15(8):1070-118.
189. Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH, Group ESCSD. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2019;21(1):7-8.
190. Ambrus DB, Benjamin EJ, Bajwa EK, Hibbert KA, Walkey AJ. Risk factors and outcomes associated with new-onset atrial fibrillation during acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2015;30(5):994-7.
191. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, Ong DS, Peelen LM, van Vught LA, Schultz MJ, van der Poll T, Bonten MJ, Cremer OL, * MC. Incidence, Predictors, and Outcomes of

- New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(2):205-211.
192. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest* 2014;146(5):1187-1195.
 193. 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.
 194. Wu C-I, Postema PG, Arbelo E, Behr ER, Bezzina CR, Napolitano C, Robyns T, Probst V, Schulze-Bahr E, Remme CA, Wilde AAM. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*.
 195. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J. COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome. *HeartRhythm Case Reports*.
 196. Alexander LK, Keene BW, Yount BL, Geratz JD, Small JD, Baric RS. ECG changes after rabbit coronavirus infection. *J Electrocardiol* 1999;32(1):21-32.
 197. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research* 2020;30(3):269-271.
 198. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases* 2020.
 199. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain J-M, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105949.
 200. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020:105932.
 201. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. (March 26, 2020; date last accessed).
 202. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honore S, Colson P, Chabriere E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
 203. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Medicine* 2018;16(1):200.
 204. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, van den Hoogen BG, Neyts J, Snijder EJ. Screening of an FDA-Approved Compound Library Identifies Four Small-Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Replication in Cell Culture. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014;58(8):4875-4884.
 205. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai J-P, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen K-Y. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *The Journal of Infectious Diseases* 2015;212(12):1904-1913.
 206. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA, Arabi YM, Allothman A,

- Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Jose J, Hussein MA, Al Muhaidib M, Sadat M, Al Anizi H, Dael R, Assiri AM, AlMazroa M, Asiri A, Memish ZA, Ghazal SS, Alfaraj SH, Bafaqeeh F, Al Harthy A, Al Sulaiman M, Mady A, Mandourah Y, AlMekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Muhammed R, Al Samirrai S, Awad S, Cabal RC, Malibary AA, Al Onazi B, Aljuhani M, Vince M, Almotairi A, Al Enani M, Alqurashi A, Alenezi F, Alkhani N, Maghrabi KA, Al-Hameed F, AlSaedi A, Thaqafi A, Al Oraabi O, Rifai J, Elsamadisi P, Hendy MS, Basher SA, Abduldhaher M, Bajhamoum W, Qushmaq I, Shalhoub S, Taha Y, Memon J, Bashir S, Al-Dossary I, Al Mekhloof S, Al-Muhainy B, Suliman S, Alshahrani MS, Al Bshabshe A, Kharaba A, Al Jabri A, Farid M, Alaidarous A, Alseraihi W, Shahada H, Shimi J, Riaz S, Alharthi B, Yasin O, Khathlan M, Fowler RA, Hayden FG, And the Mtg. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19(1):81.
207. Park SY, Lee JS, Son JS, Ko JH, Peck KR, Jung Y, Woo HJ, Joo YS, Eom JS, Shi H. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *Journal of Hospital Infection* 2019;101(1):42-46.
208. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
209. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pyrc K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine* 2017;9(396):eaal3653.
210. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117(12):6771-6776.
211. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications* 2020;11(1):222.
212. Howard PA. Azithromycin-Induced Proarrhythmia and Cardiovascular Death. *Annals of Pharmacotherapy* 2013;47(11):1547-1551.
213. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes. *Drug Safety* 2010;33(4):303-314.
214. Sagara I, Oduro AR, Mulenga M, Dieng Y, Ogutu B, Tiono AB, Mugenyi P, Sie A, Wasunna M, Kain KC, Djimé AA, Sarkar S, Chandra R, Robbins J, Dunne MW. Efficacy and safety of a combination of azithromycin and chloroquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in two multi-country randomised clinical trials in African adults. *Malaria Journal* 2014;13(1):458.
215. Kimani J, Phiri K, Kamiza S, Duparc S, Ayoub A, Rojo R, Robbins J, Orrico R, Vandenbroucke P. Efficacy and Safety of Azithromycin-Chloroquine versus Sulfadoxine-Pyrimethamine for Intermittent Preventive Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria Infection in Pregnant Women in Africa: An Open-Label, Randomized Trial. *PLOS ONE* 2016;11(6):e0157045.
216. Vicente J, Zusterzeel R, Johannesen L, Ochoa-Jimenez R, Mason JW, Sanabria C, Kemp S, Sager PT, Patel V, Matta MK, Liu J, Florian J, Garnett C, Stockbridge N, Strauss DG.

- Assessment of Multi-Ion Channel Block in a Phase I Randomized Study Design: Results of the CiPA Phase I ECG Biomarker Validation Study. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105(4):943-953.
217. Mzayek F, Deng H, Mather FJ, Wasilevich EC, Liu H, Hadi CM, Chansolme DH, Murphy HA, Melek BH, Tenaglia AN, Mushatt DM, Dreisbach AW, Lertora JJ, Krogstad DJ. Randomized dose-ranging controlled trial of AQ-13, a candidate antimalarial, and chloroquine in healthy volunteers. *PLoS Clin Trials* 2007;2(1):e6.
 218. Wozniacka A, Cygankiewicz I, Chudzik M, Sysa-Jedrzejowska A, Wranicz JK. The cardiac safety of chloroquine phosphate treatment in patients with systemic lupus erythematosus: the influence on arrhythmia, heart rate variability and repolarization parameters. *Lupus* 2006;15(8):521-5.
 219. Teixeira RA, Martinelli Filho M, Benvenuti LA, Costa R, Pedrosa AA, Nishioka SA. Cardiac damage from chronic use of chloroquine: a case report and review of the literature. *Arq Bras Cardiol* 2002;79(1):85-8.
 220. Lee JH, Chung WB, Kang JH, Kim HW, Kim JJ, Kim JH, Hwang HJ, Lee JB, Chung JW, Kim HL, Choi YS, Park CS, Youn HJ, Lee MY. A case of chloroquine-induced cardiomyopathy that presented as sick sinus syndrome. *Korean Circ J* 2010;40(11):604-8.
 221. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(4):545-551.
 222. Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, Kalil-Filho R, Bonfa E, Martinelli Filho M. Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace* 2014;16(6):887-92.
 223. Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, Paterson DJ, Cujec B, Ringrose J, Oudit GY. Hydroxychloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1706-15.
 224. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, Bub G, Channon K, Paterson DJ, Terrar DA, Burton RA. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I_f*: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm* 2015;12(10):2186-94.
 225. Mollerach FB, Scolnik M, Catoggio LJ, Rosa J, Soriano ER. Causes of fetal third-degree atrioventricular block and use of hydroxychloroquine in pregnant women with Ro/La antibodies. *Clin Rheumatol* 2019;38(8):2211-2217.
 226. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, Chen K, Liu F, Chen L. Electrophysiologic Studies on the Risks and Potential Mechanism Underlying the Proarrhythmic Nature of Azithromycin. *Cardiovasc Toxicol* 2017;17(4):434-440.
 227. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* 2018;2018:1574806.
 228. U.S. Food and Drug Administration. ZITHROMAX (azithromycin) for IV infusion only. Highlights of prescribing information. Reference ID: 4051690
 229. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366(20):1881-90.
 230. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, De Ponti F. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug Saf* 2010;33(4):303-14.
 231. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, Mei WY, Liu LJ, Long M, Yao FJ, Liu J, Liao XX, Du ZM, Dong YG, Ma H, Xiao HP, Wu SH. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(20):2173-2184.
 232. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J Pharm Pract* 2014;27(5):496-500.
 233. Lu ZK, Yuan J, Li M, Sutton SS, Rao GA, Jacob S, Bennett CL. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(2):295-303.

234. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, Bennett CL, Nahhas G, Sutton SS, Jacob S, Strayer SM. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12(2):121-7.
235. Rathbun CR, Liedtke MD, Blevins SM, Harrison D, Lockhart SM, Salvaggio M, Acosta EP. Electrocardiogram abnormalities with atazanavir and lopinavir/ritonavir. *HIV Clin Trials* 2009;10(5):328-36.
236. Grange S, Schmitt C, Banken L, Kuhn B, Zhang X. Thorough QT/QTc study of tocilizumab after single-dose administration at therapeutic and suprathreshold doses in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(11):648-55.
237. Akbulak RO, Rosenkranz SC, Schaeffer BN, Pinnschmidt HO, Willems S, Heesen C, Hoffmann BA. Acute and long-term effects of fingolimod on heart rhythm and heart rate variability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;19:44-49.
238. Gold R, Comi G, Palace J, Siever A, Gottschalk R, Bijarnia M, von Rosenstiel P, Tomic D, Kappos L, Investigators FS. Assessment of cardiac safety during fingolimod treatment initiation in a real-world relapsing multiple sclerosis population: a phase 3b, open-label study. *J Neurol* 2014;261(2):267-76.
239. Limmroth V, Ziemssen T, Lang M, Richter S, Wagner B, Haas J, Schmidt S, Gerbershagen K, Lassek C, Klotz L, Hoffmann O, Albert C, Schuh K, Baier-Ebert M, Wendt G, Schieb H, Hoyer S, Dechend R, Haverkamp W. Electrocardiographic assessments and cardiac events after fingolimod first dose - a comprehensive monitoring study. *BMC Neurol* 2017;17(1):11.
240. Brown B, Weiss JL, Kolodny S, Meng X, Williams IM, Osborne JA. Analysis of cardiac monitoring and safety data in patients initiating fingolimod treatment in the home or in clinic. *BMC Neurol* 2019;19(1):287.
241. Jacobs M, Rodger A, Bell DJ, Bhagani S, Cropley I, Filipe A, Gifford RJ, Hopkins S, Hughes J, Jabeen F, Johannessen I, Karageorgopoulos D, Lackenby A, Lester R, Liu RS, MacConnachie A, Mahungu T, Martin D, Marshall N, Mephram S, Orton R, Palmarini M, Patel M, Perry C, Peters SE, Porter D, Ritchie D, Ritchie ND, Seaton RA, Sreenu VB, Templeton K, Warren S, Wilkie GS, Zambon M, Gopal R, Thomson EC. Late Ebola virus relapse causing meningoencephalitis: a case report. *Lancet* 2016;388(10043):498-503.
242. Sodero A, Squitieri M, Mazzeo S, Pasca M, Mata S, Pieri F, Bessi V, Sorbi S. Acute Symptomatic Sinus Bradycardia in High-Dose Methylprednisolone Therapy in a Woman With Inflammatory Myelitis: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Case Rep* 2019;12:1179547619831026.
243. Vasheghani-Farahani A, Sahraian MA, Darabi L, Aghsaie A, Minagar A. Incidence of various cardiac arrhythmias and conduction disturbances due to high dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;309(1-2):75-8.
244. Giudicessin JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020;[published online ahead of print March 25, 2020].
245. Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996;93(3):407-11.
246. Garabelli P, Stavrakis S, Albert M, Koomson E, Parwani P, Chohan J, Smith L, Albert D, Xie R, Xie Q, Reynolds D, Po S. Comparison of QT Interval Readings in Normal Sinus Rhythm Between a Smartphone Heart Monitor and a 12-Lead ECG for Healthy Volunteers and Inpatients Receiving Sotalol or Dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016;27(7):827-32.
247. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H, Group ESCSD. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(16):1330-1393.

248. Duchin K, Duggal A, Atiee GJ, Kidokoro M, Takatani T, Shipitofsky NL, He L, Zhang G, Kakkar T. An Open-Label Crossover Study of the Pharmacokinetics of the 60-mg Edoxaban Tablet Crushed and Administered Either by a Nasogastric Tube or in Apple Puree in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(2):221-228.
249. Moore KT, Krook MA, Vaidyanathan S, Sarich TC, Damaraju CV, Fields LE. Rivaroxaban crushed tablet suspension characteristics and relative bioavailability in healthy adults when administered orally or via nasogastric tube. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3(4):321-7.
250. Song Y, Chang M, Suzuki A, Frost RJ, Kelly A, LaCreta F, Frost C. Evaluation of Crushed Tablet for Oral Administration and the Effect of Food on Apixaban Pharmacokinetics in Healthy Adults. *Clin Ther* 2016;38(7):1674-1685 e1.
251. Song Y, Wang X, Perlstein I, Wang J, Badawy S, Frost C, LaCreta F. Relative Bioavailability of Apixaban Solution or Crushed Tablet Formulations Administered by Mouth or Nasogastric Tube in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2015;37(8):1703-12.
252. Medscape. Drug interaction checker.
253. University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions - Prescribing resources. (March 20, 2020; date last accessed).
254. Faragon JJ, Budak JZ. National HIV curriculum. Section 3. Antiretroviral therapy/Topic 3. Drug Interactions with Antiretroviral Medications. (February 7, 2020; date last accessed).
255. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *N Engl J Med* 2020;382(13):1194-1196.
256. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, Zhang C, Boyle C, Smith M, Phillips JP. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
257. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, Group ESCSD. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315-2381.