



COVID-19 et Maladies cardiovasculaires. Etude scoping review

COVID-19 and Cardiovascular diseases. Scoping review study

Faten Yahia¹, Lilia Zakhama², Ahmed Ben Abdelaziz³, & Réseau Maghrebin PRP2S⁴

1. Hôpital Fedail à Kharthoum, Soudan, Réseau Maghrébin PRP2S

2. Hôpital des Forces de Sécurité Intérieure-La Marsa, Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie.

3. Hôpital Sahloul-Sousse, Laboratoire de Recherche LR19SP01. Réseau Maghrébin PRP2S, Faculté de Médecine Ibn El Jazzar, Université de Sousse. Tunisie

4. Réseau Maghrébin : Pédagogie Recherche - Publication en Sciences de la Santé

RÉSUMÉ

Contexte: De nombreux patients atteints du COVID-19 ont des co-morbidités cardiovasculaires (CV) préexistantes ou développent une lésion cardiaque aiguë au cours de la maladie.

Objectifs: Etudier le risque d'infection au COVID-19 en présence de maladies CV préexistantes et décrire les nouvelles manifestations CV au cours du COVID-19.

Méthodes: Un «scoping review» a été réalisé via PubMed, pour synthétiser les résultats des recherches actuellement publiées sur ce sujet

Résultats: Les patients atteints des maladies cardiovasculaires étaient plus à risque de développer le COVID-19, surtout dans sa forme sévère. Ces patients étaient cinq à dix fois plus exposés au risque de décès. Les manifestations cardiaques, de novo, étaient dominées par les lésions myocardiques aiguës, définies par une élévation significative des troponines cardiaques. Celles-ci se produisaient chez 7 à 17% des patients hospitalisés. La présence d'une nouvelle lésion cardiaque chez les patients atteints du COVID-19, était constamment associée à un mauvais pronostic.

Conclusion : Étant donné l'énorme enjeu cardiovasculaire posé par la pandémie COVID-19 et l'impact pronostique des lésions cardiaques, des recherches supplémentaires de haut niveau de preuve seront nécessaires.

Mots-clés : Coronavirus – Maladies cardiovasculaires – Myocardite – Hypertension artérielle – Risque - Pronostic

SUMMARY

Introduction: Many patients with COVID-19 have pre-existing cardiovascular (CV) co-morbidities or develop acute heart damage during the course of the disease.

Objectives: To study the risk of COVID-19 infection in the presence of preexisting CV diseases and to describe new CV manifestations during COVID-19.

Methods: A "scoping review" was carried out via PubMed, to synthesize the results of research currently published on this subject.

Results: Patients with cardiovascular disease were at greater risk of developing COVID-19, especially in its severe form. These patients were five to ten times more at risk of death. Cardiac manifestations, de novo, were dominated by acute myocardial damage, defined by a significant elevation of cardiac troponins. These occurred in 7 to 17% of hospitalized patients. The presence of a new heart lesion in patients with COVID-19 was consistently associated with a poor prognosis.

Conclusion: Given the enormous cardiovascular challenge posed by the COVID-19 pandemic and the prognostic impact of heart damage, additional research at a high level of evidence will be necessary.

Keywords: Coronavirus – Cardiovascular diseases – Myocarditis – Hypertension – Risk - Prognostic

Correspondance

Faten Yahia

Email: faatenyahia@yahoo.fr

INTRODUCTION

Depuis décembre 2019, le monde entier vit au rythme d'une crise sanitaire grave provoquée par l'émergence d'un nouveau coronavirus, connu officiellement sous le nom de SARS-CoV-2 pour «SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome» et provoquant un syndrome de détresse respiratoire, baptisé COVID-19 pour «*Coronavirus disease 2019* », par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) [1]. Initialement isolé dans la ville de Wuhan de la province de Hubei en Chine, ce virus doté d'une importante « infectivité » même au cours de la phase asymptomatique et d'une virulence vraisemblablement sous-estimée, s'est propagé dans plus de 200 pays et territoires à travers le monde, faisant déclarer une pandémie par l'OMS depuis le 11 mars 2020 [2].

Le COVID-19 affecte essentiellement les voies respiratoires avec un large spectre d'expression clinique. Bien qu'il s'agisse de formes bénignes le plus souvent, 16% des cas peuvent se compliquer de pneumonie sévère, de Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) et de défaillance multi-organes [3, 4]. L'évolution rapide de la littérature, attire l'attention sur des nombreux dommages du système Cardio-Vasculaire (CV) observés chez les patients infectés, faisant suggérer une potentielle interaction bidirectionnelle du Sars-Cov-2 avec le système CV. En effet, certaines publications ont rapporté que les patients ayant des co-morbidités CV préexistantes seraient plus susceptibles à développer une infection au COVID-19, surtout dans sa forme grave [4, 5] et parallèlement le Sars-Cov-2, semble être à l'origine non seulement d'une décompensation des comorbidités sous-jacentes mais aussi de nouvelles lésions cardiaques spécifiques [6, 7].

Étant donné que notre compréhension de ce sujet évolue aux dépens des données récentes et en perpétuelle évolution, il est important d'élaborer une revue synthétique de la littérature, pour mettre au point les enseignements issus de l'expérience précoce limitée avec le COVID-19. D'où l'intérêt de ce travail qui a pour objectifs d'explorer l'état des connaissances actuelles sur deux questions essentielles:

1. *La présence de co-morbidités CV préexistantes constitue-elle un facteur de risque d'infection au COVID-19 ? influence-t-elle le pronostic des patients atteints du COVID-19 ?*

2. *Quelles sont les nouvelles manifestations CV causées par l'infection au COVID-19 ? Quel est leur impact pronostique chez les patients atteints du COVID-19 ?*

METHODES

Une revue exploratoire (scoping review) de la littérature disponible sur le COVID-19, depuis décembre 2019, a été effectuée par une équipe de trois chercheurs dont deux cardiologues et un épidémiologiste. Ainsi, une recherche documentaire a été menée sur Medline via son interface PubMed, à travers la requête documentaire suivante, à la date du 14/04/2020: (“Cardiovascular Diseases”[Mesh] OR “Cardiovascular Diseases”[All Fields] OR “Cardiology”[Mesh] OR “Cardiology”[All Fields] OR “Cardiology Service, Hospital”[Mesh] OR “Cardiology Service”[All Fields]) AND (“COVID-19”[All Fields] OR “COVID-2019”[All Fields] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”[Supplementary Concept] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”[All Fields] OR “2019-nCoV”[All Fields] OR “SARS-CoV-2”[All Fields] OR “2019nCoV”[All Fields] OR (“Wuhan”[All Fields] AND (“coronavirus”[MeSH Terms] OR “coronavirus”[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT])).

Dans un premier temps, et après exclusion des doublons et des « case reports », seuls les titres des publications qui répondaient aux deux questions de recherche, accompagnées des abstracts en langues française ou anglaise, ont été sélectionnés. Dans un deuxième temps, la sélection définitive des articles éligibles à la requête s'est basée sur les abstracts et sur les textes intégraux, s'ils étaient accessibles. Lors de lecture des articles sélectionnés, les données bibliométriques, épidémiologiques et cliniques suivantes ont été extraites: le type de l'étude, la taille de l'échantillon, les caractéristiques générales de la population étudiée, la prévalence des co-morbidités CV, la prévalence et la nature des manifestations cardiaques objectivées dans la population d'étude, l'impact pronostique des comorbidités CV préexistantes et /ou des lésions cardiaques de novo et/ou leur corollaire (élévation des bio marqueurs cardiaques), les interactions médicamenteuses possibles avec l'infection au COVID-19 (notamment la relation des bloqueurs du système RAA avec le Sars-Cov-2) et les implications éventuelles sur l'état des connaissances, sur la pratique médicale et de la recherche scientifique.

RESULTATS

Au total 22 articles (figure 1) ont été inclus dans cette «scoping review» ayant porté essentiellement sur des séries de cas rétrospectives (n=13), mais aussi des méta-analyses (n=6), des séries prospectives (n=2) et des travaux transversaux (n=1) ainsi que des recommandations

et/ou communiqués des sociétés savantes et des comités d'experts (n=6). Environ 80% (n=18) de ces articles émanaient de la Chine, épice initial de la pandémie du COVID-19 et consistaient le plus souvent en des séries rétrospectives mono centrées élaborées dans un contexte d'urgence. Les résultats de cette revue exploratoire ont été listés au niveau du tableau 1.

Tableau 1 : Récapitulatif des principaux résultats des articles inclus au scoping review sur COVID-19 et système cardiovasculaire

Partie A

Auteurs	Type et population d'étude	Résultats
Chen C et al.[49]	-Transversale (série de cas) -150 patients confirmés positifs au COVID-19	-La présence d'une cardiopathie connue (OR=16,6, IC 95%CI [2,3-120,6] et le taux élevé de troponine I (OR=26,9, IC 95% [4,1-177,3]) étaient des facteurs prédictifs indépendants d'une forme critique du COVID-19 (nécessitant des soins intensifs)
Chen T et al. [50]	-Rétrospective (série de cas) -799 patients confirmés positifs au COVID-19	-Les co morbidités cardiovasculaires étaient plus fréquentes chez les patients COVID-19 décédés, comparés à ceux remis de l'infection (48% vs 14%) -Les complications étaient plus observées dans le groupe des patients décédés (SDRA (100%), sepsis (100%), lésion cardiaque aiguë (77%), insuffisance respiratoire de type I (51%), insuffisance cardiaque (49%).
Chow N et al. [51]	-Méta-analyse -7162 patients COVID-19 positifs	-37,6% des patients COVID-19 avaient au moins une co-morbidité (respectivement dans l'ordre : le diabète, l'insuffisance respiratoire chronique, et la maladie cardiovasculaire), qui les prédisposaient à développer des formes plus graves du COVID-19, comparés aux patients sans comorbidités
Du Y et al. [52]	-Rétrospective (série de cas) -85 patients décédés d'une infection au COVID-19 (âge médian : 65,8 ans, 72,9% des hommes)	-Les comorbidités cardio-métaboliques étaient les plus fréquentes (hypertension artérielle, diabète et maladie coronaire). -La majorité des patients COVID-19 étaient décédés d'une atteinte multi-système. 81,2% des patients ont présenté un choc et 60% des arythmies.
Emami et al.[53]	-Méta-analyse -76993 patients infectés au COVID-19	Les prévalences poolées des comorbidités étaient comme suit : hypertension artérielle (16,37%) maladies cardiovasculaires (12,11%) et diabète (7,87%)
Guo et al.[12]	-Rétrospective (série de cas) -187 patients confirmés positifs au COVID-19 (âge moyen/ 58,5±14,66 ans)	-35,3% des patients avaient une co-morbidité cardiovasculaire connue (hypertension artérielle, maladie coronaire, cardiomyopathie) -27,8% des patients ont présenté une lésion cardiaque -Les taux de troponines TnT étaient linéairement corrélés aux taux de CRP-hs et NT pro-BNP. -Le taux de mortalité était plus élevé (69,44%) dans le sous-groupe de patients avec co-morbidité cardiovasculaire connue et élévation des TnT. -Les patients ayant présenté une élévation des TnT, étaient les plus exposés aux arythmies malignes, à l'usage des corticoïdes (71,2% vs 51%) et au recours à une ventilation, mécanique (59,6% vs 10,4%).
He X W et al. [54]	-Rétrospective (série de cas) -54 patients atteints de formes sévères ou critiques du COVID-19 (âge médian: 68 ans)	-La prévalence des comorbidités cardio-métaboliques était comme suit: l'hypertension artérielle (24,1%), le diabète (14,8%), maladie coronaire (5,6%). -44,4% des patients COVID-19 avaient développé une lésion cardiaque et 48,1% étaient décédés. -Le taux de mortalité (60,9% vs 25,8%) ainsi que les taux sériques de CRP et NT-pro BNP, étaient plus élevés chez les patients ayant présenté une lésion cardiaque, comparés à ceux exempts de toute lésion cardiaque -La prévalence de lésions cardiaques était plus importante chez les patients ayant des formes sévères à critiques du COVID-19
Huang et al.[7]	-Prospective (série de cas) -41 patients infectés hospitalisés (âge médian: 49 ans, 73% des hommes)	- Les co-morbidités préexistantes étaient observées dans 32% : diabète (20%), hypertension (15%) et maladies cardiovasculaires (15%) Les complications observées étaient : SDRA (29%), lésion cardiaque (12%) et surinfection (10%). -32% des patients COVID-19 ont nécessité des soins de réanimation et 15% ont décédé -Les marqueurs d'inflammation étaient significativement plus élevés chez les patients en soins intensifs
Klok et al.[21]	-Prospective (série de cas) -184 patients en soins intensifs avec une pneumonie COVID-19 confirmée	- La mortalité des patients COVID-19 était de 13%. - Des événements thrombotiques veineux ont été diagnostiqués chez 31% des patients COVID-19 (IC 95% [20-41]) dont 27% (IC 95% [17-37]) étaient liés à une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde. - Des événements thrombotiques artériels ont été diagnostiqués chez 3,7% (IC 95% [0-8,2])

Partie B

Auteurs	Type et population d'étude	Résultats
Li B et al. [5]	-Méta-analyse -1527 patients confirmés positifs au COVID-19	-Les prévalences poolées des co-morbidités cardio-métaboliques étaient de 17,1% pour l'hypertension artérielle, 16,4% pour les maladies cardio-cérébro-vasculaires et de 9,7% pour le diabète. -Ces co-morbidités étaient 2 à 3 fois plus fréquentes chez les patients admis avec formes sévères et/ou admis en soins intensifs. -8% des patients au moins avaient développé une lésion cardiaque, soit 13 fois plus chez les patients admis avec formes sévères et/ ou admis en soins intensifs
Li X et al. [11]	-Rétrospective (série de cas) -25 patients COVID-19 positifs décédés	-L'âge avancé et les maladies cardio-métaboliques (hypertension artérielle, diabète...) étaient les plus importants facteurs de risque de mortalité d'une infection au COVID-19. -Le cœur est le deuxième organe le plus atteint après les poumons -L'élévation des troponines (TnI) parmi d'autres bio marqueurs était un indicateur d'aggravation de l'infection.
Lippi et al.[13]	-Méta-analyse -341 patients COVID-19 positifs confirmés (dont 36% avec formes sévères)	-Le taux de troponines (TnI) était significativement élevé chez les patients COVID-19 ayant des formes sévères (comparés à ceux avec des formes non sévères).
Peng Y D et al. [55]	-Rétrospective (série de cas) -112 patients ayant des co-morbidités CV et positifs au COVID-19	-La lymphopénie était plus fréquente chez les patients critiques -l'obésité était plus fréquente chez les patients critiques, ayant décédés -aucune différence significative en termes d'usage des IEC/ARA2 chez les patients critiques ou non. -Les facteurs de risque de mortalité seraient une inflammation fulminante, une accumulation d'acide lactique et des événements thrombotiques
Shi et al.[20]	-Rétrospective (série de cas) -416 patients COVID-19 positifs (âge moyen : 64 ans, 50,7% des femmes)	-19,7% des patients COVID-19 avaient une lésion cardiaque -Les complications (SDRA et l'insuffisance rénale aigue...) étaient plus fréquentes chez le groupe de patients ayant une lésion cardiaque (58,5% vs14,7%) -Les patients avec lésion (comparés à ceux sans lésion) étaient plus exposés au décès (HR 4.26 [IC 95%, 1,92-9,49])
Wang D et al.[8]	-Rétrospective (série de cas) -138 patients hospitalisés, infectés au COVID-19 (âge médian: 56 ans, 54,3% des hommes, 26% ayant nécessité des soins intensifs)	-Les patients ayant nécessité des soins intensifs étaient plus âgés (médianes : 66 ans vs 51 ans), dyspnéiques (23 [63.9%] vs 20 [19.6%]) et avaient plus de co morbidités cardiovasculaires (26 [72.2%] vs 38 [37.3%]) comparés à ceux non admis en soins intensifs, -16,7% ont présenté une arythmie cardiaque -La mortalité était de 4,3%
Wang L et al. [56]	-Rétrospective (série de cas) -339 patients infectés au COVID-19 (âge moyen 71±8 ans, 51% femmes)	-Les co-morbidités les plus fréquentes étaient respectivement l'hypertension artérielle (40,8%), le diabète (16%) et les maladies CV (15,7%). -Les maladies cardiovasculaires étaient parmi les facteurs prédictifs de mortalité (HR : 1,86 p=0,03)
Wang X et al. [57]	-Rétrospective (série de cas) -1012 patients infectés au COVID-19 et stables	-Les maladies cardiovasculaires parmi d'autres (sexe masculin, âge avancé, diabète, frissons, Sato2 ≤93%, hyperleucocytose, larges opacités de consolidations pulmonaires) étaient des facteurs de risque d'aggravation de l'infection au COVID-19 (formes sévères ± nécessité de soins intensifs)
Wu J et al. [58]	-Rétrospective (série de cas) -280 patients confirmés positifs au COVID-19	- 85,54% des patients COVID-19 avec formes sévères avaient une co-morbidité cardio-métabolique -Les facteurs prédictifs de progression vers les formes sévères étaient la présence de co-morbidité, délai tardif d'initiation des antiviraux et l'âge avancé ≥ 65 ans.
Wu Z et al. [3]	-Méta-analyse -72 314 (62% patients infectés confirmés, 87% âgés entre 30 et 79 ans, 81% formes légères)	-Mortalité globale de 2,3%, s'élevait à 10,5% en présence d'une maladie cardiovasculaire à 7,3% en cas du diabète et à 6% en cas d'hypertension artérielle
Yang J et al.[59]	-Méta-analyse -46248 patients confirmés positifs au COVID-19	-Les co-morbidités les plus fréquemment retrouvées étaient respectivement : l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires chroniques -Comparés aux patients avec formes légères à modérées, les patients ayant des formes sévères du COVID-19, étaient 2,36 fois plus hypertendus, 2,46 fois plus insuffisants respiratoires chroniques et 3,42 fois plus porteurs d'une maladie cardiovasculaire
Yang X et al.[19]	-Rétrospective (série de cas) -710 patients avec pneumonie liés au COVID-19(âge moyen : 59,7 ans, 67%des hommes)	-61,5% des patients COVID-19 ont décédé -Comparés aux patients COVID-19 qui ont survécu, ceux décédés étaient plus âgés, avec plus de SDRA (81% vs 45%), et ont nécessité plus de ventilation mécanique (94% vs 35%)
Zhou et al.[16]	-Rétrospective (série de cas) -191 patients confirmés positifs au COVID-19	-48% des patients, avaient une co-morbidité cardio-métabolique : hypertension artérielle (30%), diabète (19%) et maladie coronaire (8%) -l'âge avancé (OR 1,1 ; IC 95% [1,03–1,17]), score SOFA (<i>sequential organ failure assessment</i>) élevé (OR 5,65 ; IC 95% [2,61–12,23]) et un taux de D-Dimères >1 µg/mL (OR 18,42 ; IC 95% [2,64–128,55]), étaient les facteurs prédictifs indépendants de la mortalité intra-hospitalière.

Concernant la première question de recherche, les patients avec co-morbidités CV sous-jacentes, étaient plus à risque de développer une infection au COVID-19 surtout dans sa forme sévère, avec un risque accru de décès. Dans une méta-analyse [5] de six registres chinois cumulant 1527 patients positifs au COVID-19, les prévalences poolées des co-morbidités cardio-cérébro-métaboliques étaient de 9,7% pour le diabète, 16,4% pour les antécédents de maladie coronaire et/ou d'accident vasculaire cérébral et de 17,1% pour l'Hypertension Artérielle (HTA).

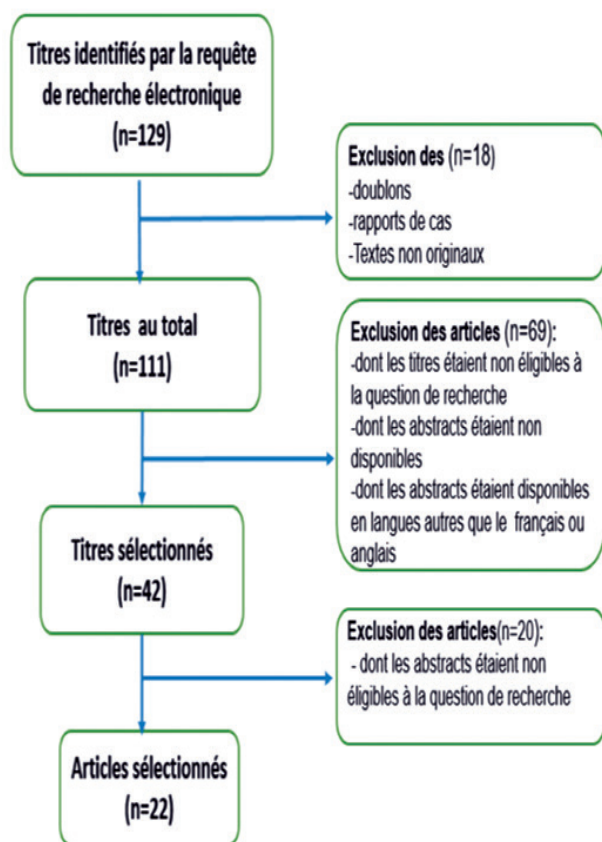


Figure 1: Diagramme à flux des articles inclus dans une étude « scoping review » sur COVID et système cardiovasculaire, à partir de la base des données Medline

Selon une première série chinoise à Wuhan [8], ces comorbidités étaient encore plus élevées chez les patients atteints de formes plus sévères du COVID-19, avec une prévalence de 50,3% pour l'HTA, 22,2% pour le diabète, 25% pour la maladie cardiaque, et 16,7% pour la maladie cérébro-vasculaire; ces conditions chroniques étaient

presque deux fois plus élevées chez les patients souffrant de formes graves.

La présence de ces co-morbidités serait à l'origine d'un plus mauvais pronostic, en particulier un risque de surmortalité. En effet, le rapport du centre chinois de contrôle et de prévention des maladies, a fait état d'une multiplication des taux de mortalité de presque 11,5 fois en présence de maladie CV, de huit fois en présence de diabète et de sept fois en cas d'HTA [9]. En Italie, également l'épicentre européen le plus touché par le COVID-19, d'après les premiers rapports sanitaires officiels, la quasi-totalité (99%) des patients infectés et décédés, étaient suivis pour au moins une co-morbidité : trois quarts étaient connus hypertendus, environ un tiers suivi pour diabète ou maladie coronarienne et un quart pour fibrillation atriale. L'importante prévalence de ces conditions préexistantes, serait vraisemblablement à l'origine de la sévérité de l'expérience italienne et pourrait expliquer la moindre létalité observée en chine, comparée aux autres épicentres européens et américains [10].

Concernant la deuxième question de recherche, en plus de représenter un important facteur de risque du COVID-19, les maladies CV peuvent également être une conséquence de l'infection par le Sars-CoV-2. Les complications d'ordre CV ont été rapidement observées dans les premières séries de malades infectés par le Sars-Cov-2 en Chine, dominées par la **lésion myocardique aigue**. La revue des publications sur le sujet, a retrouvé que différentes définitions ont été proposées pour identifier une lésion cardiaque aigue comprenant l'élévation des bio marqueurs cardiaques (CK-MB, LDH, NT-pro-BNP et troponines) et /ou des anomalies électro cardiographiques et /ou écho cardiographiques et /ou arrêt cardiaque [6, 11-13].

Toutefois, la majorité de ces papiers ont opté pour une définition sommaire basée sur l'élévation du taux des troponines I, au-dessus du 99^{ème} percentile, sans précision d'un protocole de mesure, ni de seuils et ni de méthode d'analyse. Ainsi, la prévalence des lésions cardiaques aiguës a été variable, globalement estimée à 7-17% chez les patients hospitalisés, 22% chez ceux nécessitant des soins de réanimation et 59 % chez les décédés [5, 8, 13, 14].

La commission nationale de la santé de Chine (NHC), a même signalé qu'une symptomatologie cardiaque faite de palpitations et de douleurs thoraciques, pourrait dominer la présentation clinique initiale chez certains patients infectés au COVID-19 [6].

S'agissant de **myocardite**, une série [15] a estimé sa prévalence à 7% et a conclu qu'un tiers des décès étaient imputables à la présence de myocardites.

Concernant les **SCA avec sus décalage persistant du segment ST (SCA ST+)** attribuable à une infection au COVID-19, aucune incidence n'a été proposée à l'heure actuelle, mais l'état des lieux prévoit un taux faible, notamment avec nombreuses coronarographies blanches, faisant passer la myocardite au premier plan des hypothèses diagnostiques.

Pour l'**insuffisance cardiaque (IC)**, seul un registre chinois [16] a rapporté une incidence de 52% chez les patients décédés dans les suites d'une infection au COVID-19 et de 12% chez les patients rétablis. Il est toutefois difficile de trancher entre une nouvelle cardiomyopathie associée à l'infection au COVID-19 ou une décompensation d'une IC préexistante.

Pour les **arythmies**, les premières données ont rapporté des symptômes de palpitations chez 7,3% des patients infectés au COVID-19. Selon une cohorte chinoise [8], une arythmie cardiaque a été documentée chez 16,7% de patients hospitalisés atteints du COVID-19, en particulier chez ceux nécessitant des soins intensifs (soit 44,4%).

Il est important de signaler que la majorité de ces rapports s'accordaient sur la valeur pronostique négative d'une élévation des troponines [7, 8, 16] avec une élévation des taux de troponines linéairement corrélée à l'élévation des marqueurs de l'inflammation (protéine C-réactive, ferritine sérique et interleukine-6) [17], faisant suggérer que la souffrance myocardique serait étroitement associée à la gravité de l'infection virale et pourrait être potentiellement induite et précipitée par une intense réponse inflammatoire systémique. L'élévation des marqueurs cardiaques était aussi liée au pronostic des patients infectés au COVID-19. D'une part, elle a été associée à une lourde morbidité: SDRA, arythmies malignes, insuffisance rénale aigue et coagulopathie [18]. D'autre part, elle a été identifiée comme facteur prédictif indépendant de la mortalité, parmi d'autres: l'âge avancé (dépassant les 60 ans), le genre masculin et la présence des comorbidités préexistantes

(CV, l'HTA, diabète, bronchopathie chronique obstructive et accident vasculaire cérébral) ou de nouvelles lésions cardiaques ou pulmonaires graves type SDRA [19, 20].

D'autres manifestations vasculaires, notamment des **complications thromboemboliques veineuses**, ont été signalées depuis les premiers rapports chinois qui font état d'une élévation des D-Dimères chez les patients infectés au COVID-19, l'associant à une surmortalité hospitalière quand les taux dépassaient 1g/L [14]. Une récente étude néerlandaise [21], a rapporté une incidence élevée d'événements thrombotiques (soit 31%, chez des patients COVID-19 positifs admis en soins intensifs), dont la grande majorité étaient liées à une embolie pulmonaire.

DISCUSSION

Face à la gravité de l'enjeu sanitaire posé par la pandémie galopante du COVID-19 et l'impact pronostique majeur des atteintes cardiaques préexistantes ou de novo, une meilleure compréhension des facettes d'interaction entre le Sars-Cov-2 et le système CV est plus que nécessaire pour adapter et optimiser la prise en charge des patients atteints du COVID-19. Pour ceci nous avons procédé à un scoping review qui a permis de mettre au point l'état des connaissances actuelles sur ce sujet. Toutefois, il est important de signaler que les résultats de cette synthèse ont été basés sur des études majoritairement rétrospectives de type « séries de cas » dont la preuve scientifique est très faible. D'où l'intérêt d'actualiser ces conclusions à la lumière de nouvelles publications à venir, de meilleure qualité scientifique.

Cette revue exploratoire a permis de conclure que l'interaction entre Sars-Cov-2 et le système CV est bidirectionnelle.

L'étude du premier sens d'interaction, a démontré que les personnes atteintes de maladies CV étaient plus susceptibles de contracter l'infection et de développer des formes plus sévères de COVID-19, haussant considérablement le taux de mortalité de cette maladie. Force est de constater que cette interaction a été également observée durant des épidémies antérieures causées par d'autres coronavirus analogues au Sars-cov-2. En l'occurrence avec l'épidémie du Sars (en 2002), la prévalence des pathologies cardio-métaboliques était élevée chez les patients infectés avec

11% de diabète et 8% de maladies CV sous-jacentes, potentiellement responsables d'une multiplication par 12 du risque de mortalité [22, 23]. Avec MERS-Cov (*Middle East Respiratory Syndrome*, en 2012), une méta-analyse avait conclu que la moitié des patients infectés étaient hypertendus ou diabétiques et que 30% avaient une maladie CV préexistante [24]. Ceci suggère deux considérations potentielles : 1) une susceptibilité particulière des patients avec co-morbidités cardio-métaboliques à contracter l'infection et à développer une forme sévère. Ceci pourrait être expliquée par la dysfonction immunitaire de ces patients le plus souvent âgés, diabétiques et dyslipidémiques ; 2) l'existence d'un mécanisme d'interaction avec le système CV, spécifique à la famille des coronavirus. Certaines hypothèses stipulent que l'élévation de l'ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme) serait à l'origine de cette interférence. En effet, l'ACE2 a été identifiée comme un récepteur fonctionnel du SARS-CoV-2 qui se lierait via une protéine de pointe (spicule) à l'ACE2 puis envahirait les cellules épithéliales, exprimant l'ACE2 à leur surface, particulièrement au niveau du cœur, poumons, tractus digestif, vaisseaux sanguins et sphère ORL [25]. Hors, il a été suggéré que les taux d'ACE2 pourraient être augmentés en cas de prise d'un inhibiteur du SRA à l'instar des Inhibiteurs des Enzymes de Conversion (IEC) (agissant sur les ACE1 seulement) et antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARAII), potentiellement responsables d'une up-régulation ou expression accrue de l'ACE2 [25]. Ainsi, l'infection par le COVID-19 semble être facilitée chez les patients prémédiqués par IEC ou ARA2, qui seraient sensibilisés à l'entrée et à la propagation virale. En revanche, d'autres études ont suggéré que les taux élevés des ACE2, seraient en mesure de limiter les lésions pulmonaires induites par l'infection virale. En cause, l'augmentation de la conversion de l'angiotensine II en angiotensine [1-7], dont les propriétés vasodilatatrice, anti-fibrosante et anti-inflammatoire ont été expérimentalement démontrées sur des modèles murins. Ainsi, il est important de signaler que **l'ACE2 semble jouer un rôle ambivalent dans l'infection au COVID-19**: délétère lors de la phase de contamination virale puisque servant de récepteur au SARS-CoV-2, puis protecteur lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires.

En pratique, une question critique se pose: *faut-il arrêter les IEC et ARA-II chez les patients hypertendus, insuffisants cardiaques et coronariens infectés ou non*

par le COVID-19 ? A l'état actuel des connaissances scientifiques et en raison de l'absence d'évidence clinique, la prise de position des sociétés internationales de cardiologie [26-29] a été claire sur le sujet: il n'y a pas lieu d'interrompre le traitement chronique par IEC ou le ARA2, ni de retarder l'initiation, ni de switcher ces traitements chez les patients insuffisants cardiaques, hypertendus ou en post-infarctus.

Concernant le deuxième sens d'interaction, plusieurs complications CV ont été identifiées à travers les publications analysées dans ce travail qui ont souligné l'atteinte myocardique aiguë attestée par une élévation significative des troponines et son impact pronostique péjoratif. Cette atteinte myocardique pourrait être secondaire à une myocardite aiguë, à un Syndrome Coronaire Aigu (SCA) de type 1 (secondaire à la déstabilisation de plaques d'athérome ou à des thromboses de stent), ou de type 2 (secondaire à une inadéquation entre la demande et les réserves myocardiques en oxygène), à un syndrome de Tako-Tsubo et dans les formes sévères, elle pourrait se traduire par un choc cardiogénique et conduire même au décès [6]. En ce qui concerne la myocardite, plusieurs cas sporadiques, ont été rapportés dans la littérature [30-32], le plus souvent des formes fulminantes compliquées de dysfonction ventriculaire gauche, dont l'étendue des dommages a été évaluée par IRM cardiaque, sans preuve histologique à l'appui pour trancher sur le mécanisme pathogénique. Quelques pistes laissent présager une myocardite virale avec les résultats d'une autopsie cardiaque dans le contexte de myocardite fulminante, documentant une infiltration inflammatoire mononucléaire non spécifique du tissu cardiaque [15, 33]. D'autres leçons émanent des épidémies antérieures, notamment avec le Sars-Cov, ou une série américaine [34] a rapporté la détection de l'ARN viral dans 35% des spécimens cardiaques examinés, preuve d'une atteinte virale directe.

Pour les SCA ST+ attribuable à une infection au COVID-19, aucune incidence n'est proposée à l'heure actuelle, mais l'état des lieux prévoit un taux faible, notamment avec nombreuses coronarographies blanches, faisant passer la myocardite au premier plan des hypothèses diagnostiques.

Les mécanismes responsables de ces dommages myocardiques seraient secondaires à deux types d'interactions entre le Sars-Cov-2 et le système CV [35-37]. Le premier niveau d'interaction est direct par tropisme cardiaque, se manifestant par une myocardite virale par

lésion directe secondaire à la pénétration du virus dans les cardiomyocytes, via l'ACE2 [38]. Le deuxième type d'interaction est indirect et poly factoriel, les lésions cardiaques seraient, dans ce cas, secondaires à une réponse inflammatoire systémique intense avec une tempête de cytokines [10] contribuant à la souffrance myocardique et à la défaillance multi-organes [39], à l'hypoxie, à l'atteinte micro vasculaire et aux décharges répétées de catécholamines [5].

Plusieurs stratégies à visée cardio-protectrice ont été suggérées pour lutter contre les effets de l'inflammation systémique et ses conséquences pro-coagulantes, par exemple: 1) La majoration des traitements de prévention secondaire: antiagrégant plaquettaire, statines à fortes doses misant sur ses effets pléiotropes pour la stabilisation de plaques, bêtabloquants, et IEC, 2) La poursuite des anti thrombotiques chez les patients ayant eu une revascularisation par angioplastie récente. 3) Instauration d'un traitement de prévention secondaire chez les patients à haut risque CV sans antécédent de pathologies CV documentées. Toutes ces stratégies mériteraient d'être évaluées dans des essais cliniques randomisés. En attendant d'éventuels résultats, l'optimisation des traitements ne pourra être envisagée qu'au cas par cas, selon la balance bénéfices/risques.

Mise à part ces lésions cardiaques aiguës, il semblerait que des effets CV chroniques du COVID-19 sont possibles. En effet, les épidémies antérieures par les virus à tropisme respiratoire ont permis de tirer des leçons sur l'évolution à moyen-à long terme des patients ayant survécu à ces fléaux. Un suivi de 12 ans, chez 25 patients remis d'une infection au Sars-Cov, a démontré une forte prévalence de maladies cardio-métaboliques: 68% avaient une hyperlipémie, 44% des maladies CV et 60% des troubles du métabolisme glucidique [40].

Les mécanismes de dérégulation des métabolismes lipido-glucidiques, demeurent incertains à l'heure actuelle, mais impliquent certainement un plus haut risque CV. Une autre étude [41] ayant évalué l'impact résiduel d'une première hospitalisation pour pneumonie communautaire sur le risque CV, a démontré une augmentation du risque de développer des événements CV, 10 ans après l'hospitalisation index, plaidant en faveur d'une activité pro-inflammatoire et pro-coagulante persistante, au-delà de la résolution de l'épisode aigu. En bref, survivre à une infection au COVID-19, semble s'ajouter à la liste

des facteurs de risques CV et doit impliquer de nouvelles dispositions de suivi spécialisé à moyen et long terme, axées sur la protection CV chez ces patients

A la lumière de cette revue synthétique de la littérature, ces nouvelles données sur l'interaction entre le système CV et le Sars-Cov-2 ont suscité de nouvelles perspectives. Les communiqués des équipes médicales du premier front et les recommandations des sociétés savantes [42-44] s'accordent à indiquer des mesures de protection des patients de la cardiologie (l'encadré 1).

Encadré 1 : Mesures de protection des patients suivis pour des problèmes de cardiologie, du COVID-19

En ce qui concerne la protection des patients habituels de cardiologie, il convient d'éviter tout déplacement inutile des patients stables et de reporter tout examen et/ou visite de contrôle, privilégier la téléconsultation si possible et préparer des laboratoires d'échographie cardiaque et des salles de cathétérisme à la prise en charge des patients atteints ou suspects du COVID-19, avec mise en place d'un système de désinfection.

Concernant, la prise en charge des patients atteints du COVID-19, il convient de suspecter une contribution cardiaque devant tout tableau de détresse respiratoire aiguë associé à des opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique, compatible avec le diagnostic du SDRA. Il serait utile dans ce contexte de procéder au dosage des peptides natriurétiques et de recourir à l'échocardiographie pour retenir l'IC. Il serait judicieux aussi de mesurer initialement le taux bio marqueurs cardiaques et de les contrôler pendant le séjour hospitalier en vue de stratifier la gravité de l'infection et de guetter l'évolution vers une potentielle aggravation clinique. Toutefois, l'interprétation des taux de troponines serait délicate et potentiellement faussement positive en présence de sepsis, hypoxie et insuffisance rénale aiguë. Raison pour laquelle, il est nécessaire de porter un jugement clinique complet qui intègre la symptomatologie, les modifications électro cardiographiques et les données de l'imagerie cardiaque, avant d'émettre le diagnostic de lésion cardiaque authentique.

Par rapport aux **urgences cardiaques**, le contexte épidémique actuel aurait même impacté les délais de

prise en charge des infarctus comme l'a souligné une étude chinoise [45]. L'allongement des délais observés était poly factoriel: découragement des patients d'entrer dans le circuit de soins (de peur de contracter l'infection), débordement des unités de secours et des équipes d'accueil, temps supplémentaire à la préparation des salles de cathétérisme...En bref, Les décisions relatives aux modalités de revascularisation devant un SCA ST+ en phase aigüe doivent tenir compte du risque d'exposition au COVID-19 par rapport au risque du retard dans le diagnostic ou le traitement, en intégrant plusieurs paramètres (disponibilité des équipements de protection individuelle, disponibilité d'une salle de cathétérisme adaptée, un minimum de personnes en salle, possibilité de désinfection après l'intervention...).

La fibrinolyse peut être considérée comme une option pour les patients SCA ST+ relativement stables [46]. Pour les SCA ST-, en dehors des complications, il est préférable d'optimiser le traitement médical conventionnel et de différer l'exploration angiographique. En pratique, il convient de rechercher, à l'interrogatoire, les signes cliniques d'infection au COVID-19 chez tous les patients venant pour une urgence coronaire, traiter uniquement l'artère coupable, et éviter l'intubation en salle de cathétérisme.

Concernant, **l'impact sur la recherche**, nombreuses modalités thérapeutiques [35, 47] sont actuellement en cours d'étude dans des essais cliniques adaptatifs, notamment des immuno-modulateurs (anti-interleukines 6, interféron-B, corticoïdes à faible doses ..), des antiviraux (Remdésivir, ribavirine, Lopinavir/ Ritonavir) et des antipaludéens: chloroquine et hydroxychloroquine. Des réponses sont attendues sur le rapport bénéfice/risque des molécules, étant donné que le risque potentiel de complications cardiaques est bien réel : exemple de l'allongement du QT avec risque de torsades de pointe sous chloroquine [48]

En conclusion, cette synthèse exploratoire de la littérature sur l'interaction et impact du COVID-19 sur le système CV a souligné l'importance de l'implication de la communauté cardiologique dans la prise en compte de cette pathologie émergente, tant en ce qui concerne le diagnostic que les modalités de prise en charge. Les co-morbidités CV sont fréquentes chez les patients atteints du COVID-19 et les prédisposent à un haut risque aussi bien de morbidité que de mortalité. Toutefois, il n'est pas clair s'il s'agit d'un risque

indépendant ou véhiculé par d'autres facteurs associés notamment l'âge. Les lésions myocardiques observées avec le COVID-19 sont attribuées à deux mécanismes d'action du Sars-Cov-2: direct par tropisme cardiaque via la protéine membranaire ACE2 et indirect via l'induction d'une intense réponse inflammatoire systémique, une tempête de cytokines et l'hypoxie secondaire à la lésion pulmonaire.

À l'état actuel des connaissances, une attention particulière doit être accordée à la protection cardiovasculaire pendant le traitement de COVID-19. De nombreux essais thérapeutiques randomisés ont été initiés avec des molécules potentiellement génératrices de complications cardiaques à prendre en compte. Les résultats de ces études nous permettront, sans doute de mieux comprendre les dommages causés par le COVID-19 au système CV, les mécanismes sous-jacents et les traitements efficaces.

REFERENCES

1. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Disponible: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)]
2. opening remarks at the media briefing on covid-19. In: director Wg, editor. 11 mars 2020.
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020.
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020.
6. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in

- Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
 9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.
 10. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
 11. Li X, Wang L, Yan S, Yang F, Xiang L, Zhu J, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020.
 12. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
 13. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020:S0033-620(20)30055-4.
 14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
 15. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020.
 16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
 17. 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 medicine*. 2020:1-3.
 18. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020.
 19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. 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*. 2020.
 20. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020.
 21. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020.
 22. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Jama*. 2003;289(21):2801-9.
 23. Chan J, Ng C, Chan Y, Mok T, Lee S, Chu S, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58(8):686-9.
 24. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;49:129-33.
 25. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*. 2020;94(7).
 26. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. 2020.
 27. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020.
 28. Cardiology ESo. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 2020 [Disponible: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-)

inhibitors-and-ang

29. Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muiesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020.
30. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal.* 2020.
31. Zeng J, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights 2020.
32. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020.
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet respiratory medicine.* 2020.
34. Oudit G, Kassiri Z, Jiang C, Liu P, Poutanen S, Penninger J, et al. SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European journal of clinical investigation.* 2009;39(7):618-25.
35. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology.* 2020.
36. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020.
37. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2020.
38. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology.* 2016;14(8):523.
39. Wong C, Lam C, Wu A, Ip W, Lee N, Chan I, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clinical & Experimental Immunology.* 2004;136(1):95-103.
40. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered sars patients twelve years after infection. *Scientific reports.* 2017;7(1):1-12.
41. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *Jama.* 2015;313(3):264-74.
42. Shah PB, Welt FGP, Mahmud E, Phillips A, Kleiman NS, Young MN, et al. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC /SCAI Consensus Statement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020.
43. Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, Colombo S, Scandroglio AM, Dell'Acqua A, et al. Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc.* 2020.
44. ASE statement on COVID-19. Available at: -, <https://www.asecho.org/asestatement-covid-19/>.
45. Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 0(0):CIRCOUTCOMES.120.006631.
46. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020:27191.
47. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics.* 2020;14(1):58-60.
48. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers Y-M. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug safety.* 2018;41(10):919-31.
49. Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(0):E008.
50. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj.* 2020;368:m1091.

51. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-6.
52. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020.
53. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e35.
54. He XW, Lai JS, Cheng J, Wang MW, Liu YJ, Xiao ZC, et al. [Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(0):E011.
55. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020;48(0):E004.
56. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020.
57. Wang X, Fang J, Zhu Y, Chen L, Ding F, Zhou R, et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2020.
58. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020.
59. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020.