

Covid-19 : conséquences cardio-vasculaires

Covid-19: cardiovascular consequences

TIEZZI M.¹, KUPPER CARDOZO A.² et VAN DE BORNE P.¹

¹Service de Cardiologie, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

²Inflammation and Cell Death Signalling Laboratory (STML/ULB)

RÉSUMÉ

La COVID-19 débute avec symptômes qui ne sont généralement pas cardiovasculaires. Cependant, les patients qui ont des antécédents de pathologie cardiovasculaire sont plus susceptibles de développer des tableaux sévères lorsqu'ils sont infectés par le SARS-CoV-2. Et cela parce que le système cardiovasculaire peut être atteint de façon indirecte mais aussi être la cible du virus. Les caractéristiques de l'affinité du SARS-CoV-2 pour les récepteurs cellulaires de l'enzyme de conversion 2 (ACE 2) sont bien connus et cette liaison se fait avec une affinité très élevée. Les récepteurs tissulaires ACE 2 ont un effet potentiellement divergent en cas de COVID-19, car ils représentent à la fois une porte d'entrée virale mais ils ont aussi une action protectrice cardiovasculaire. Au niveau du myocarde ventriculaire, ce sont surtout les myocytes et les fibroblastes qui expriment ACE 2. Toutefois ACE 2 est encore bien davantage exprimé au niveau des péricytes qui soutiennent la microvasculature à travers tout le myocarde et pourrait contribuer à l'incidence relativement élevée d'atteintes cardiovasculaires en présence d'une infection à SARS-CoV-2 sévère. Par ailleurs le virus peut également atteindre le système cardiovasculaire indirectement à la suite d'une pneumonie qui induit une hypoxémie, d'un syndrome inflammatoire qui induit une hypercoagulation et une activation plaquettaire, d'une élévation de cytokines pro-inflammatoires qui favorise une instabilité des plaques athéromateuses, d'une activation orthosympathique et d'une rétention hydrominérale, l'ensemble favorisant la survenue d'arythmie, d'ischémie myocardique et d'insuffisance cardiaque.

Le lien entre la plupart de ces atteintes pourrait être représenté par la dysfonction endothéliale qui a été à plusieurs reprises associée à la COVID-19, mais les évidences scientifiques disponibles ne permettent pas encore d'en faire une cible thérapeutique.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 382-386

ABSTRACT

The initial symptoms of COVID-19 infection are not cardiovascular. However, patients with a history of cardiovascular disease are more likely to develop severe symptoms when infected with SARS-CoV-2. COVID-19 disease can impair the cardiovascular system indirectly but also through direct infection of its components. The affinity of SARS-Cov-2 for cellular ACE 2 receptors is well known and this binding occurs with very high affinity. The tissue ACE 2 receptors have a potentially divergent effect in COVID-19 infection, as they represent both a viral entry point and a cardiovascular protective action. In the ventricular myocardium, ACE 2 is mainly expressed by myocytes and fibroblasts. However, ACE 2 is much more highly expressed in the pericytes that support the microvasculature throughout the myocardium. This may play a role in the relatively high incidence of cardiovascular damage in the presence of severe COVID-19. In addition, the virus may also affect the cardiovascular system indirectly because of pneumonia which induces hypoxemia, inflammatory syndrome which induces hyper coagulation and platelet activation, elevation of pro-inflammatory cytokines which promotes atheromatous plaque instability, orthosympathetic activation, and fluid retention, all of which promote the occurrence of arrhythmia, myocardial ischaemia, and cardiac failure. The link between most of these disorders could be represented by endothelial dysfunction, which has been repeatedly associated with COVID-19, but the available scientific evidence does not yet allow it to be a therapeutic target.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 382-386

Key words : heart, ACE 2, troponin, prognosis

INTRODUCTION

Le 31 décembre 2019, la Chine alerte l'OMS de cas de pneumonies sévères et inhabituelles¹. Ceci conduit ensuite à la découverte d'un nouveau virus : le virus SARS-CoV-2, dont la séquence génomique est partagée par la Chine le 12 janvier 2020. Entretemps, le virus se répand à grande vitesse dans le monde et dès le 30 janvier 2020, l'OMS déclare l'apparition d'une urgence sanitaire avec des implications internationales conduisant finalement à la déclaration le 11 mars 2020 d'une pandémie COVID-19¹.

Les premiers symptômes de la maladie COVID-19 ne sont pas cardiovasculaires¹. Ils consistent en une température, de la toux, une pharyngite, une fatigue, des céphalées, des myalgies et une dyspnée. Il existe toutefois des interactions entre la COVID-19 et le système cardio-vasculaire. Elles sont au moins de trois types :

FRAGILISATION CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES PATIENTS A HAUT RISQUE

Les patients qui ont des antécédents de pathologie cardiovasculaire sont plus susceptibles de développer des symptômes sévères lorsqu'ils sont atteints par la COVID-19². Ces patients sont plus souvent âgés, de sexe masculin et ont comme autres facteurs de risque cardiovasculaires de l'obésité et du diabète de type II². Ces patients développent plus de symptômes systémiques et une pneumonie plus sévère, augmentant la nécessité d'un séjour aux soins intensifs. Ils présentent plus fréquemment une détérioration soudaine de leur état clinique pendant la phase aiguë, souvent de mauvais pronostic, caractérisée par une insuffisance respiratoire et une hypoxémie sévère, une tempête cytokinique et une augmentation de l'expression de l'enzyme de conversion 2 (ACE 2), accompagnée d'une élévation de biomarqueurs sériques de lésion myocardique². Par la suite, il y a un risque augmenté d'insuffisance cardiaque, d'inflammation fulminante, d'acidose et d'évènements thrombotiques avec une mortalité élevée². Cela a été surtout vrai pour les premiers variants du virus et avant la campagne vaccinale mondiale, avec actuellement des fortes réductions des hospitalisations et des cas sévères de COVID-19 même chez les sujets à haut risque³.

Plusieurs mécanismes de cette fragilisation cardiovasculaire ont été évoqués mais la dysfonction endothéliale – induite par l'inflammation ou par une action directe du virus sur les cellules endothéliales – occupe une place particulièrement importante, avec plusieurs études montrant une atteinte endothéliale au cours de la phase aiguë de l'infection, ainsi que chez les patients atteints de « long COVID »^{4,7}.

Outre que la présence d'antécédents de pathologie cardiovasculaire augmente la dangerosité de l'infection COVID-19, il existe également d'autres liens entre la COVID-19 et ses répercussions cardiovasculaires⁸. En effet, l'infection COVID-19 peut également altérer le système cardiovasculaire par le biais d'une

infection directe ou secondairement à l'inflammation systémique qui accompagne cette infection⁸.

INFECTION DIRECTE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE DANS LA COVID-19

L'enzyme ACE 2 a été découvert en 2003⁹ avec la première description de son action de transformation de l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 dans du muscle ventriculaire gauche humain intact et l'évidence de sa surexpression dans des cœurs humains explantés⁹. A peine un mois après cette observation, des chercheurs sont complètement surpris de découvrir qu'ACE 2 est aussi le récepteur sur lequel vient s'amarrer le virus SARS-CoV pour infecter les cellules qui en sont pourvues. En effet, ACE 2 existe sous une forme transmembranaire mais aussi sous une forme soluble et les virus SARS-CoV, SARS-CoV-2 et 2 autres coronavirus utilisent ACE 2 pour se lier aux cellules et les envahir⁹. A notre connaissance, il n'y a aucune autre famille de virus qui utilise ACE 2 comme point d'ancrage pour envahir les cellules hôtes. Les caractéristiques de l'affinité du SARS-CoV-2 pour les récepteurs cellulaires ACE 2 sont bien connues et cette liaison se fait avec une affinité très élevée⁹. La liaison entre la protéine « Spike » à la surface du virus et la cellule hôte se fait suite à une série de contacts avec des récepteurs présents à la surface cellulaire⁹. Deux récepteurs présents à la surface cellulaire humaine jouent un rôle particulièrement important dans l'ancrage viral à la cellule : il s'agit du récepteur ACE 2 et TMPRSS (transmembrane protéase sérine 2) ; en outre, un troisième récepteur NRP1 (neuropilin-1) joue un rôle également favorisant⁹. À la suite du lien avec le récepteur, survient un ancrage ferme de la membrane du virus avec la membrane cellulaire hôte, générant la formation d'un port fusionnel conduisant à la libération du contenu viral dans le plasma cellulaire. On peut de nos jours étudier l'expression des gènes de différents tissus qui encodent des récepteurs importants dans le processus de fusion entre la particule virale et la cellule hôte. Concernant le récepteur à la surface cellulaire ACE 2, il est présent de manière relativement abondante au niveau du ventricule gauche cardiaque, il est quelque peu moins abondant au niveau des artères coronaires et peu présent au niveau des artères périphériques musculaires⁹. Concernant le deuxième récepteur important pour la liaison virale qui est TMPRSS 2, il est heureusement très peu présent au niveau du ventricule gauche ainsi que des artères coronaires et des artères périphériques musculaires⁴. Par contre, il y a malheureusement, au niveau cardiaque, une expression importante d'autres protéases (telles que : FURIN, NRP 1, CTSB/L) qui peuvent jouer un rôle très important dans l'initiation et la création d'une fusion membranaire entre la particule virale et la cellule hôte¹⁰. Rappelons que NRP 1 est exprimé de manière relativement ubiquitaire et que l'infection par le virus est facilitée par sa liaison avec NRP 1. Bien que NRP 1 ne soit pas essentiel à l'invasion virale, c'est un facteur d'attachement qui augmente fortement la capacité infectieuse du virus. Il se fait

que NRP 1 est bien présent au niveau du ventricule cardiaque gauche, des artères coronaires, ainsi que des artères musculaires périphériques⁹. On peut aller encore plus en détails et déterminer quelles sont les cellules qui au sein d'un organe expriment plus particulièrement les récepteurs ACE 2 ou TMPRSS 2 par exemple. On peut ainsi démontrer qu'au niveau du myocarde ventriculaire, ce sont surtout les myocytes et les fibroblastes qui expriment ACE 2. Toutefois, ACE 2 est encore bien davantage exprimé au niveau des péricytes qui soutiennent la microvasculature à travers tout le myocarde¹¹. Le fait que les péricytes expriment de manière très abondante des récepteurs à ACE 2 est avancé comme hypothèse pour expliquer l'incidence relativement importante d'atteinte cardiovasculaire en présence d'une infection COVID-19 sévère⁹.

L'expression d'ACE2 au niveau des cellules endothéliales humaines a été évoqué comme argument pour expliquer la présence d'une dysfonction endothéliale liée à l'infection, ce qui expliquerait la haute incidence de thromboses, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'embolies retrouvées chez ces patients. De plus, des inclusions virales de SARS-CoV2 au niveau des cellules endothéliales ont été décrites dans des prélèvements autoptiques des patients décédés de COVID-19⁶ et cet argument contribue à renforcer l'hypothèse d'une dysfonction endothéliale directement médiée par l'infection de l'endothélium. Cependant, l'expression d'ACE 2 abondante sur cette population cellulaire reste controversée et demande actuellement des confirmations scientifiques¹².

Différentes études se sont attachées à comprendre l'effet de pathologies diverses sur l'expression du récepteur ACE 2, dans la mesure où ces pathologies, en augmentant ou en réduisant l'expression d'ACE 2, pourraient également jouer un rôle dans la sévérité de la maladie⁹. Quand on compare l'expression d'ACE 2 au niveau de différentes cellules dans 3 situations différentes, à savoir celle de sujets en bonne santé, de patients avec une cardiomyopathie dilatée ou une cardiomyopathie hypertrophique, on s'aperçoit que l'expression d'ACE 2 va augmenter au niveau des cardiomyocytes chez les sujets malades, alors qu'elle diminue au niveau des fibroblastes, des péricytes et des fibres musculaires vasculaires lisses⁴. Ceci pourrait donc expliquer une prévalence plus importante de lésions myocardiques en présence d'une dysfonction ventriculaire gauche préalable à l'infection virale⁴. Il y a eu un débat très mouvementé quant à savoir si la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion pouvait modifier l'expression des récepteurs ACE 2 cellulaires⁴. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont administrés dans l'hypertension artérielle, dans l'insuffisance cardiaque, en cas de néphropathie diabétique, donc à des patients qui sont à risque de développer des formes graves de la COVID-19. Toutefois, si on résume l'ensemble des données actuellement disponibles, on peut considérer que la prise d'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes de l'angiotensine ne modifie pas l'expression des récepteurs ACE 2 à la surface des cellules cardiovasculaires⁴. Aucune étude n'a pu

démontrer que la prise de ces médicaments avait un effet défavorable en cas d'infection par la COVID-19 et la poursuite du traitement est donc indiquée en l'adaptant au contexte clinique⁴. Les résultats d'autres études sur l'expression des récepteurs ACE 2 en fonction du vieillissement, qui comparent les hommes aux femmes, sont plus difficiles à interpréter⁴. En effet, l'expression des récepteurs à ACE 2 diminue avec le vieillissement et les femmes expriment plus de récepteurs ACE 2 que les hommes⁴. Ceci pourrait, a priori, indiquer une fragilité moindre à l'infection COVID-19 avec le vieillissement et ce davantage chez les hommes que chez les femmes. En plus, les études sur l'expression d'ACE 2 en dehors de la COVID-19 indiquent une prédominance de ce récepteur au niveau des reins, de l'intestin grêle, des testicules, du cœur, de la thyroïde et du tissu adipeux, ce qui ferait supposer que ces organes devraient être les plus atteints lors de l'infection¹³. L'évidence clinique pointe toutefois exactement dans le sens opposé. Ce qui explique cette discordance apparente, c'est probablement l'effet même d'ACE 2 sur le système cardiovasculaire⁴. En effet, le récepteur membranaire ACE 2 est à la fois la porte d'entrée du virus COVID-19, mais ce récepteur a également des effets protecteurs tissulaires². L'enzyme de conversion classique transforme l'angiotensine 1 en angiotensine 2 et l'angiotensine 2 va agir sur les récepteurs AT 1, dont les effets sont bien connus, à savoir une augmentation de l'athérosclérose, de l'hypertrophie cellulaire, de la fibrose, de la prolifération cellulaire et la vasoconstriction ainsi qu'une réduction de la natriurèse et de la diurèse². Ces effets vont à l'opposé de l'action du récepteur ACE 2 qui transforme l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7². L'angiotensine 1-7 agit sur des récepteurs appelés MAS qui, au contraire de ceux de l'angiotensine 2, ont une action anti-athérosclérotique, anti-hypertrophique, anti-fibrotique et antagonise la prolifération cellulaire². La stimulation des récepteurs MAS favorise la vasodilatation, la diurèse et la natriurèse². Donc, en cas de COVID-19, l'ACE 2 pourrait aussi exercer une action cardio et vasculo-protectrice. Une surexpression d'ACE2 pourrait même contre-balancer les déséquilibres du système rénine angiotensine induits par le virus qui inhibe les récepteurs ACE2 en les utilisant comme porte d'entrée cellulaire. On assiste d'ailleurs à une surexpression de ce récepteur en cas de lésion myocardique, en dehors de toute infection^{10,14}, ce qui pourrait rendre les patients atteints d'insuffisance cardiaque plus susceptibles à l'infection par SARS-CoV-2.

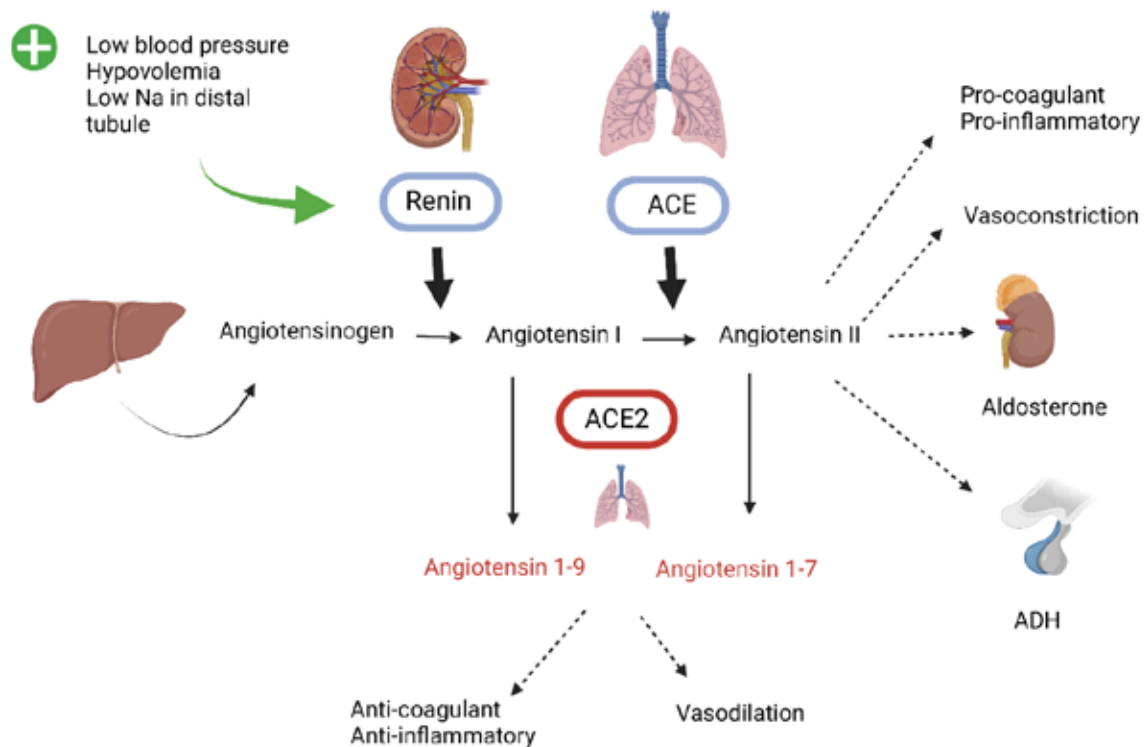
L'infection à SARS-CoV-2 pourrait même induire une surexpression d'ACE2, pour faciliter le processus d'invasion cellulaire. Chez les patients infectés, on a en effet retrouvé une augmentation de la forme soluble du récepteur ACE 2, dont les niveaux corrèlent avec la charge virale et le syndrome inflammatoire (IL-6)¹⁵. En plus, dans d'autres études *in vitro*, on a documenté une surexpression d'ACE 2 au niveau du tissu pulmonaire des patients infectés ainsi que l'induction de ce récepteur dans l'épithélium des voies aériennes en cours de COVID-19^{16,17}. Ces évidences

pourraient montrer à quel point l'expression d'ACE 2 est modulable et comment le virus est capable d'agir

sur cette modulation, multiplier ses sites d'ancrage et provoquer une dysfonction multi-organique.

Figure

Schéma récapitulatif du système rénine-angiotensine-aldostérone incluant les principaux enzymes et médiateurs.



Na : sodium ; ACE : *angiotensin converting enzyme* ; ACE2 : *angiotensin converting enzyme 2* ; ADH : hormone antidiurétique. ACE 2 et ACE existent en forme transmembranaire mais également soluble, avec une large distribution parmi les épithélia humains.

ATTEINTE INDIRECTE DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE PAR SARS-COV-2

Voyons à présent les liens indirects entre la COVID-19 et des complications cardiovasculaires. La COVID-19 génère un stress respiratoire et hémodynamique important dans la mesure où une tempête cytokinique impliquant des interleukines, des facteurs stimulants granulocytaires, de l'interféron, des protéines inflammatoires émanant des macrophages, des facteurs de nécrose tumorale Alpha et des protéines chémoattractantes peuvent conduire à une souffrance myocardique². Le myocarde est par ailleurs mis à mal par la dysfonction respiratoire, l'hypoxémie, l'acidose, l'hypotension, le choc et une possible toxicité cardiaque de médicaments vasopresseurs administrés dans les infections les plus sévères². Un grand nombre d'études montrent que l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagne d'une élévation des troponines, ceci a été rapporté entre 12 et 36 % des patients, témoignant de la présence d'une nécrose myocardique cellulaire dans le contexte infectieux sévère décrit précédemment². L'élévation de la troponine dans le contexte de l'infection COVID-19 comporte une valeur pronostique péjorative importante². Lorsqu'on regarde les complications cardiovasculaires cliniques chez les

patients COVID-19 (moyenne des cas rapportés sur l'ensemble des patients quelle que soit la sévérité de l'infection), on note entre 7 et 20 % d'infarctus myocardique, 17 % des patients présentent des arythmies cardiaques et de l'insuffisance cardiaque est rapportée dans 23 % des patients⁸. Un choc est décrit chez 4 à 20 % des patients. Ces complications sont, bien sûr nettement plus prévalentes lorsque les patients ont une forme sévère de la maladie et ces patients sont généralement hospitalisés aux soins intensifs avec un pronostic fortement assombri⁸.

Également préoccupantes sont les études qui rapportent la présence d'anomalies cardiaques à la résonance magnétique chez des patients qui ont survécu à l'infection COVID-19⁹. La prévalence de ces anomalies est cependant très variable selon les études qui concernent généralement un nombre réduit de patients (n compris entre 26 et 145). Dans ces cohortes, des anomalies à la résonance magnétique ont été décrites chez 1 à 60 % des patients, témoignant par conséquent de séquelle de myocardite⁹. La signification clinique de ces anomalies n'est pas encore connue et ouvre les débats sur d'éventuelles formes chroniques de la maladie, le syndrome du « long COVID », qui sera abordé dans un autre exposé.

CONCLUSION

La physiopathologie de l'infection cardiovasculaire dans l'infection COVID-19 est complexe¹⁸ allant de l'invasion virale directe jusque l'atteinte systémique indirecte du système cardiovasculaire par le biais d'un syndrome inflammatoire, d'une hypoxémie, d'une rétention hydrosodée, d'une hypercoagulabilité et d'une possible amplification des récepteurs ACE 2 par le virus même. Ces caractéristiques de l'infection à SARS-CoV-2 le rendent responsable de tableaux différents, allant d'une myocardite parfois fulminante - heureusement rare - jusqu'aux thromboses, embolies et AVC fréquemment retrouvés chez les patients non vaccinés. Le tropisme de la COVID-19 sur le cœur et les vaisseaux est manifeste durant la phase aiguë de l'infection, mais pourrait aussi être associé à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ultérieurs.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pal A, Ahirwar AK, Sakarde A, Asia P, Gopal N, Alam S *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease: a review of current knowledge. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;42(1):99-104.
2. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A *et al.* COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(3):345-57.
3. Luring AS, Tenforde MW, Chappell JD, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T *et al.* Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ.* 2022;376:e069761.
4. Rauch A, Dupont A, Goutay J, Caplan M, Staessens S, Moussa M *et al.* Endotheliopathy Is Induced by Plasma From Critically Ill Patients and Associated With Organ Failure in Severe COVID-19. *Circulation.* 2020;142(19):1881-4.
5. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse PR, Fobker M *et al.* Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021;24(1):145-157.
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
7. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R *et al.* Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:745758.
8. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol.* 2021;13(3):161-7.
9. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV, 3rd *et al.* COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021;128(8):1214-36.
10. Bristow MR, Zisman LS, Altman NL, Gilbert EM, Lowes BD, Minobe WA *et al.* Dynamic Regulation of SARS-Cov-2 Binding and Cell Entry Mechanisms in Remodeled Human Ventricular Myocardium. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(9):871-83.
11. Tucker NR, Chaffin M, Bedi KC, Papangeli I, Akkad AD, Arduini A *et al.* Myocyte Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2 mediated myocarditis. *medRxiv.* 2020.
12. McCracken IR, Saginc G, He L, Huseynov A, Daniels A, Fletcher S *et al.* Lack of Evidence of Angiotensin-Converting Enzyme 2 Expression and Replicative Infection by SARS-CoV-2 in Human Endothelial Cells. *Circulation.* 2021;143(8):865-8.
13. Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610.
14. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S *et al.* Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J.* 2005;26(4):369-75; discussion 22-4.
15. Gutierrez-Chamorro L, Riveira-Munoz E, Barrios C, Palau V, Nevot M, Pedreno-Lopez S *et al.* SARS-CoV-2 Infection Modulates ACE2 Function and Subsequent Inflammatory Responses in Swabs and Plasma of COVID-19 Patients. *Viruses.* 2021;13(9).
16. Gheware A, Ray A, Rana D, Bajpai P, Nambirajan A, Arulselvi S *et al.* ACE2 protein expression in lung tissues of severe COVID-19 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):4058.
17. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016-35 e19.
18. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(6):1860-5.
19. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022.

Travail reçu le 16 juin 2022 ; accepté dans sa version définitive le 28 juillet 2022.

CORRESPONDANCE :

P. VAN DE BORNE
Hôpital Erasme (ULB)
Service de Cardiologie
Route de Lennik, 808- 1070 Bruxelles
E-mail : philippe.van.de.borne@ulb.be