

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2022

N° : 95

**THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Amneh OBEID

Née le 15/05/1996 à La Tronche (38)

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DÉCEMBRE 2022**

**Système rénine angiotensine aldostérone et SARS-CoV-2 :  
Est-il nécessaire d'adapter les traitements par IEC et ARA2 chez les patients à risque ?**

**JURY**

**Présidente :**

Mme MAUPOIL Véronique - Professeur des Universités – Faculté de pharmacie de Tours

**Membres :**

M. BREDELOUX Pierre - Maître de conférence – Faculté de pharmacie de Tours

Mme PINARD Emmanuelle - Docteur en pharmacie – Vineuil

Mme REZIGUE Hayet - Docteur en pharmacie – Blois, Valence

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD**

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**36 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUF	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date :

12.12.2022

L'étudiant

Amneh OBEID

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND



## Remerciements

### **Aux membres du jury,**

Je remercie l'ensemble du jury d'avoir accepté de siéger à ma soutenance de thèse. J'exprime ma plus vive gratitude à mon directeur de thèse, Monsieur BREDELOUX de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Je remercie sincèrement Madame MAUPOIL de me faire l'honneur de présider la soutenance de ma thèse. J'exprime à Madame PINARD et Madame REZIGUE toute ma reconnaissance pour votre disponibilité et votre partage de connaissances, vous êtes un modèle professionnel pour moi.

### **À l'ensemble du corps enseignant, de la maternelle à la faculté,**

Je vous remercie infiniment pour votre travail quotidien et votre accompagnement pédagogique tout au long de ces années. Vous nous avez transmis votre savoir. Nous sommes le fruit de vos efforts.

### **Au personnel de la scolarité des études pharmaceutiques,**

Un grand merci pour votre travail quotidien et votre disponibilité à chaque fois que nous avons eu besoin de votre expertise.

### **À la pharmacie EuroVineuil,**

J'adresse mes plus chaleureux remerciements à toute l'équipe de la pharmacie Eurovineuil. Vous m'avez accompagné et encadré durant plus de trois années. Vous m'avez toujours accueillie dans la bonne humeur et l'esprit d'équipe mais surtout dans le sérieux et le professionnalisme. J'ai beaucoup appris à vos côtés et, pour cela, je ne pourrais jamais assez vous remercier. Merci pour votre bienveillance, vous êtes une équipe exceptionnelle.

### **À mes parents,**

Je n'ai pas les mots pour exprimer ma gratitude envers vous. Je vous remercie infiniment pour votre soutien et vos sacrifices. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles au quotidien : le respect de la personne humaine, l'honnêteté, la tolérance, la responsabilité, l'équité et la solidarité. Sans vous, je ne serai pas arrivé à ce stade. J'espère vous rendre fiers.

### **À ma sœur,**

Merci pour ton soutien, tes encouragements, ta positivité et toutes tes attentions. Tu es ma source d'inspiration.

### **À mes amis de la fac,**

Merci pour tous les fous rires que nous avons eu ensemble durant toutes ces années, je ne les oublierai pas.

*Seul on va plus vite, ensemble on va plus loin. Proverbe africain*

## Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>8</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>14</b>
<b>I. Généralité sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA).....</b>	<b>15</b>
<b>I.1 Physiologie du SRAA .....</b>	<b>15</b>
I.1.A Introduction .....	15
I.1.B Physiologie du SRAA : .....	17
<b>I.2 Zoom sur l'ACE2.....</b>	<b>20</b>
I.2.A La structure de l'ACE2.....	20
I.2.B Le rôle de l'ACE2 .....	21
I.2.C La distribution tissulaire de l'ACE2.....	22
<b>I.3 Système rénine angiotensine aldostérone et inflammation .....</b>	<b>23</b>
<b>I.4 Les médicaments agissant sur le SRAA.....</b>	<b>25</b>
I.4.A Introduction .....	25
I.4.B Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	25
I.4.C Les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II ou ARA2.....	25
I.4.D Propriétés des IEC/ARA2 dans différentes pathologies chroniques .....	26
<b>II. L'infection par le SARS-CoV-2 .....</b>	<b>29</b>
<b>II.1 Physiologie du système pulmonaire.....</b>	<b>29</b>
II.1.A Généralités.....	29
II.1.B Zoom sur l'alvéole.....	30
<b>II.2 Les Coronavirus .....</b>	<b>32</b>
II.2.A Généralités.....	32
II.2.B Taxonomie .....	33
II.2.C Structure .....	34
II.2.D Génome .....	35
<b>II.3 Le SARS-CoV-2 .....</b>	<b>36</b>
II.3.A La transmission .....	36
II.3.B Le taux de reproductivité ( $R_0$ ) .....	36
II.3.C L'incubation .....	37
II.3.D Les signes cliniques.....	37
II.3.E La physiopathologie .....	38
II.3.F Les lésions du SARS-CoV-2 .....	40
II.3.G Les perturbations des paramètres biologiques .....	42
II.3.H Les facteurs de risque.....	43
II.3.I La mortalité.....	44
<b>III. Faut-il maintenir ou arrêter les traitements par IEC/ARA2 ? .....</b>	<b>46</b>
<b>III.1 Hypothèses.....</b>	<b>46</b>

<b>III.1.A Arguments en faveur d'un arrêt des IEC/ARA2 .....</b>	<b>46</b>
• Observation de formes graves de COVID-19 chez les patients sous IEC/ARA2.....	46
• Une augmentation du niveau d'expression d'ACE2 dans certaines pathologies. ...	48
<b>III.1.B Arguments en faveur du maintien des IEC/ARA2 .....</b>	<b>49</b>
• L'infection par le SARS-CoV-2 diminue l'expression d'ACE2 à la surface de nos cellules .....	49
• L'expression d'ACE2 diminue physiologiquement avec l'âge .....	51
• Absence de démonstration connue d'une augmentation d'ACE2 sous IEC/ARA2..	52
• L'augmentation d'ACE2 n'entraîne pas une augmentation de TMPRSS2 .....	53
• Les ARA2 induisent une modification de la structure de l'ACE2 défavorable au SARS-CoV-2 .....	53
• Absence de corrélation entre les signes cliniques et la localisation d'ACE2 .....	53
• Un entretien de l'inflammation sans IEC/ARA2 .....	54
<b>III.1.C Les recommandations des sociétés savantes.....</b>	<b>55</b>
<b>IV. Les études cliniques .....</b>	<b>56</b>
<b>IV.1 Probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2.....</b>	<b>57</b>
<b>IV.2 Hospitalisation, sévérité et mortalité du SARS-CoV-2 .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.3 Inflammation et marqueurs biologiques.....</b>	<b>80</b>
<b>V. Discussion .....</b>	<b>83</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>88</b>

## Liste des abréviations

**ACE** : Angiotensine convertising enzyme ou enzyme de conversion

**ARA2** : Antagoniste du récepteur AT1 à l'angiotensine II

**ATR1** : Récepteur AT1 de l'angiotensine II

**FDA** : Food and Drug administration, agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux.

**HAS** : Haute autorité de santé

**HR** : Hasard ratio

**IC** : Intervalle de confiance

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

**OR** : Odds ratio

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**RR** : Risque relatif

**SARS-CoV** : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus

**SARS-CoV-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigue

**SNC** : Système Nerveux Central

**SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Schéma de la physiologie du système rénine angiotensine aldostérone.....	page 16
<b>Figure 2.</b> Schéma des effets de l'angiotensine II.....	page 19
<b>Figure 3.</b> ACE2 interagissant avec la structure virale S1 du SARS-CoV-2.....	page 20
<b>Figure 4.</b> Schéma de la localisation de l'ACE2 dans le corps humain.....	page 23
<b>Figure 5.</b> Schéma des voies respiratoires supérieures et inférieures.....	page 30
<b>Figure 6.</b> Schéma d'une alvéole pulmonaire.....	page 30
<b>Figure 7.</b> Arbre phylogénétique simplifié du SARS-CoV-2.....	page 33
<b>Figure 8.</b> Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique.....	page 34
<b>Figure 9.</b> Schéma de la structure d'un coronavirus.....	page 34
<b>Figure 10.</b> Schéma génome coronavirus.....	page 35
<b>Figure 11.</b> Schéma de réplication du SARS-CoV-2.....	page 38
<b>Figure 12.</b> Schéma comparatif entre une alvéole normale et une alvéole en phase précoce du SDRA.....	page 41
<b>Figure 13.</b> Schéma illustrant l'hypothèse de l'augmentation de l'ACE2 en présence d'IEC/ARA2.....	page 47
<b>Figure 14.</b> Potentiels effets délétères des inhibiteurs de l'enzymes de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.....	page 47
<b>Figure 15.</b> Effet du SARS-CoV-2 sur le système rénine angiotensine aldostérone.....	page 49

<b>Figure 16.</b> Schéma comparatif de l'augmentation de l'angiotensine 1-7 en fonction du maintien ou de la suspension des IEC/ARA2.....	page 51
<b>Figure 17.</b> Potentiels effets bénéfiques des IEC et des ARA2.....	page 54
<b>Figure 18.</b> Rapport de cotes (odds ratio) du risque d'infection par la COVID-19 associée à la prise des différents antihypertenseurs en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine et des comorbidités après appariement des scores de propension.....	page 60
<b>Figure 19.</b> Nombre de jours passé en dehors de l'hôpital chez les patients hypertendus atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée et ayant continué ou arrêté leur traitement par IEC (ACEI) ou ARA2 (ARB) sur une période de 30 jours.....	page 62
<b>Figure 20.</b> Représentation des différentes situations cliniques (non hospitalisés, hospitalisés, décédés) des patients hypertendus atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée et ayant continué ou arrêté leur traitement par IEC (ACEI) ou ARA2 (ARB) sur une période de 30 jours.....	page 63
<b>Figure 21.</b> Rapport de cotes (odds ratio) des évènements recherchés (hospitalisation, admission en soin intensif, mise sous assistance ventilatoire) en fonction de la prise ou non d'IEC ou d'ARA2 chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.....	page 64
<b>Figure 22.</b> Admission à l'hôpital chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et qui avaient COVID-19.....	page 67
<b>Figure 23.</b> Admission en unité de soin intensif chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et qui avaient COVID-19.....	page 67
<b>Figure 24.</b> Analyse des décès dans le groupe IEC/ARA2 versus le groupe non IEC/ARA2.....	page 69
<b>Figure 25.</b> Analyse des décès et de la sévérité dans le groupe des IEC/ARA2 versus non IEC/ARA2.....	page 70
<b>Figure 26.</b> Analyse décès et de la sévérité dans le groupe IEC versus non IEC.....	page 70

<b>Figure 27.</b> Analyse décès et de la sévérité dans le groupe ARA2 versus non ARA2.....	page 70
<b>Figure 28.</b> Graphique en forêt de l'effet des IEC/ARA2 sur la sévérité de la COVID-19 chez les patients hypertendus (A) sur la mortalité liée au COVID-19 chez les patients hypertendus (B).....	page 71
<b>Figure 29.</b> Odds Ratio de la mortalité pour les IEC/ARA2 chez les patients atteints de COVID-19,.....	page 74
<b>Figure 30.</b> Risque relatif de décéder du COVID chez les patients sous IEC/ARA2.....	page 74
<b>Figure 31.</b> Taux de mortalité des patients atteints de la COVID-19 ayant un antécédent d'hypertension artérielle.....	page 75
<b>Figure 32.</b> Analyses des résultats ajustés de la mortalité dans les différents sous-groupes parmi les patients ayant reçu ou non leur traitement par IEC/ARA2.....	page 77
<b>Figure 33.</b> Graphique en forêt de l'association des IEC/ARA2 à la sévérité/mortalité de la COVID-19 chez tous les patients (A) et chez les patients ayant de l'hypertension (B).....	page 78
<b>Figure 34.</b> Graphique en forêt du traitement par IEC/ARA2 et du risque de mortalité de la COVID-19.....	page 79
<b>Figure 35.</b> Taux sanguin d'IL-6 et de CRP chez les patients sous IEC/ARA2 versus les patients ne prenant pas d'IEC/ARA2.....	page 80

## Liste des tableaux

**Tableau I.** Noms des sociétés savantes recommandant le maintien des IEC/ARA2.....page 55

**Tableau II.** Rapport de cotes (Odds ratio) pour le COVID-19 associé à l'utilisation des IEC/ARA2 et d'autres antihypertenseurs.....page 58

**Tableau III.** Probabilité d'obtenir un test positif à la COVID-19 chez des patients appariés par score de propension à l'hypertension artérielle ou de façon générale en fonction des différentes molécules anti-hypertensives utilisées.....page 59

**Tableau IV.** Hazard ratio de contracter la COVID-19 chez les patients hypertendus utilisant des IEC ou ARA2 par rapport aux patients hypertendus traités par d'autres antihypertenseurs.....page 59

**Tableau V.** Rapport de cotes (Odds ratio) pour le COVID-19 associé à l'utilisation des IEC/ARA2 et d'autres antihypertenseurs.....page 65

**Tableau VI.** Lien entre l'exposition aux IEC/ARA2 et la survenue des événements étudiés (admission en soin intensif, ventilation mécanique, décès) durant les 14 jours suivant l'admission à l'hôpital pour COVID-19.....page 66

**Tableau VII.** Tableau de résultats des différents paramètres explorés.....page 72

**Tableau VIII.** Hazard ratio de la mortalité pour les patients sous IEC/ARA2 vs les personnes qui ne sont pas sous IEC/ARA2.....page 73

**Tableau IX.** Effet des traitements par IEC/ARA2 sur la sévérité de la COVID-19, l'admission en unité de soin intensif ou le recours à une ventilation.....page 80

**Tableau X.** Effet des traitements par IEC/ARA2 sur les marqueurs de l'inflammation et sur les marqueurs des fonctions rénale et hépatique.....page 82



<b>Tableau XI.</b> Synthèse des résultats de l'ensemble des études évoquées dans ce manuscrit.....	page 86
---	---------

## Introduction

En décembre 2019, un nouveau coronavirus émergea depuis un marché d'animaux vivants à Wuhan dans la province de Hubei en Chine : le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2). Il est responsable d'une maladie infectieuse respiratoire, la COVID-19 (coronavirus infectious disease-19) qui fut déclarée comme pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé le 11 mars 2020.

La porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans nos cellules est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2). L'ACE2 est une enzyme du système rénine angiotensine aldostérone qui convertie l'angiotensine II ayant une action vasoconstrictrice puissante, pro-inflammatoire et pro-fibrotique en angiotensine 1-7 qui possède des propriétés anti-inflammatoire et anti-fibrotique. L'ACE2 convertie également l'angiotensine I en angiotensine 1-9.

Certaines classes médicamenteuses interagissent avec ce système afin de réduire la pression artérielle. Il s'agit d'une part, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de type 1 (ACE1) qui inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et d'autre part, des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2).

Ces deux classes médicamenteuses sont indiquées en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle. Elles sont également prescrites dans d'autres pathologies telles que l'insuffisance coronaire, le post infarctus du myocarde et l'insuffisance cardiaque. Elles sont par conséquent utilisées pour traiter des millions de personnes à travers le monde.

Au vu de leurs mécanismes d'action qui pourraient, en théorie, augmenter l'expression membranaire de l'ACE2 et par conséquent l'entrée du SARS-CoV-2 dans nos cellules ainsi que leur large prescription au sein de la population pour diverses indications, plusieurs questions se sont alors posées face à leur innocuité en temps de pandémie COVID-19. Cette hostilité à prescrire des médicaments agissant sur le système rénine angiotensine aldostérone en période de pandémie s'est manifestée par une chute d'au moins 15% des instaurations de traitement par IEC en France d'après le quatrième rapport EPI-PHARE sur l'usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de COVID-19 entre le 16 mars et le 13 septembre 2020.

Les questions qui se sont posées furent les suivantes : En cas de maintien du traitement par IEC ou ARA2, risquons-nous d'avoir une accumulation d'angiotensine I ou d'angiotensine II qui par conséquent pourrait induire une synthèse plus importante d'ACE2, porte d'entrée du virus ? N'est-il pas judicieux de remplacer ces traitements par des classes thérapeutiques qui n'interviennent pas sur le système rénine angiotensine aldostérone tels que les inhibiteurs calciques afin de ne pas perturber le niveau d'expression d'ACE2 et par conséquent la balance pro-inflammatoire/ anti-inflammatoire ? Cette augmentation d'ACE2 n'est-elle pas au contraire bénéfique afin de lutter contre l'inflammation provoquée par l'infection ?

Au cours de cette thèse, nous verrons dans un premier temps les éléments du système rénine angiotensine aldostérone puis nous évoquerons la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2. Nous verrons ensuite les différentes hypothèses que les scientifiques ont émises concernant l'utilisation des IEC/ARA2 pendant la pandémie. Enfin, nous tenterons d'apporter des réponses aux questions qui se sont posées en nous appuyant sur les résultats de vingt-et-une étude clinique et métaanalyse qui ont été publiées à ce sujet.

# I. Généralité sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

## I.1 Physiologie du SRAA

### I.1.A Introduction

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un système de régulation endocrinien et enzymatique (1). Il joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée, l'autorégulation du débit sanguin rénal et la pression artérielle (1)(2). Son action sur le tonus vasculaire grâce à son étroite relation avec le système sympathique, sur la rétention de sodium et d'eau ainsi que son effet stimulant sur la sécrétion d'aldostérone fait de lui l'un des principaux systèmes vasoconstricteurs de l'organisme (3).

Le SRAA implique les reins, les poumons, le système vasculaire et le cerveau. Il est composé de trois éléments principaux : la rénine, l'angiotensine II et l'aldostérone. Ces trois éléments agissent pour élever la pression artérielle en réponse à une baisse de celle-ci grâce à une réabsorption de sodium, une réabsorption d'eau et une action au niveau du tonus vasculaire impliquant les organes cités précédemment. Grâce à ces mécanismes, le corps peut élever la pression artérielle sur le long terme tandis que les changements mineurs et rapides de la pression artérielle sont généralement gérés via le baroréflexe (4).

Le système rénine angiotensine aldostérone peut être représentée comme suit (figure 1) :

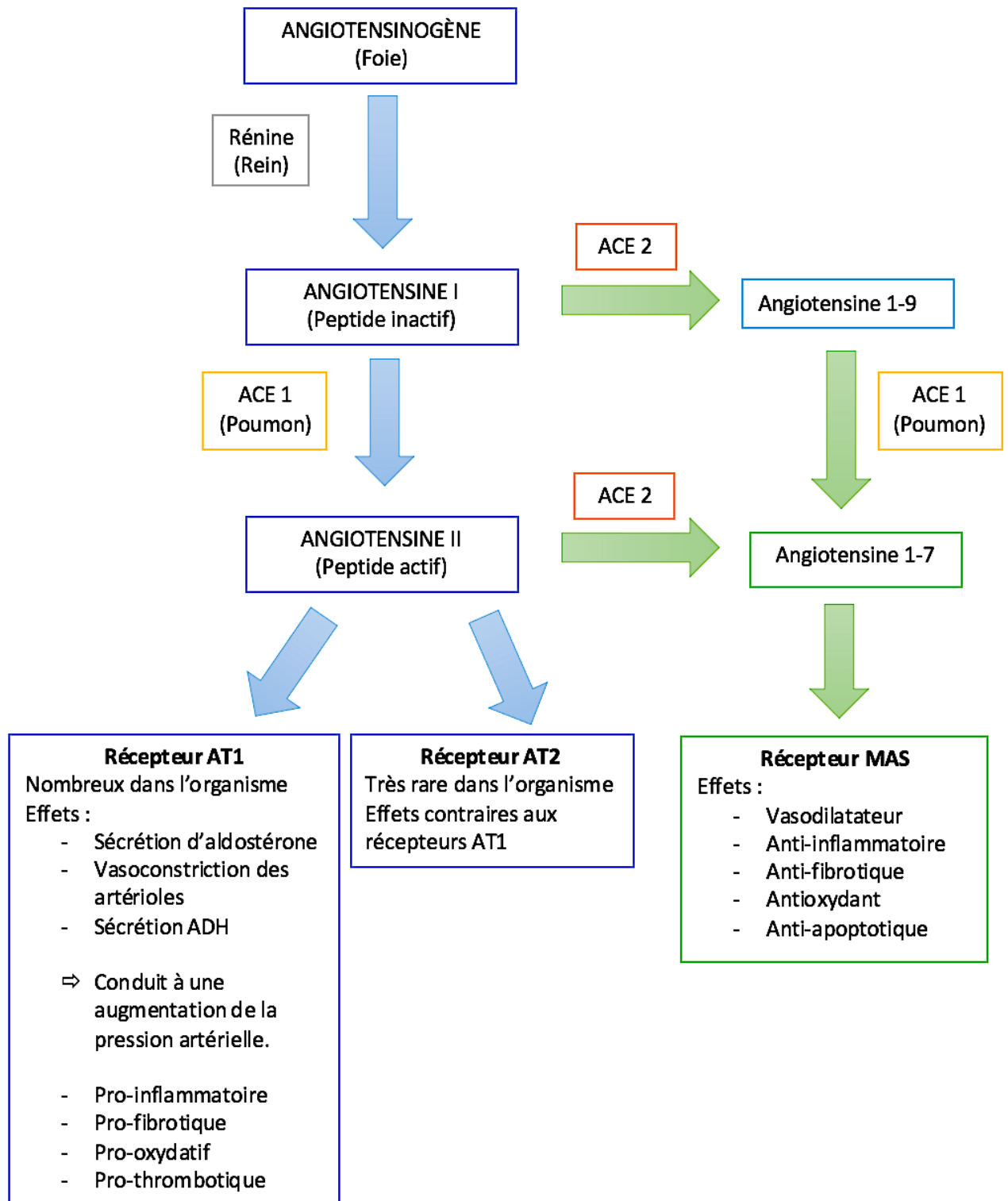


Figure 1. Schéma de la physiologie du système rénine angiotensine aldostérone. Ce schéma a été modifié d'après *Vue générale du système rénine angiotensine aldostérone en situation physiologique* (5) ; *Les mécanismes d'action à moyen terme* (6) et *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique* (3).

### I.1.B Physiologie du SRAA

Dans les artérioles afférentes du rein, les cellules juxtaglomérulaires contiennent de la prorénine. L'activation de ces cellules provoque son clivage en rénine (4).

L'activation des cellules juxtaglomérulaires est sous la dépendance de nombreux facteurs, en particulier la diminution de la pression artérielle, la diminution de perfusion de l'artériole afférente du glomérule, l'activation du système nerveux sympathique et les catécholamines circulantes via les récepteurs bêta-1 adrénergique, l'activation par les cellules de la macula densa en réponse à une diminution de la charge de sodium dans le tubule contourné distal et le rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II via l'activation du récepteur AT1 (1).

Une fois libérée dans le sang, elle agit sur sa cible : l'angiotensinogène. L'angiotensinogène est produit dans le foie et circule en permanence dans le plasma. La rénine agit alors pour cliver l'angiotensinogène en angiotensine I. L'angiotensine I est physiologiquement inactive. Elle est le précurseur de l'angiotensine II (4).

La conversion de l'angiotensine I en angiotensine II est catalysée par l'angiotensin- converting enzyme 1 (ACE1) aussi appelée enzyme de conversion (1). Les vaisseaux capillaires des poumons sont l'un des sites majeurs d'expression de l'enzyme de conversion et de production d'angiotensine II dans le corps humain (7). L'ACE1 se trouve également au niveau des reins.

L'angiotensine II, un octapeptide se fixe et active deux récepteurs :

D'une part, le récepteur AT1 qui est exprimé au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins et des reins. Une fois stimulé par l'angiotensine II, il induit une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par les corticosurrénales entraînant une réabsorption par le rein de chlorure de sodium et d'eau ainsi qu'une excrétion de potassium. Au niveau des cellules musculaires lisses, cette stimulation des récepteurs AT1 entraîne une vasoconstriction et donc une augmentation des résistances vasculaires périphériques. Ces deux effets conduisent à une élévation de la pression artérielle.

Dans le tubule contourné proximal du rein, l'angiotensine II agit sur l'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , augmentant ainsi la réabsorption de sodium. L'augmentation des niveaux de  $\text{Na}^+$  dans le sang augmente son osmolarité entraînant ainsi un déplacement d'eau de l'urine vers les liquides interstitiels et le sang. Cela contribue à l'augmentation de la pression artérielle.

L'angiotensine II agit également sur le cortex surrénalien, en particulier dans la zone glomérulée en stimulant la sécrétion d'aldostérone. L'aldostérone est une hormone stéroïde qui provoque une augmentation de la réabsorption du sodium et de l'excrétion du potassium au niveau du tube distal et du tube collecteur du néphron.

Enfin, l'angiotensine II agit sur le cerveau. Premièrement, l'angiotensine II se lie à ses récepteurs de l'hypothalamus, stimulant la soif et la consommation d'eau. Deuxièmement, elle stimule la libération d'hormone antidiurétique (ADH) par l'hypophyse postérieure. L'ADH ou vasopressine permet une réabsorption d'eau dans le rein. L'angiotensine II diminue également la sensibilité du réflexe barorécepteur ce qui diminue la réponse des barorécepteurs à une augmentation de la pression artérielle (4).

*In fine*, l'ensemble des réponses dues à la stimulation des récepteurs AT1 par l'angiotensine II va conduire à une augmentation de la pression artérielle grâce à une augmentation de la natrémie, une réabsorption d'eau et l'activation du système sympathique.

L'activation des récepteurs AT1 est également associée à un effet pro-inflammatoire, pro-oxydatif (8), pro-fibrotique (9) et pro-thrombotique (1).

Ci-dessous un schéma (Figure 2) de synthèse récapitulant l'ensemble des effets de l'angiotensine II conduisant à une augmentation de la pression artérielle via l'activation des récepteurs AT1.

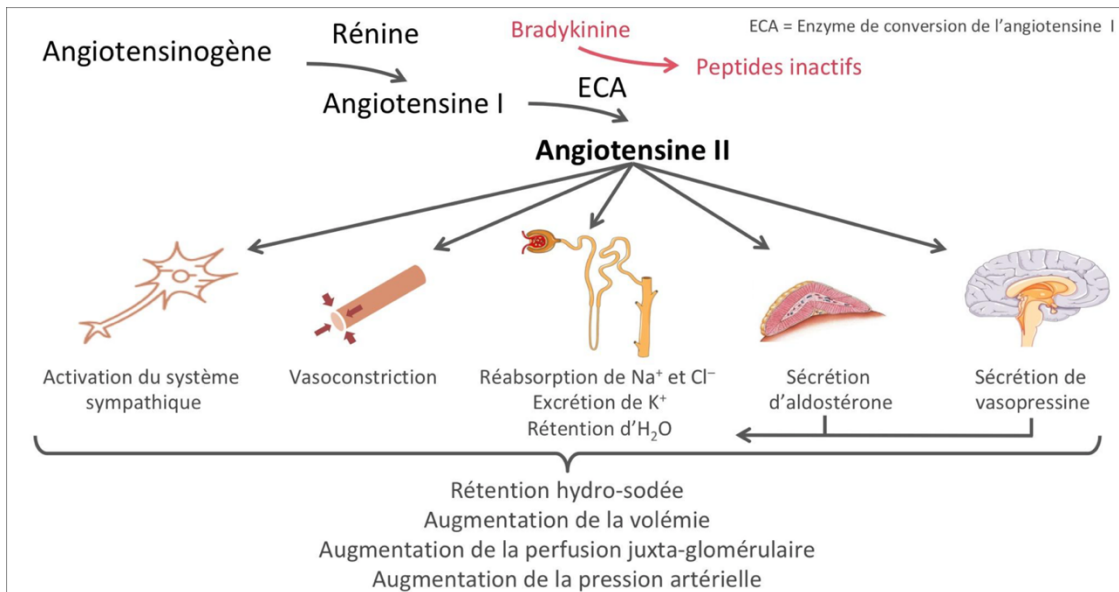


Figure 2. Schéma des effets de l'angiotensine II (10).

D'autre part, le récepteur AT<sub>2</sub>, peu exprimé chez l'adulte en condition physiologique, a des effets opposés à ceux des récepteurs AT<sub>1</sub>. Ce récepteur localisé au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des glandes surrénales, du système nerveux central, des ovaires, de l'utérus, des reins et du cœur induit notamment une vasodilatation dépendante de la production de monoxyde d'azote (3).

L'angiotensine II est également clivée en angiotensine 1-7 par l'ACE2. L'ACE2, à une moindre échelle, clive aussi l'angiotensine I en angiotensine (1-9), qui est ensuite convertie en angiotensine (1-7) par l'ACE1 (1).

## I.2 Zoom sur l'ACE2

L'ACE2, un homologue de l'ACE1 a été identifié en 2000 (7). Elle partage 60% d'homologie avec l'ACE1 et contrebalance l'effet lié à l'activation du système rénine angiotensine aldostérone. Elle contribue ainsi à l'équilibre entre la voie ACE1/Angiotensine II/ récepteur AT1 (cf effets cités ci-dessus) et la voie ACE2/Ang-1-7 (11). Elle n'est pas inhibée par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (12).

### I.2.A La structure de l'ACE2

L'ACE2 existe sous deux formes : une structure transmembranaire qui sert de récepteur à la protéine Spike du SARS-CoV-2 et une forme soluble appelée ACE2 circulante. Les deux formes contribuent à la génération de l'angiotensine 1-7 qui se fixe à son récepteur MAS (13).

L'ACE2 transmembranaire est une peptidase constituée de 805 résidus. Elle comporte 3 domaines (figure 3) : un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique (14).

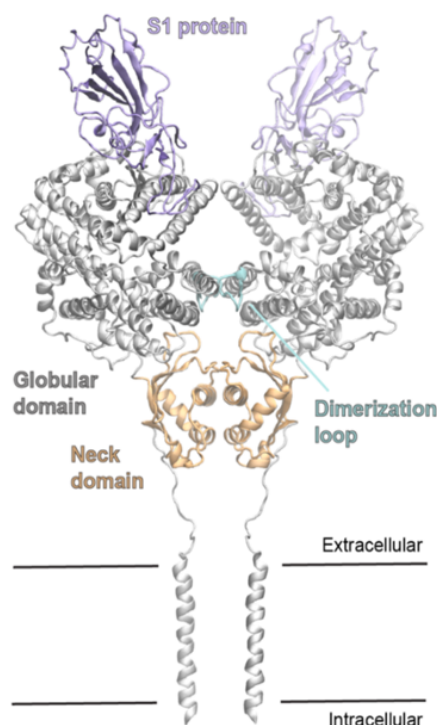


Figure 3. ACE2 interagissant avec la structure virale S1 du SARS-CoV-2 (14).



## I.2.B Le rôle de l'ACE2

### *Système cardiovasculaire*

L'angiotensine II est convertie par l'ACE2 en angiotensine 1-7. Cette dernière se fixe à son récepteur MAS. Cela entraîne des effets vasodilatateur, anti-inflammatoire, antifibrotique (15), antioxydant et antiapoptotique (16). Le récepteur MAS est principalement exprimé dans le cerveau et les testicules. Il est retrouvé à des niveaux modérés dans le cœur, les reins et les vaisseaux (17). L'angiotensine I est également convertie par l'ACE2 en angiotensine 1-9 dont l'action est pour le moment inconnue (9). Cette dernière est convertie par l'ACE1 en l'angiotensine 1-7 (15).

L'ACE2 joue donc un rôle pivot dans la régulation du fonctionnement du SRAA. Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur le système rénine angiotensine aldostérone. Elle contribue ainsi à la régulation de la pression artérielle et à l'homéostasie des électrolytes. Elle atténue les effets de l'angiotensine II que sont la vasoconstriction, la rétention de sodium et d'eau (18), l'effet pro-inflammatoire et pro-fibrotique (11) en la convertissant en angiotensine 1-7.

Au niveau cardiaque, l'ACE2 joue un rôle dans la réponse aux lésions myocardiques en contrebalançant l'effet néfaste du remodelage ventriculaire gauche dû à l'angiotensine II (18). Au niveau vasculaire, des expériences avec des rats hypertendus, ont montré que l'activation de l'ACE2 réduirait la formation de thrombose (19).

### *Système pulmonaire*

Au niveau pulmonaire, l'ACE2 est impliquée dans le métabolisme de la bradykinine en inactivant les Des-Arg bradykinin qui est un ligand du récepteur B1 de la bradykinine. Ceci entraîne une inhibition de la vasodilatation et de la perméabilité vasculaire pulmonaire (15).

### *Système digestif*

Au niveau gastro-intestinal, l'ACE2 joue un rôle dans la régulation de l'homéostasie des acides aminés, dans l'expression des peptides antimicrobiens et dans l'immunité innée locale (15).

### *Système endocrinien*

L'ACE2 est un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline (20).

#### *I.2.C La distribution tissulaire de l'ACE2*

L'ACE2 est largement exprimée dans les cellules épithéliales du poumon à la surface des pneumocytes de type II (16), dans le rein au niveau de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales, le cœur et les cellules vasculaires endothéliales. On retrouve également l'ACE2 dans le cerveau, dans les neurones des cellules gliales et tout particulièrement dans le tronc cérébral (8)(15).

Elle est également exprimée dans le tube digestif, la vésicule biliaire, les glandes séminales et les testicules (20).

L'ACE2 est présente dans les cellules musculaires lisses ainsi que dans la couche basale de l'épiderme de la peau, des muqueuses buccale et nasale. Elle est exprimée dans les entérocytes de l'intestin grêle (duodenum, jejunum, iléon)(15).

En absence de pathologie, le taux d'ACE2 soluble est bas et son rôle au niveau du poumon est minime. Cependant, son taux peut être augmenté dans certaines pathologies (18).

En résumé, comme nous le montre le schéma ci-dessous (figure 4), l'ACE2 est largement exprimé dans les tissus humains que ce soit dans les organes cibles du SARS-CoV-2 ainsi que dans les autres organes qui semble jouer un rôle moindre dans la COVID-19.

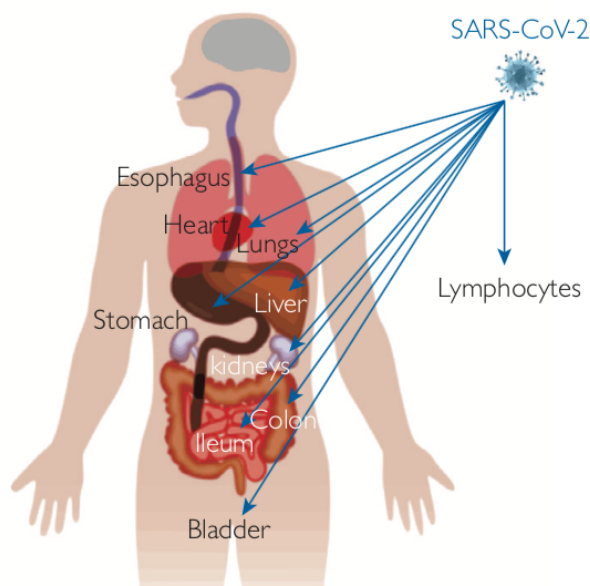


Figure 4. Schéma de la localisation de l'ACE2 dans le corps humain (16).

### 1.3 Système rénine angiotensine aldostérone et inflammation

Le SRAA a d'abord été considéré comme un système hormonal circulant cardiovasculaire, il est maintenant également considéré comme un système tissulaire local qui fonctionne en synergie ou indépendamment du système circulant. Le SRAA tissulaire est présent dans le cœur et les poumons. Il génère des médiateurs dotés de fonctions de régulation homéostatiques pouvant conduire au dysfonctionnement d'organe. Dans le cœur, une stimulation de la voie ACE1/Angiotensine II/récepteur AT1 de l'angiotensine II au détriment de la voie ACE2/Angiotensine 1-7/récepteur MAS pourrait induire une hypertrophie cardiaque, une fibrose, un dysfonctionnement cardiaque pouvant conduire à l'insuffisance cardiaque et la fibrillation atriale. Dans les poumons cette voie du SRAA régule la prolifération cellulaire, la réponse immuno-inflammatoire, l'hypoxie et l'angiogenèse contribuant aux lésions pulmonaires et à différentes maladies pulmonaires. À l'opposé, la voie ACE2/Angiotensine 1-7/ récepteur MAS contrebalance ces effets exerçant ainsi une action protectrice (13).

L'angiotensine II peut être produite localement par des voies différentes de la voie classique impliquant d'autres enzymes telles que la chymase qui convertit l'angiotensine 1-12 en angiotensine II, l'enzyme génératrice d'angiotensine II sensible à la chymostatine et la cathepsine G (13).

L'effet pro-inflammatoire induit par l'activation du récepteur AT1 de l'angiotensine II est dû à une baisse d'expression de la NADPH oxydase dans les cellules musculaires lisses, la production d'espèce oxygénée radicalaire (ROS) et l'activation de facteurs nucléaires de transcription pro-inflammatoires tels que le facteur nucléaire Kappa-B. De plus, ce récepteur induit la libération du facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF-alpha), de l'interleukine-6 (IL-6), de la protéine chimiotactique des monocytes 1 et déplace le phénotype des macrophages vers l'état de polarisation pro-inflammatoire (13).

À l'opposé, la stimulation des récepteurs AT2 de l'angiotensine II exerce un rôle protecteur en induisant des effets anti-inflammatoires, anti-oxydants et anti-fibrotique. Ce récepteur est peu exprimé dans l'organisme (13).

La fixation de l'angiotensine 1-7 au récepteur MAS couplé à une protéine G favorise la libération d'oxyde nitrique, la phosphorylation de la protéine kinase B et conduit à des effets anti-inflammatoires (13).

De plus, ACE1 et ACE2 participent à l'inflammation locale, au niveau des sites infiltrés par des monocytes/ macrophages. Les deux enzymes sont exprimées par les monocytes humains qui métabolisent l'angiotensine I en plusieurs peptides d'angiotensine. Les monocytes classiques (CD14+ et CD16-) contribuent à la formation d'angiotensine II et angiotensine 1-9/1-7 tandis que les monocytes non classiques (CD14+ et CD16+) produisent essentiellement de l'angiotensine 1-7. La stimulation du récepteur MAS sur les macrophages peut inhiber leur polarisation vers le phénotype inflammatoire et par conséquent inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoire (13).

## I.4 Les médicaments agissant sur le SRAA

### I.4.A Introduction

Le SRAA peut être activé de manière inappropriée dans plusieurs pathologies qui peuvent conduire au développement de l'hypertension. Par exemple, la sténose de l'artère rénale entraîne une diminution du volume de sang atteignant un ou les deux reins. En conséquence, les cellules juxtaglomérulaires détecteront une diminution du volume sanguin, activant le SRAA.

Pharmacologiquement, le SRAA est un système fréquemment manipulé dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension, du diabète et de l'infarctus du myocarde. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II agissent pour diminuer l'effet du SRAA (4).

### I.4.B Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

#### *Mécanisme d'action*

Ils inhibent l'enzyme ACE1 empêchant ainsi la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Ils n'agissent pas sur l'ACE2.

#### *Indications*

Les indications des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance coronaire, le post-infarctus (3) et la néphropathie du diabète de type 2 (4).

### I.4.C Les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II ou ARA2

#### *Le mécanisme d'action*

Ce sont des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II. L'accumulation d'angiotensine II dû au blocage des récepteurs AT1 va entraîner une stimulation plus importante des récepteurs AT2 de l'angiotensine II ayant des propriétés vasodilatatrices et protectrices au niveau cérébrovasculaires (3).

## *Indications*

Les indications des ARA2 sont l'hypertension artérielle et la néphropathie du diabète de type II (3).

### *I.4.D Propriétés des IEC/ARA2 dans différentes pathologies chroniques*

Ces médicaments présentent de nombreuses propriétés et sont bien tolérés chez les patients. D'où leurs indications dans plusieurs pathologies.

- *L'Hypertension artérielle*

L'hypertension artérielle correspond à une élévation permanente de la pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg. Il s'agit d'une pathologie fréquente : en France, un adulte sur trois serait touché. L'incidence de la pathologie augmente avec l'âge. Elle concerne plus de 65% des personnes âgées de plus de 65 ans. Parmi les personnes hypertendues, seule 47.3% sont traitées par un traitement antihypertenseur (21).

Les IEC et les ARA2 sont le traitement de première intention de l'hypertension artérielle. En France 6 millions d'hypertendus sont traités par un ARA2 ou un IEC d'après le Pr Xavier Girerd (Hôpital Pitié Salpêtrière) de La Fondation de Recherche sur l'Hypertension Artérielle (FRHTA) (22).

Ces traitements visant, soit à réduire le niveau d'angiotensine II (IEC) soit à réduire l'effet de l'angiotensine II sur son récepteur AT1 (ARA2), conduisent à une réduction de la pression artérielle grâce à une diminution de la réabsorption de sodium et d'eau entraînant une réduction du volume sanguin et une diminution de la vasoconstriction (4).

- *Le post infarctus du myocarde*

Le syndrome coronarien aigue avec sus-décalage du segment ST correspond à une nécrose ischémique d'une région myocardique liée à une occlusion complète et prolongée d'une artère coronaire. Cette occlusion est majoritairement causée par la rupture ou l'érosion d'une plaque d'athérome vulnérable compliquée d'un thrombus. L'infarctus du myocarde peut entraîner des complications hémodynamiques, rythmiques, mécaniques et thromboemboliques (23).

Chaque année en France, on dénombre 100 000 cas de syndrome coronarien aigu. On estime qu'entre 500 000 et 1 million de patients ont un antécédent d'infarctus de myocarde (24).

L'utilisation des IEC et des ARA2 en post-infarctus, outre la réduction de la pression artérielle, réside en la prévention à long terme de l'insuffisance cardiaque symptomatique, du remodelage des cardiomyocytes et donc de l'hypertrophie cardiaque par inhibition des effets trophiques de l'angiotensine II (23).

Par ailleurs, ils entraînent peu ou pas de tachycardie reflexe car ils n'activent pas le baroréflexe. Ils maintiennent le débit cardiaque et musculaire. Les patients ont donc une bonne tolérance à l'effort (25).

- *L'insuffisance cardiaque*

L'insuffisance cardiaque chronique correspond à l'incapacité du cœur à fournir un débit adapté aux besoins de l'organisme. La prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique est en augmentation : elle est estimée à 4% en Europe avec un âge moyen de survenue de 75 ans (26).

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, les IEC permettent d'augmenter le débit cardiaque et le volume d'éjection systolique sans modifier la fréquence cardiaque en diminuant la pré-charge et la post-charge (25).

- *La néphropathie diabétique*

Les IEC/ARA2 ont également des effets protecteurs sur les reins (18). Par exemple, un excès de glucose dans le sang peut engendrer une néphropathie diabétique qui se manifeste par une protéinurie due à une atteinte du glomérule. L'utilisation des IEC/ARA2 diminue le tonus artériolaire efférent entraînant une réduction de la pression sur le glomérule. Ainsi, ils sont fréquemment utilisés pour la prévention de l'aggravation de la néphropathie diabétique (4).



## II. L'infection par le SARS-CoV-2

*Pour comprendre la physiopathologie du SARS-CoV-2, il semble pertinent de revoir quelques éléments de physiologie de l'appareil respiratoire.*

### II.1 Physiologie du système pulmonaire

#### II.1.A Généralités

Les poumons se trouvent dans la cage thoracique entourés d'une membrane protectrice qu'est la plèvre. Ils sont séparés de l'abdomen par le diaphragme.

Le système respiratoire permet d'approvisionner le corps en dioxygène et de le débarrasser du dioxyde de carbone.

Il est divisé en deux principales parties (figure 5), nous avons d'une part les voies aériennes supérieures composées :

- Des fosses nasales ayant pour rôle de réchauffer et de filtrer l'air inspiré
- Du pharynx qui est un conduit pour l'air et les aliments. Il facilite l'exposition des antigènes inspirés aux cellules immunitaires grâce à la présence des amygdales.
- Du larynx, responsable de la phonation.

D'autre part, nous avons les voies aériennes inférieures composées :

- De la trachée qui succède au larynx. Elle se divise en deux bronches.
- Des bronches qui se terminent en bronchioles.
- Des alvéoles qui sont le lieu des échanges gazeux avec le sang.

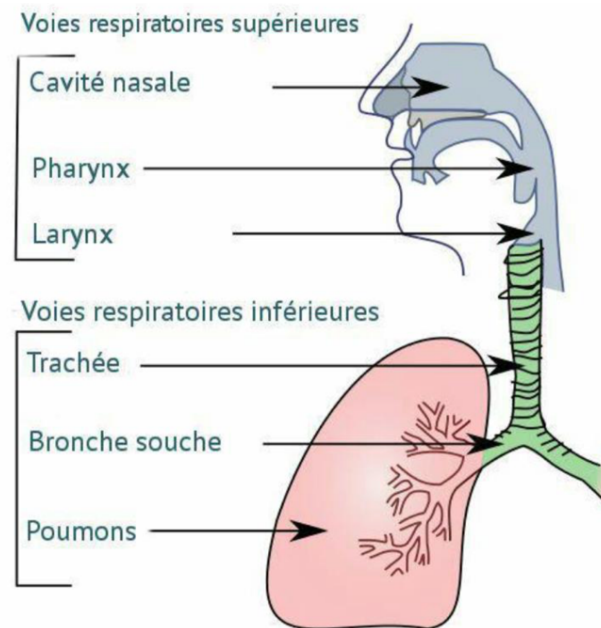


Figure 5. Schéma des voies respiratoires supérieures et inférieures (27).

## II.1.B Zoom sur l'alvéole

Les poumons abritent environ 300 millions d'alvéoles qui permettent les échanges gazeux grâce à la membrane alvéolo-capillaire. Les alvéoles sont constituées de deux types de cellules comme nous montre le schéma ci-dessous (figure 6) :

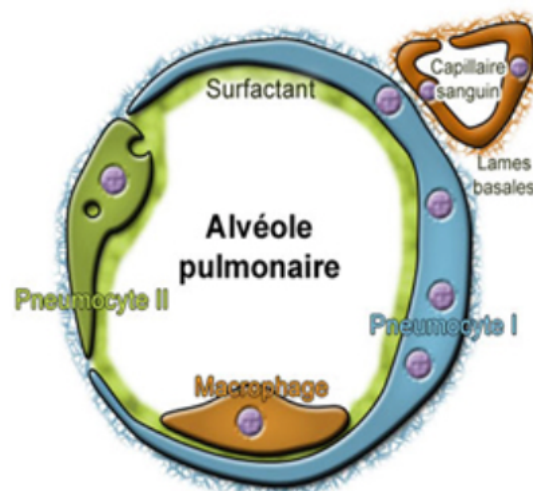


Figure 6. Schéma d'une alvéole pulmonaire (28).

### *Les pneumocytes de type I*

Ce sont des fines cellules permettant les échanges gazeux entre l'oxygène et le dioxyde de carbone (28).

### *Les pneumocytes de type II*

Les pneumocytes II produisent du surfactant, s'auto-renouvellent et exercent des fonctions immunorégulatrices. Ils sont très proches des cellules endothéliales capillaires dont l'expression d'ACE2 est élevée (15).

### *Le surfactant*

Il s'agit d'une substance complexe composée de protéine (10%) et de phospholipides (90%) qui recouvre la surface des alvéoles en fine couche. Le surfactant possède un rôle très important : il empêche l'affaissement des alvéoles en diminuant leur tension superficielle et constitue une barrière de défense contre les différents bactéries et virus. Il permet donc une stabilité alvéolaire (15)(29).

## II.2 Les Coronavirus

### II.2.A Généralités

Les coronavirus humains ont été décrit pour la première fois dans les années 1960 chez les patients ayant des symptômes grippaux. Avant l'arrivée du SARS-CoV-2, six coronavirus humains étaient connus (30) dont deux ont été à l'origine de deux épidémies de grande ampleur entraînant pneumonie, insuffisance respiratoire et décès. Il s'agit d'une part, du SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) en 2002-2003 responsable de 8096 cas et de 774 décès essentiellement en Asie (31) et d'autre part, du MERS (Middle East respiratory syndrome) en 2012-2015 qui fut responsable de la mort de 640 personnes dans la péninsule arabique (32).

L'infection de l'Homme par les coronavirus est le témoin d'une anthroponose. En effet, les chauves-souris sont le réservoir de nombreux virus. Le génome du SARS-CoV-2 est phylogénétiquement proche d'un coronavirus présent chez la chauve-souris, le RaTG13-CoV (96% d'homologie)(20)(33). Les chauves-souris transmettent le virus à d'autres animaux faisant d'eux des hôtes intermédiaires. Par la suite, ces hôtes intermédiaires transmettent accidentellement l'agent pathogène à l'Homme. Il s'agit par exemple de la civette pour le SARS-CoV et du dromadaire pour le MERS (34). Concernant le SARS-CoV-2, il semblerait que ce soit le pangolin, un mammifère sauvage consommé en Chine. En effet, le coronavirus présent chez des pangolins de la province voisine du Guangdong partage 80 à 88% de similarité phylogénétique avec le SARS-CoV-2 (35).

La contamination du pangolin par le SARS-CoV-2 a permis au virus de s'adapter au récepteur humain (36). Une mutation présente sur le domaine de liaison de la protéine S permet au SARS-CoV-2 d'avoir un gain d'affinité pour l'ACE2, porte d'entrée du virus dans les cellules humaines. Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide aminé différent) chez un coronavirus de pangolin (20).

Une étude publiée le 16 février 2022 dans Nature, menée par l'Institut Pasteur affirme avoir trouvé trois coronavirus présentant des similitudes génomiques avec le SARS-CoV-2 chez des chauves-souris d'une grotte du Laos. L'un des virus repérés est le plus proche au SARS-CoV-2 jamais analysé jusque-là. Les chercheurs ont démontré une affinité similaire de ces trois

coronavirus de chauves-souris et du virus SARS-CoV-2 pour un récepteur humain, ainsi qu'une capacité d'infecter les cellules humaines. L'une de ces trois souches serait même capable de se multiplier dans les cellules humaines. Les auteurs suggèrent une possible transmission directe de la chauve-souris à l'Homme sans toutefois pouvoir lever les interrogations sur les premières apparitions de cas de COVID-19 à Wuhan. D'après les auteurs de l'étude, la découverte de ces nouveaux virus, remet en cause le statut d'hôte intermédiaire du pangolin. Il serait plus probable qu'il soit une victime collatérale, infectée par les chauves-souris (37).

## II.2.B Taxonomie

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des Nidovirales (34). Cet ordre est divisé en quatre familles selon les propriétés génomiques et immunologiques : les Roniviridae, Arteriviridae, Mesoniviridae, et Coronaviridae (38). Les coronavirus font partis de la famille des Coronaviridae qui est elle-même divisée en plusieurs genres : alpha, beta, gamma, delta. Les coronavirus issus des genres alpha et beta sont connus pour infecter les mammifères tels que les humains, les chauves-souris, les cochons, les chats et souris. Les genres gamma et delta infectent principalement les oiseaux et très rarement les mammifères (38) (39).

Le SARS-CoV-2 appartient au genre betacoronavirus qui est lui-même subdivisé en quatre clades nommés A, B, C, D. Le SARS-CoV-2 appartient au clade B (40). Ci-dessous un schéma simplifié (figure 7) de l'arbre phylogénétique des coronavirus. En bleu, les coronavirus humains faiblement pathogène. En rouge, les coronavirus humains fortement pathogènes.

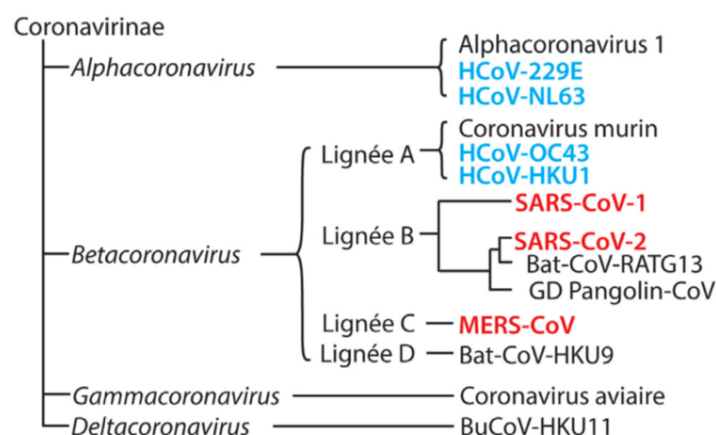


Figure 7. Arbre phylogénétique simplifié du SARS-CoV-2 (20).

## II.2.C Structure

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés de 80 à 200 nanomètres (40). Le terme de coronavirus fait référence à l'apparence de la protéine spike (S) ancrée dans la membrane virale qui en microscopie électronique prend l'aspect d'une couronne ou corona en latin (41) (figure 8).

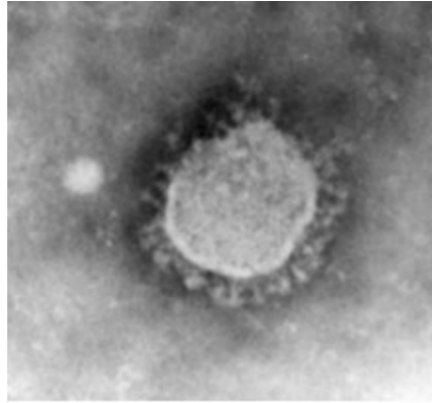


Figure 8. Aspect d'un coronavirus en microscopie électronique. Photographie de Pierre LEBON (42).

Les coronavirus ont des ressemblances structurales. Le schéma ci-dessous (figure 9) montre une membrane phospholipidique qui enchâsse les glycoprotéines de surface : la protéine de surface Spike (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) (40). La protéine de capsid (N) couplée à l'ARN viral forme la nucléocapside hélicoïdale. La protéine S permet au virus de se lier à son récepteur. Elle est composée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (20).

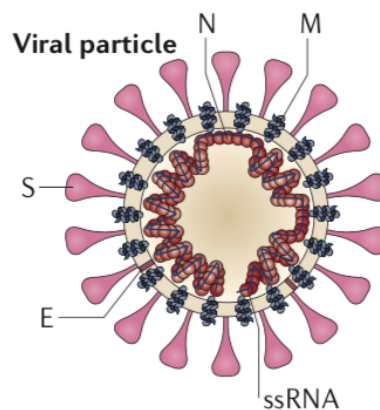


Figure 9. Schéma de la structure d'un coronavirus (34).

## II.2.D Génome

Les coronavirus sont des virus à ARN positif simple brin, non segmenté et polyadénylé. Leur génome représente 26 à 32 kilobases (kb). Il s'agit du génome à ARN le plus long connu jusqu'à présent (41).

Ils présentent une caractéristique unique. Il s'agit de la présence d'une exoribonucléase qui assure une relecture permettant de maintenir un génome à ARN très long sans mutations délétères (34).

Les coronavirus partagent des ressemblances quant à l'organisation et l'expression de leur génome. Ils ont en commun six open-reading-frames (ORFs) ou cadre de lecture ouvert (43).

Comme le SARS-CoV, les deux premiers ORF du SARS-CoV-2, ORF1a et ORF1b, illustrés ci-dessous (figure 10) codent deux tiers de l'ARN viral qui est traduit en deux polyprotéines. Ces deux polyprotéines pp1a et pp1ab sont responsables de la création de 16 protéines non structurales qui constituent le complexe replicase-transcriptase du virus, indispensable à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement les protéines de structure du virus : la protéine Spike (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capside (N) (20).

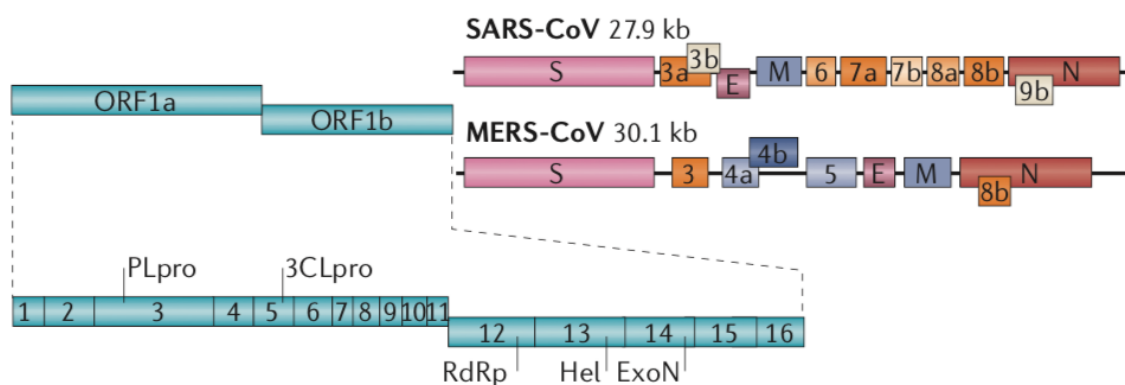


Figure 10. Schéma du génome d'un coronavirus (34).

Cependant, la caractérisation génomique du SARS-CoV-2 montre une distance phylogénétique par rapport au SARS-CoV et au MERS. En effet, il ne partage que 79% de similarité avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS (44).

## II.3 Le SARS-CoV-2

### II.3.A La transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement de façon interhumaine par voie aérienne, en inhalant des gouttelettes chargées de particules virales émises d'une personne infectée lorsqu'elle parle, tousse ou éternue (45) ou par dépôt d'aérosol sur les muqueuses buccale, nasale ou conjonctivale (46).

Une distance inférieure à deux mètres d'une personne infectée accentue le risque d'être contaminé par le SARS-CoV-2. Un environnement clos avec une faible ventilation faciliterait la contamination (47).

Le SARS-CoV-2 se transmet également de manière indirecte à travers les surfaces contaminées. En fonction du type de surface (bois, plastique, papier, aluminium...) et de la combinaison de plusieurs paramètres tels que la température et le taux d'humidité, les coronavirus humains peuvent rester contagieux jusqu'à 9 jours (48).

En condition expérimentale (sans tenir compte de la température et de l'hygrométrie), il peut vivre 6,8 heures sur du plastique ; 5,6 heures sur de l'acier oxydable ; 3,5 heures sur du carton et 0,8 heures sur du cuivre (49).

### II.3.B Le taux de reproductivité ( $R_0$ )

Le taux de reproductivité d'un virus ( $R_0$ ) est le nombre moyen de nouveaux cas causés par un patient infecté dans une population sensible. Si le  $R_0$  est supérieur à 1, le nouveau virus va envahir toute la population sensible. Si le  $R_0$  est inférieur à 1, l'infection virale va s'éteindre. (50).

Le taux de reproductivité ( $R_0$ ) du SARS-CoV-2 est estimé entre 2 et 2,5. Il est supérieur à celui du SARS-CoV en 2003 ( $R_0$  entre 1,7 et 1,9) et à celui du MERS en 2012 ( $R_0 < 1$ ), deux coronavirus ayant été à l'origine de deux épidémies mortelles de grande ampleur (45).



### II.3.C L'incubation

La période d'incubation moyenne est de 4 à 5 jours (47). Après cette période, 70% des patients développent une toux, de la fièvre ou une dyspnée (20) et 97,5% des personnes infectées présentent des symptômes 11.5 jours après l'infection. Les personnes infectées par le SARS-CoV-2 peuvent transmettre le virus 2 à 3 jours avant le début de leurs symptômes. D'ailleurs, 40 à 50% des cas positifs sont dus à une transmission par une personne asymptomatique ou durant sa période d'incubation (47).

### II.3.D Les signes cliniques

Comme le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 a pour cible les voies respiratoires. Les symptômes sont divers et variés.

Les personnes infectées peuvent présenter de la fièvre, de la toux sèche, une rhinite, des maux de gorge, des myalgies, de la fatigue et un essoufflement pouvant évoluer en dyspnée. Une douleur thoracique peut s'y ajouter.

Certaines personnes ont également des symptômes gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales.

Le SARS-CoV-2 entraîne des migraines, une confusion, une anosmie, une dysgueusie. Le SARS-CoV ainsi que MERS envahissent le SNC. En effet, dans une étude animale expérimentale, il a été démontré que le SARS-CoV entre dans le cerveau via le bulbe olfactif, puis l'infection se poursuit par une propagation transneuronal du virus. Ceci pourrait expliquer l'anosmie (15). L'anosmie et la dysgueusie ont été rapporté chez plus de 68% des personnes atteintes par le SARS-CoV-2. Ces deux derniers symptômes ont été retrouvé plus souvent chez les femmes que chez les hommes (47) (51) (52).

Il a été observé que la maladie évolue vers une forme grave dans 10 à 20% des cas (15). Ces formes graves sont caractérisées par une pneumonie interstitielle pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une inflammation systémique et le décès (16).

### II.3.E La physiopathologie

La cycle de réplication se résume comme suit (figure 11) :

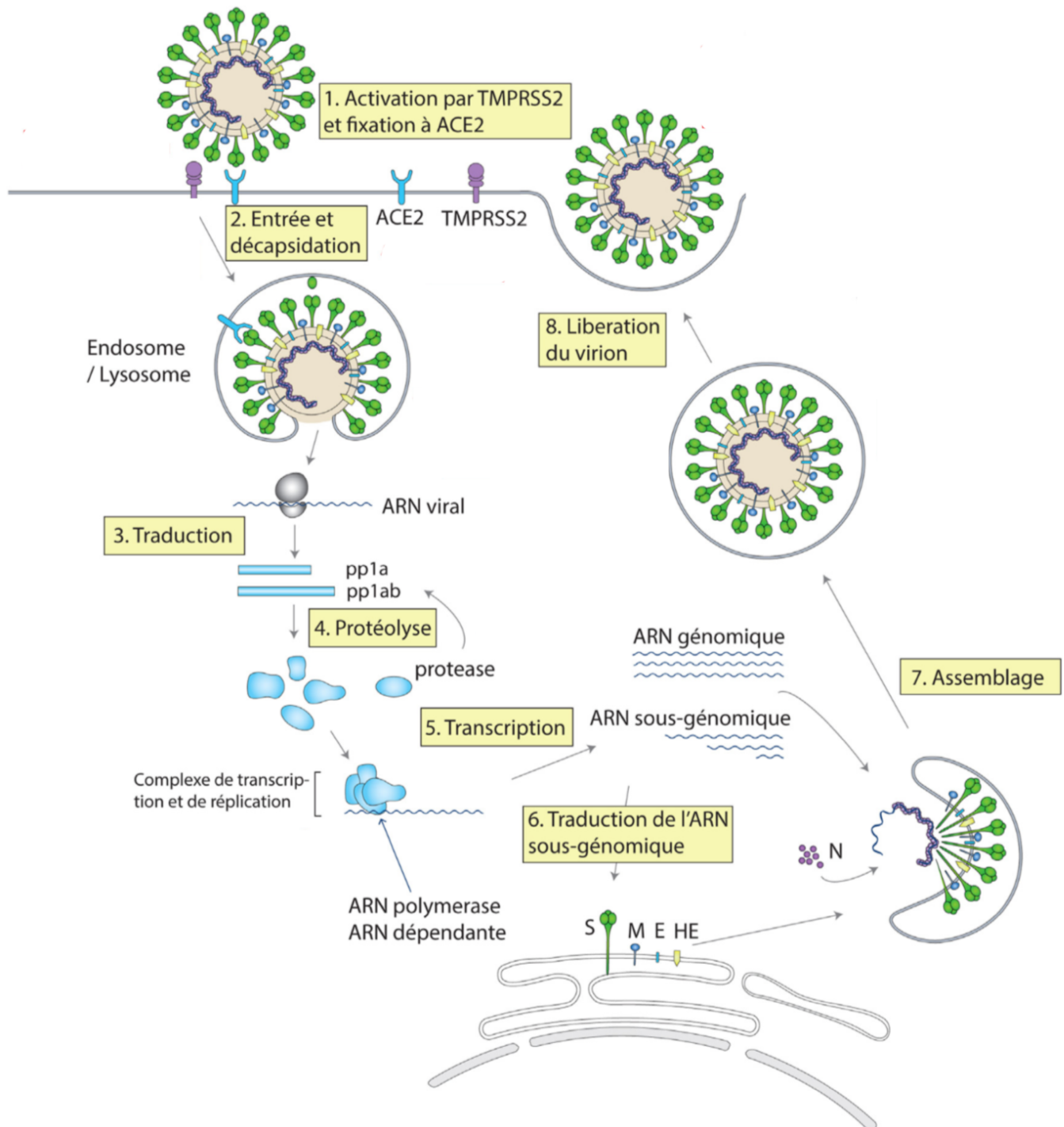


Figure 11. Schéma de réplication du SARS-CoV-2. Schéma modifié à partir de l'article de Bonny et al, 2020 *COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages* (20).

- *La pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte*

Les coronavirus comme le SARS-CoV, le MERS et le SARS-CoV-2 utilisent l'ACE2 comme récepteur pour entrer dans les cellules cibles (12). Cette liaison n'est possible que dans les organes où l'ACE2 est exprimée tels les poumons au niveau des cellules épithéliales alvéolaires des bronches, principalement au niveau des pneumocytes de type 2, le cœur, les reins, les intestins, le cerveau, les testicules (20) mais aussi au niveau du tractus gastro-intestinal (15). La fixation du SARS-CoV-2 à l'ACE2 circulante n'induit pas d'infection (9).

Pour se fixer à l'ACE2, le SARS-CoV-2 tout comme le SARS-CoV utilise sa glycoprotéine spike (S) qui comporte deux sous-unités : S1 et S2. Un corécepteur, une protéase, le TMPRSS2 (transmembrane protéase serine 2) est nécessaire à l'entrée du virus dans nos cellules. Cette dernière va permettre de cliver la protéine Spike au niveau de la jonction S1/S2 permettant un rapprochement de l'enveloppe du virus à la membrane cellulaire (1).

La liaison de la sous-unité S1 à l'ACE2 permet un attachement viral tandis que la sous-unité S2 est responsable de l'endocytose et de la fusion membranaire (20).

- *Le cycle de réplication*

Après la fusion des membranes, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte pour la traduction des deux polyprotéines pp1a et pp1ab grâce à la machinerie cellulaire (34). Ces polyprotéines sont clivées en 16 polyprotéines qui s'assemblent en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part la réplication de l'ARN viral et d'autre part, grâce à la formation d'ARN sous-génomique, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Ainsi, les brins d'ARN nouvellement synthétisés sont associés à la protéine N pour former la nucléocapside. L'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (20).

### II.3.F Les lésions du SARS-CoV-2

- *Les lésions pulmonaires*

Au niveau des poumons, on retrouve des lésions alvéolaires diffuses et étendues associées par la suite à un œdème pulmonaire bilatéral, des exsudats alvéolaires de fibrine, une hyperplasie des pneumocytes de type II, un épaississement du septum alvéolaire et une infiltration des cellules inflammatoires (15). Cette réaction inflammatoire engendre une détresse respiratoire variable pouvant aboutir dans sa forme la plus grave au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il a été rapporté que 67 à 85% des patients admis en unités de soins intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë)(20).

#### Le SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est la forme la plus sévère des lésions pulmonaires aiguës qui se caractérise par un œdème pulmonaire, une accumulation de cellules inflammatoires et une hypoxie (7). La destruction massive des pneumocytes de types II entraîne des lésions inflammatoires aiguës pulmonaires qui induisent une activation des macrophages alvéolaires conduisant à la sécrétion massive de cytokines qui à leur tour, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires : c'est l'orage cytokinique. Les IL1, IL6, IL8, IL10, TNF alpha vont altérer la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire comme nous le montre le schéma ci-dessous (figure 12). L'augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire permet à l'eau, au plasma et aux éléments de défense de se retrouver dans l'espace interstitiel. Ceci a pour conséquence un œdème interstitiel, une augmentation de la pression externe conduisant à une atelectasie pulmonaire. Cette rétraction pulmonaire induit une sortie de surfactant et donc une augmentation de la tension superficielle qui conduit à un affaissement des alvéoles. La destruction massive des pneumocytes de type I empêche les échanges gazeux entraînant une hypoxémie (53).

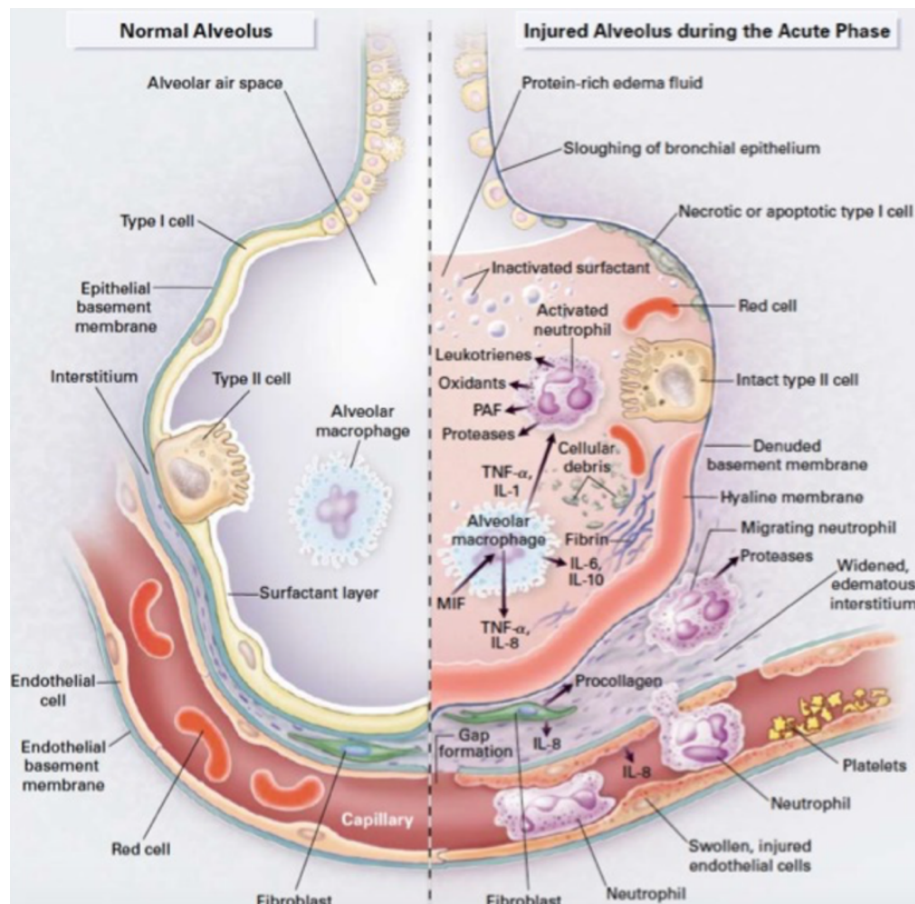


Figure 12. Schéma comparatif entre une alvéole normale et une alvéole en phase précoce du SDRA (53).

Dans les cas très avancés, une prolifération de fibroblastes est à l'origine d'une fibrose. Ceci se manifeste à la tomодensitométrie par des opacités pulmonaires (15).

- *Les lésions cardiaques*

Des lésions myocardiques aiguës ont fréquemment été retrouvées, notamment des myocardites. Les patients atteints de COVID-19 sont à risque de développer une coagulation intravasculaire disséminée (15).

- *Les lésions rénales*

Il a été observé que 5 à 20% des patients infectés ont présenté une insuffisance rénale aiguë. Une hématurie ou une protéinurie ont été fréquemment rapportées (36 à 44% des patients) (20).

- *Les lésions cutanées et ophtalmologiques*

Il a été rapporté des lésions cutanées vasculaires types purpura, engelure mais aussi des lésions inflammatoires telles que des érythèmes, vésicules ou urticaire. Au niveau ophtalmologique, les lésions étaient essentiellement inflammatoires type conjonctivites, kératites (20).

### II.3.G Les perturbations des paramètres biologiques

Chez ces patients grièvement atteints de COVID-19, il a été observé une lymphopénie, thrombopénie, une augmentation de lactate déshydrogénase (LDH), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de D-dimère, des marqueurs de l'inflammation (protéine C réactive (CRP), ferritine), du taux de prothrombine (TP) et des créatine phosphokinases (CPK) (15) (54).

Des marqueurs de dysfonction cardiaque montrent notamment une augmentation de troponine T, de troponine I et de BNP (Brain natriuretic peptide) reflet d'une atteinte myocardique. Ces derniers augmentent rapidement lors de la détérioration clinique précédant le décès (15) (16) (55).

### II.3.H Les facteurs de risque

- *L'âge et le sexe*

Un âge avancé (60 ans et plus) est un facteur de risque de développer une forme grave de COVID-19 (56).

Des études observationnelles ont mis en évidence une fréquence plus importante d'hommes atteints grièvement par la COVID-19 que de femmes (57)(58). En Italie, lors de la première vague 70% des personnes décédées du COVID-19 sont des hommes pour la plupart âgés (59).

- *L'obésité*

Un indice de masse corporelle supérieur à 25 kg/ m<sup>2</sup> est retrouvé plus fréquemment chez les patients atteints de COVID-19 en soins critique nécessitant une admission en réanimation que chez les personnes atteintes de forme plus légère. De plus, une étude multicentrique chinoise a mis en évidence que la proportion de personne obèse est significativement plus élevée chez les personnes développant une forme grave de la maladie (15). Le tissu adipeux induit un effet pro-inflammatoire dû à la présence de leptine qui provoque une élévation du taux d'angiotensine II (60).

- *Les comorbidités*

Une metanalyses de 46 248 patients atteints de COVID-19 a mis en évidence que les formes graves de la maladie étaient observées plus fréquemment chez les patients hypertendus, les patients souffrant de pathologies respiratoires chroniques et chez les patients ayant des pathologies cardiovasculaires (61).

Une autre analyse incluant 44 000 patients a également conclu que l'hypertension, les maladies respiratoires chroniques, les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer sont les comorbidités les plus retrouvées chez les patients atteints de COVID-19 (62).

En Italie, en mars 2020, l'institut national de la santé a révélé que la comorbidité la plus associée à la COVID-19 est l'hypertension (73,8% ; 355/481) suivi du diabète (33,9% ; 163/481), des cardiopathies ischémiques (30,1% ; 145/481) et de la fibrillation atriale (22% ; 106/481). De plus, avant leur hospitalisation, 36% (173/481) des patients décédés de la COVID-19 prenaient des IEC tandis que 16% d'entre eux (77/481) prenaient des ARA2 (16).

En France, une étude menée à Dijon lors de la première vague de COVID-19 entre le 1er mars 2020 et le 31 mai 2020 a révélé que parmi les 273 patients inclus, les lésions myocardiques étaient fréquentes (27%). Elles sont associées à un âge avancé, aux facteurs de risque cardiovasculaire et aux antécédents cardiovasculaires. L'étude conclut que les patients admis pour COVID-19 avec des comorbidités cardiovasculaires sont une population à haut risque d'augmentation du niveau de troponine, dont la lésion myocardique est le principal responsable. De plus, ils présentent un risque accru de complications cardiovasculaires post-COVID-19, telles que l'infarctus du myocarde, lors d'un suivi à 2 ans (63).

Les personnes immunodéprimées ainsi que les personnes présentant une infection par le VIH ont également plus de risques de développer une forme grave de la COVID-19 (47).

### II.3.I La mortalité

Un fort taux de mortalité a été retrouvé chez les patients ayant des comorbidités. Une large étude chinoise de 44 672 personnes atteintes de COVID a mis en évidence les taux de mortalité suivants : 7.3% parmi les diabétiques, 10.5% parmi les patients présentant une pathologie cardiovasculaire et 6% parmi les patients hypertendus (8).

La présence de lésions myocardiques est associée à un taux de mortalité 7 à 11 fois plus élevé. Les taux de mortalité les plus élevés ont été observés chez des personnes ayant une augmentation des troponine T et I associée à une pathologie cardiovasculaire pré-existante (15).



La relation étroite du SARS-CoV-2 avec l'ACE2 qui joue un rôle ambivalent dans l'infection car d'une part, cette enzyme est la porte d'entrée du virus et d'autre part, elle contribue à la synthèse d'angiotensine 1-7 anti-inflammatoire et anti-fibrotique a poussé la communauté scientifique à investiguer l'effet des traitements par IEC/ARA2 sur l'ACE2. En effet, une augmentation de l'ACE2 favoriserait l'axe protecteur ACE2/Angiotensine 1-7/ MAS. Une perte d'ACE2 entraînerait un glissement vers des états pathologiques avec une augmentation de la perméabilité vasculaire et une gravité des lésions caractérisés par une suractivation de l'axe ACE1/Angiotensine II/ AT1. Malgré le manque de preuves cliniques, il y a eu un débat sur la nécessité de poursuivre ou d'arrêter les traitements par IEC/ARA2 en période de COVID-19. Ci-dessous sont énumérées les différentes hypothèses en faveur ou en défaveur du maintien de ces traitements suivies des différents essais cliniques.

### III. Faut-il maintenir ou arrêter les traitements par IEC/ARA2 ?

#### III.1 Hypothèses

Basés sur les connaissances du système rénine angiotensine aldostérone et sur les connaissances des coronavirus avant l'arrivée du SARS-CoV-2, des arguments en faveur ou en défaveur du maintien des IEC/ARA2 en période de COVID-19 ont vu le jour.

##### III.1.A Arguments en faveur d'un arrêt des IEC/ARA2

- Observation de formes graves de COVID-19 chez les patients sous IEC/ARA2

Il a été observé que les patients atteints par le SARS-CoV-2 et ayant des comorbidités telles que l'hypertension étaient plus à risque d'avoir une forme grave de COVID-19, d'être admis en réanimation, d'être sous ventilation artificielle ou de décéder (9)(18).

Rappelons que l'hypertension artérielle est une pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge (16). Elle nécessite une prescription d'IEC/ARA2 dans 25 à 30% des cas (9).

En exerçant une régulation positive sur l'expression de l'ACE2, les IEC et les ARA2 pourraient, en théorie, favoriser l'infection par le SARS-CoV-2 chez ces patients (16) (64) (65). Le schéma ci-dessous (figure 13) illustre cette hypothèse. La présence d'IEC ou d'ARA2 augmenterait l'expression d'ACE2 à la surface de nos cellules ce qui par conséquent pourrait faciliter l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules. En effet, les IEC empêchent la conversion d'angiotensine I en angiotensine II. Le taux d'angiotensine I va donc avoir tendance à s'accroître. Par ailleurs, les ARA2 du fait de leur mécanisme d'action entraîne une augmentation de la production d'angiotensine II. L'angiotensine I et l'angiotensine II sont des substrats de l'ACE2. Leur taux augmentant, l'organisme va en conséquence exprimer plus d'ACE2 (figure 14).

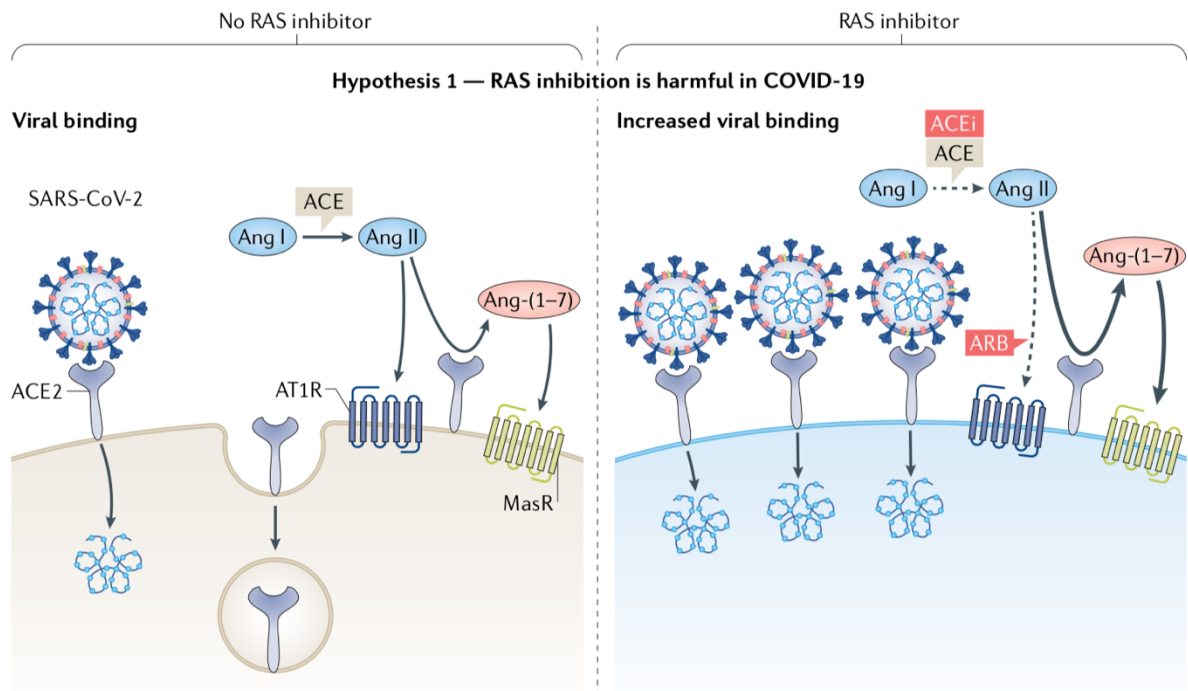


Figure 13. Possibles effets de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone en période de COVID 19. Hypothèse 1 : la prise d'IEC ou d'ARA2 augmenterait le risque d'infection par le SARS-CoV-2 en augmentant les niveaux d'expression de l'ACE2 (11).

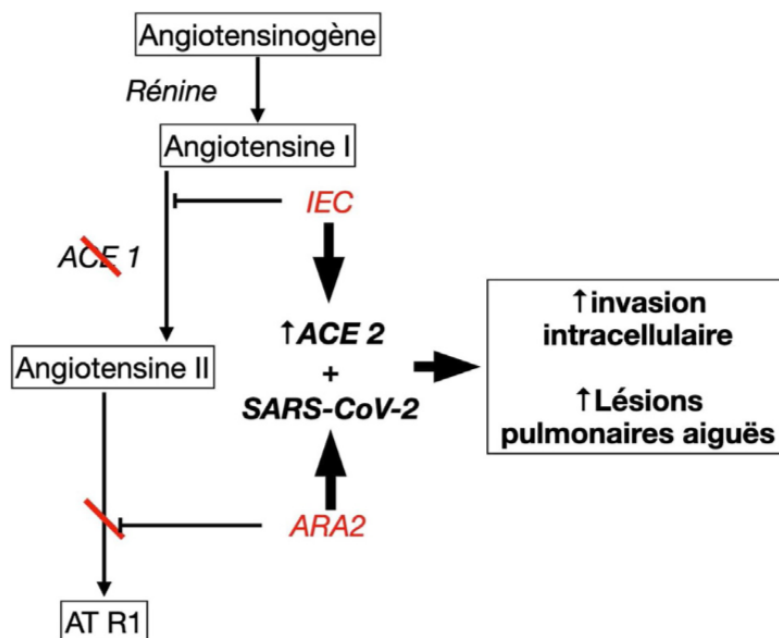


Figure 14. Potentiels effets délétères des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (66).

Chez l'Homme, il existe très peu de données sur le lien entre l'utilisation des IEC/ARA2 et l'expression d'ACE2. Des modèles *in vitro* sans COVID-19 ont montré que les IEC et ARA2 entraînent une augmentation de l'expression membranaire d'ACE2 essentiellement dans le cœur (67) (68). D'autres études *in vitro* ont montré que les ARA2 sont capable d'augmenter l'expression d'ACE2 au niveau des reins et du cœur (jusqu'à 2 à 5 fois) (68) (67) (69). Par ailleurs, une étude de cohorte longitudinale datant de 2014 chez des japonais ayant de l'hypertension, a révélé que le taux d'ACE2 urinaire était supérieur chez les patients ayant reçu un traitement au long-cours par olméstartan par rapport aux non traitées (70) (65). Cependant cela n'a pas été mis en évidence avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion tel que l'énalapril ou avec les ARA2 tels que le losartan, le candesartan, le valsartan et telmisartan (71). D'autre part, une autre étude de 2012 montre une augmentation de l'ACE2 circulante chez les patients diabétiques traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (72).

- Une augmentation du niveau d'expression d'ACE2 dans certaines pathologies.

Certaines pathologies cardiovasculaires notamment les cardiopathies ischémiques, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et le diabète sont associées à une augmentation du taux d'ACE2 ainsi que de son activité tissulaire dans des modèles animaux sans COVID-19 et indépendamment de l'administration d'IEC ou d'ARA2 (9) (59) (73).

De plus, Wrapp et al. ont démontré que le SARS-CoV-2 a une affinité pour l'ACE2 10 à 20 fois plus importante que le SARS-CoV (1).

Ainsi une augmentation de l'expression d'ACE2 ainsi que la forte affinité du SARS-CoV-2 à celle-ci pourraient, en théorie, faciliter l'infection par le SARS-CoV-2 chez ces personnes présentant déjà des comorbidités.

### III.1.B Arguments en faveur du maintien des IEC/ARA2

- L'infection par le SARS-CoV-2 diminue l'expression d'ACE2 à la surface de nos cellules

La liaison de la protéine spike du SARS-CoV-2 à l'ACE2 réduit l'expression d'ACE2 à la surface de nos cellules due à son internalisation ce qui conduit à une baisse de production d'angiotensine 1-7 et donc prive l'organisme de ses effets protecteurs sur les organes. L'angiotensine II ne serait pas métabolisée par l'ACE2 en angiotensine 1-7 (16) et favoriserait la vasoconstriction, la fibrose, l'inflammation après fixation à son récepteur AT1 (11) (figure 15).

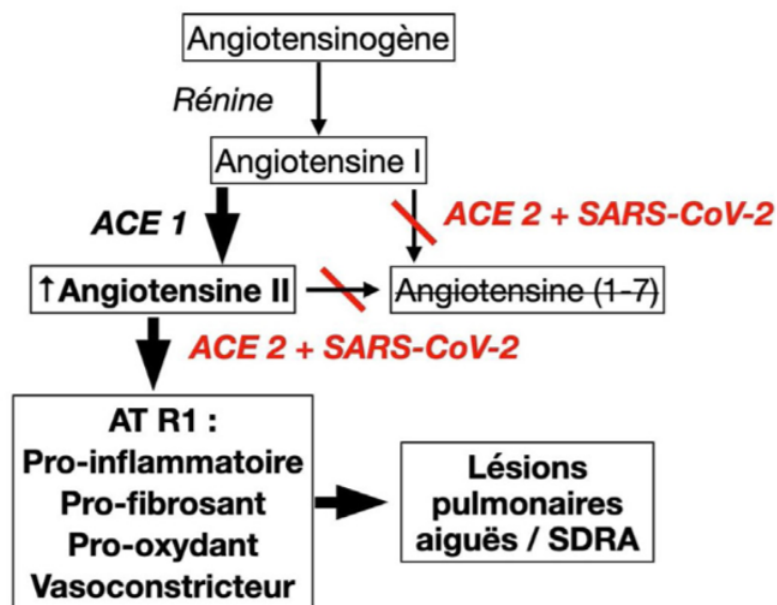


Figure 15. Effet du SARS-CoV-2 sur le système rénine angiotensine aldostérone (66).

D'ailleurs, une étude datant de 2005 avait déjà mis en évidence que l'infection par le SARS-CoV induisait une internalisation de l'ACE2 contribuant aux effets pulmonaires néfastes (74). De plus, dans des modèles d'animaux déficients en ACE2, l'atteinte pulmonaire est également plus sévère, avec une perméabilité vasculaire augmentée. Ces anomalies ont été réduites après apport d'ACE2 exogène (12). Par ailleurs, les ARA2 sont associés à une baisse de mortalité chez les patients souffrant de pneumonie. Pareillement, il a été observé que le blocage des récepteurs AT1 de l'angiotensine II par du losartan atténue les atteintes sévères pulmonaires chez les souris à qui de la glycoprotéine spike du SARS-CoV a été injectée (74). Ce résultat est également soutenu par une étude de 2016 sur des modèles expérimentaux montrant que le blocage de l'ACE2 ou la manipulation génétique pour supprimer l'ACE2 a

montré une exacerbation des lésions pulmonaires et une réduction de la survie animale après une infection par le virus respiratoire syncytial (75). Plus récemment, il a été observé que l'activité de l'ACE2 est réduite chez les patients décédés du syndrome respiratoire aiguë et que l'administration d'ACE2 recombinant ou d'angiotensine 1-7 engendre des effets bénéfiques chez les patients atteints de COVID-19 développant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (16). L'administration de d'ACE2 recombinant a également montré des effets respiratoires bénéfiques chez des souris infectées par le virus respiratoire syncytial (44). De plus, l'ACE2 soluble recombinante humaine est un traitement approuvé par la FDA depuis 2013 dont la phase 2 de l'essai portait sur la phase aiguë du syndrome de détresse respiratoire (73).

Ainsi une des hypothèses consiste à dire que la possible augmentation d'ACE2 par les traitements IEC/ARA2 d'une part et la diminution de formation d'angiotensine II par les IEC ou le blocage du récepteur AT1 par les ARA2 d'autre part conduit à la formation d'angiotensine 1-7 qui crée un environnement protecteur dans les poumons, contrebalance les effets profibrotique et vasoconstricteur dans les lésions sévères pulmonaires et atténue l'inflammation après fixation à son récepteur MAS. Cela fournirait une protection cruciale durant les infections à coronavirus (44) (74). D'après le schéma ci-dessous, en présence d'IEC ou d'ARA2 la synthèse d'angiotensine 1-7 serait augmentée (figure 16).

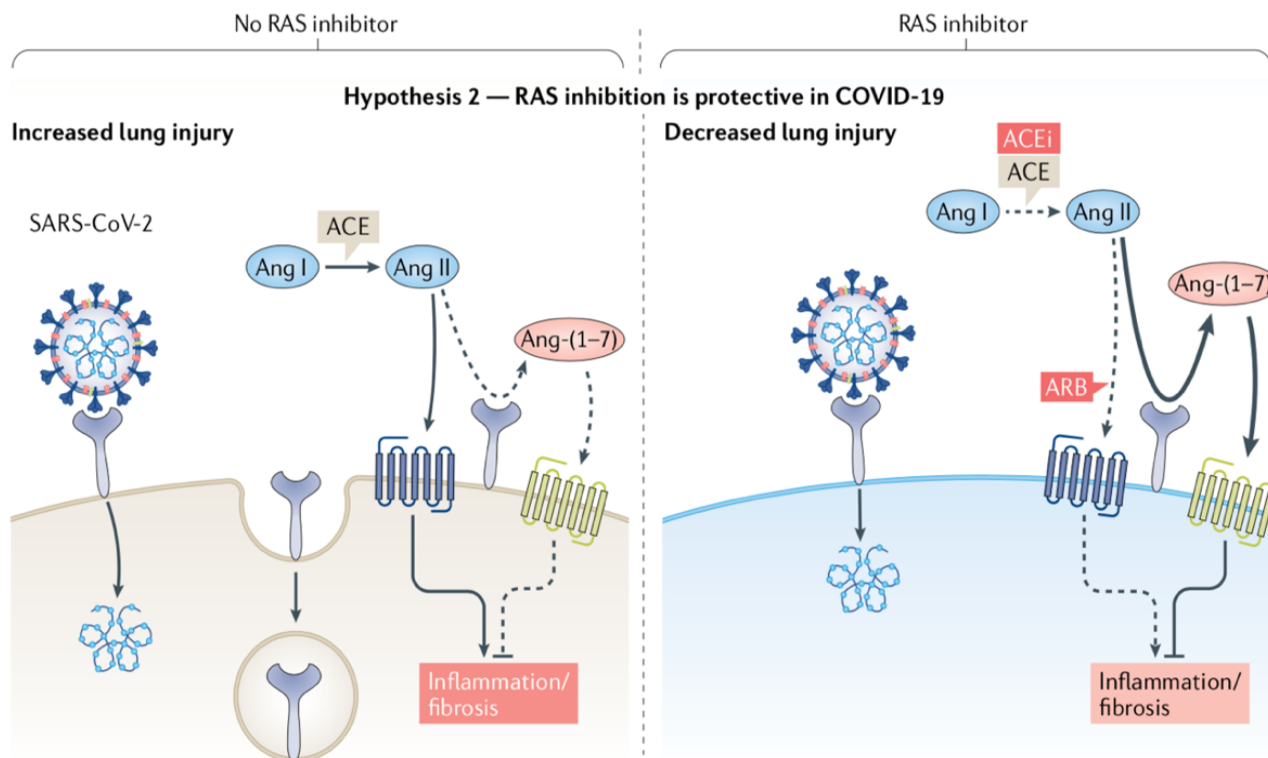


Figure 16. Possibles effets de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone en période de COVID 19. Hypothèse 2 : la prise d'IEC ou d'ARA2 diminuerait le risque de lésion pulmonaire chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 en augmentant la production d'angiotensine 1-7 et l'activation du récepteur MAS (11).

- L'expression d'ACE2 diminue physiologiquement avec l'âge

L'expression d'ACE2 décroît avec l'âge dans tous les tissus (44). En effet, une étude menée chez les rats, a révélé que l'expression d'ACE2 décroît de façon spectaculaire avec l'âge peu importe le sexe (les rats mâles ayant une expression d'ACE2 plus basse que les rats femelles) (16). Ainsi les personnes âgées, ayant tendance à avoir moins d'ACE2, l'infection par le SARS-CoV-2 diminuant le niveau d'expression d'ACE2, cela pourrait conduire à une majoration de l'effet de l'angiotensine II sur son récepteur AT1 et possiblement une forme grave de la maladie (8). L'utilisation des IEC/ARA2 pourrait donc s'opposer à la diminution de l'ACE2 induite par le SARS-CoV-2 et favoriser la voie ACE2/Angiotensine 1-7/récepteur MAS.

- Absence de démonstration connue d'une augmentation d'ACE2 sous IEC/ARA2

Aucune étude n'a rapporté de preuve de l'impact des IEC/ARA2 sur l'expression d'ACE2. Seuls des modèles animaux ont mis en évidence cela (16).

Voici les résultats de quelques études cliniques concernant l'expression d'ACE2 avec la prise d'IEC/ARA2 :

- Une étude transversale impliquant des patients ayant une insuffisance cardiaque, une fibrillation atriale, une sténose aortique ou une coronaropathie montre que l'activité plasmatique de l'ACE2 chez les patients traités par IEC ou ARA2 n'est pas supérieure à celle des patients non traités par IEC ou ARA2 (18).
- Un essai clinique datant de 1996 réalisée chez des patients hypertendus montre que le taux d'angiotensine 1-7 n'est pas affecté après une initiation de traitement par captopril. Cet essai clinique a mis en évidence une augmentation du taux d'angiotensine 1-7 seulement après 6 mois d'utilisation de captopril (76).
- Une étude datant de 2004 montre que, l'administration intraveineuse d'inhibiteur de l'enzyme de conversion chez les patients coronariens n'a pas d'impact sur la production d'angiotensine 1-7 (77).

Par ailleurs l'expression du taux circulant d'ACE2 n'est ni le reflet de son expression ni de son activité tissulaire. Certaines études *in-vitro* ont observé un faible taux d'ACE2 circulant malgré une importante expression membranaire (9).



- L'augmentation d'ACE2 n'entraîne pas une augmentation de TMPRSS2

L'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles est un processus réalisé selon plusieurs étapes extrêmement régulées. Une augmentation de l'expression de l'ACE2 ne signifie pas systématiquement une augmentation de l'entrée du virus dans nos cellules. En effet, TMPRSS2 nécessaire à la fixation du SARS-CoV-2 n'est pas produit en fonction de l'augmentation de la sécrétion d'ACE2 (15). Ceci pourrait donc limiter l'infection virale en induisant une séquestration du SARS-CoV-2 à la membrane cellulaire.

De plus, la fixation de l'ACE2 à la membrane est conditionnée par la metalloprotéinase ADAM 17. Le clivage d'un domaine de l'ACE2 par cette dernière rend l'ACE2 soluble. A l'heure actuelle nous ne savons pas si l'augmentation de l'ACE2 à la surface de nos cellules aurait pour conséquence une augmentation de la fonction d'ADAM 17 et par conséquent une augmentation de l'ACE2 soluble qui pourrait agir comme un leurre pour le SARS-CoV-2 (44).

- Les ARA2 induisent une modification de la structure de l'ACE2 défavorable au SARS-CoV-2

Avec les ARA2, il y a une augmentation d'angiotensine II qui peut potentiellement se fixer au domaine catalytique de l'ACE2 ce qui entraîne un changement de conformation de la structure de l'ACE2. Même si la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2 reconnaît un domaine différent de l'ACE2 que celui reconnu par l'angiotensine II, il est possible que l'augmentation de fixation de l'angiotensine II au domaine catalytique puisse induire un changement de structure de l'ACE2 qui ne serait pas favorable à la fixation et à l'endocytose du SARS-CoV-2. (44).

- Absence de corrélation entre les signes cliniques et la localisation d'ACE2

Tandis que l'ACE2 est fortement exprimée dans les poumons, le tube digestif, les reins, le cœur, la vésicule biliaire, la COVID-19 provoque des symptômes dans ces organes mais pas seulement. Il existe également des atteintes neurologiques, digestives, oculaires et/ou cutanées. Ainsi la différence entre la répartition d'ACE2 tissulaire et les atteintes organiques du SARS-CoV-2 fait évoquer la possibilité d'une invasion cellulaire indépendante de l'ACE2.

- Un entretien de l'inflammation sans IEC/ARA2

Le SARS-CoV-2 entraînant une internalisation de l'ACE2, l'augmentation du taux d'angiotensine II et la diminution de sa métabolisation par ACE2 qui en résulte, provoque la sécrétion d'aldostérone qui exerce un rétrocontrôle positif sur le SRAA et donc une augmentation de la synthèse d'angiotensine II. Ceci entraîne donc un cercle vicieux qui entretient l'inflammation. De plus, l'aldostérone entraîne une diminution de l'expression du récepteur MAS ce qui réduit les effets protecteurs de l'angiotensine 1-7 produite à partir de la métabolisation de l'angiotensine II par ACE2 (16). Ainsi l'utilisation des IEC/ARA2 contribuerait, d'une part, à réduire les conséquences de ce cercle vicieux en stoppant la fixation de l'angiotensine II à son récepteur AT1 (ARA2) ou en réduisant sa production (IEC) et d'autre part, ils permettraient de contrebalancer l'internalisation de l'ACE2 en favorisant sa synthèse par l'organisme et par conséquent la métabolisation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 (Figure 17).

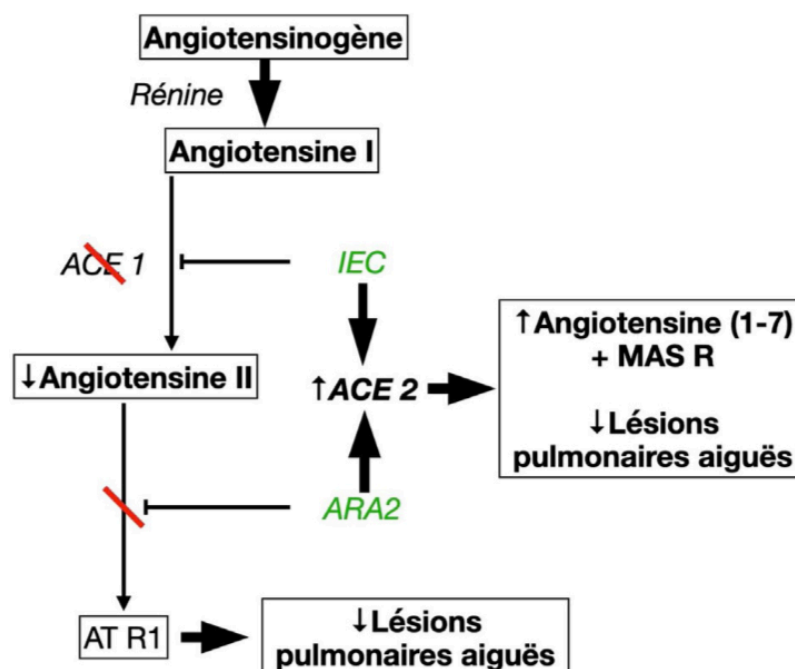


Figure 17. Potentiels effets bénéfiques des IEC et des ARA2 (66).

### III.1.C Les recommandations des sociétés savantes

L'ensemble de ces hypothèses a conduit les scientifiques à développer des essais cliniques afin de lever le doute sur le possible effet néfaste de ces traitements largement prescrit dans le monde. Dans l'attente de résultats concrets, la communauté scientifique recommandent de ne pas arrêter les traitements par ARA2 et les IEC chez les patients à risque de développer la COVID-19 ainsi que chez les personnes infectées (44) (12). Ci-dessous le tableau I reprend l'ensemble des sociétés savantes recommandant le maintien des IEC/ARA2 en période de pandémie COVID-19.

Tableau I. Noms des sociétés savantes recommandant le maintien des IEC/ARA2 (16)

TABLE. Professional Societies' Recommendations Following the Statements on the Issue <sup>a</sup>		
Professional society	Date of publication	
European Society of Hypertension	March 12, 2020	✓
European Society of Cardiology Council on Hypertension	March 13, 2020	✓
Hypertension Canada	March 13, 2020	✓
Canadian Cardiovascular Society	March 15, 2020	✓ ✓
The Renal Association, United Kingdom	March 15, 2020	✓
International Society of Hypertension	March 16, 2020	✓
American College of Physicians	March 16, 2020	✓
Spanish Society of Hypertension	March 16, 2020	✓
American Heart Association	March 17, 2020	✓
Heart Failure Society of America	March 17, 2020	✓
American College of Cardiology	March 17, 2020	✓
European Renal Association, European Dialysis and Transplant Association	March 17, 2020	✓
High Blood Pressure Research Council of Australia	March 18, 2020	✓
<sup>a</sup> All the professional societies recommended continuing angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. The Canadian Cardiovascular Society also recommended continuing angiotensin receptor neprilysin inhibitors. Adapted from NephJC. <sup>8</sup> Used with permission.		

Mayo Clin Proc. ■ June 2020;95(6):1222-1230 ■ <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>  
[www.mayoclinicproceedings.org](http://www.mayoclinicproceedings.org)

En France, les recommandations des sociétés savantes sont les suivantes :

- La société française d'hypertension artérielle du 12 mars 2020 : « Chez les patients stables présentant des infections à COVID-19 ou à risque d'infection à COVID-19, le traitement par bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC médicaments dont le nom générique se termine par -pril et les ARA2, médicaments dont le nom générique se termine par sartan) doit être exécuté conformément aux recommandations des lignes directrices ESC / ESH 2018 ». Elle ajoute : « Les données actuellement disponibles sur les infections à COVID-19 ne soutiennent pas une utilisation

différentielle des IEC par rapport aux sartans chez les patients atteints de la maladie COVID-19. Néanmoins, chez les patients atteints de COVID-19 présentant des symptômes sévères ou une septicémie, les bloqueurs du système rénine angiotensine et autres médicaments antihypertenseurs peuvent être utilisés ou arrêtés au cas par cas, en tenant compte des directives actuelles » (78).

- Recommandation de la HAS le 12 mai 2020 : « Informer le patient de ne pas modifier ou arrêter un traitement par IEC ou par sartans (ARA2), sans avis médical. Il n'est pas non plus justifié d'introduire ces classes thérapeutiques, aucune donnée robuste actuellement ne permettant d'impliquer les IEC ou les sartans (ARA2) dans la survenue ou l'évolution du Covid-19, ni dans un sens positif, ni dans un sens délétère » (79).

#### IV. Les études cliniques

Face au constat de développement de formes graves voire de décès chez les personnes présentant des comorbidités et traitées par IEC ou ARA2, classe thérapeutique largement prescrite, ainsi que l'étroite relation du virus au système rénine angiotensine aldostérone, l'utilisation de ces médicaments est remise en question en période de pandémie de COVID-19.

En effet, les modèles animaux ont révélé d'une part que l'utilisation des IEC et ARA2 pourrait augmenter l'expression d'ACE2, porte d'entrée du virus et d'autre part que leur utilisation pourrait avoir un effet protecteur dans les lésions pulmonaires aiguës, dont la cause est la diminution d'expression d'ACE2, en facilitant la production d'angiotensine 1-7 qui est anti-inflammatoire et anti-fibrotique.

Plusieurs études cliniques à travers le monde ont donc été réalisées afin de mieux comprendre l'impact des IEC et ARA2 chez les patients atteints de COVID-19. J'ai décrit ci-dessous, les principaux résultats issus d'une sélection de vingtaine-et-une études cliniques et méta-analyses afin de pouvoir en faire une synthèse.

#### IV.1 Probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2

Dans un premier temps, je me suis intéressée aux études qui ont étudié le lien entre les traitements par IEC/ARA2 et la probabilité d'être infecté par le SARS-CoV-2.

Ainsi en 2020, Mehta et al. (80) ont étudié l'association entre l'utilisation des IEC/ARA2 et la probabilité d'être testé positif à la COVID-19 sur 18 472 personnes dont 1322 (7.2%) prenaient des IEC et 982 (5.3%) prenaient des ARA2.

Le test est revenu positif pour le SARS-CoV-2 chez 8.6% des patients prenant des IEC et chez 10% des patients sous ARA2. Au final, cette étude ne montre pas d'association significative entre l'utilisation d'IEC ou d'ARA2 et la positivité du test de dépistage (OR= 0.89 ; 95% IC : 0.72-1.10 pour les IEC. Pour les ARA2, OR= 1.09 ; 95% IC : 0.87-1.37. Pour les IEC/ARA2 confondus, OR= 0.97 ; 95% IC= 0.81-1.15) (80)

La même année, Mancina et al. (81) ont aussi étudié le possible lien entre l'utilisation des IEC/ARA2 et l'infection par le SARS-CoV-2. Cette étude cas-contrôle comparait 6272 personnes positifs à la COVID-19 à 30759 personnes contrôles en Lombardie entre février et mars 2020. Encore une fois, les résultats ont montré que ni les IEC ni les ARA2 n'étaient associés significativement à une infection par le SARS-CoV-2 dans les deux sexes et ce quel que soit l'âge. Par ailleurs, ce résultat est également retrouvé avec les inhibiteurs calciques, les bêtabloquants ainsi qu'avec les diurétiques dans leur ensemble (diurétiques thiazidiques, diurétique de l'anse et les diurétiques antagoniste des récepteurs de l'aldostérone) (Tableau II).

Tableau II. Rapport de cotes (Odds ratio) pour le COVID-19 associé à l'utilisation des IEC/ARA2 et d'autres antihypertenseurs. D'après Mancina et al., 2020 (81).

Variable	Odds Ratio for Covid-19 (95% CI)*				
	ACE Inhibitors	ARBs	Calcium-Channel Blockers	Diuretics	Beta-Blockers
Severity of clinical manifestations†					
Mild to moderate	0.97 (0.88–1.07)	0.96 (0.87–1.07)	1.01 (0.92–1.10)	1.07 (0.97–1.19)	0.98 (0.89–1.07)
Critical or fatal	0.91 (0.69–1.21)	0.83 (0.63–1.10)	1.15 (0.91–1.44)	0.96 (0.74–1.26)	1.07 (0.84–1.37)
Sex‡					
Female	0.95 (0.81–1.12)	0.89 (0.76–1.05)	1.06 (0.92–1.23)	1.12 (0.94–1.34)	1.04 (0.91–1.20)
Male	0.98 (0.87–1.11)	0.98 (0.86–1.11)	1.00 (0.90–1.11)	1.02 (0.91–1.15)	0.97 (0.87–1.08)
Age at diagnosis§					
<60 Yr	0.94 (0.71–1.25)	0.89 (0.67–1.18)	1.13 (0.88–1.46)	0.99 (0.75–1.31)	1.00 (0.78–1.29)
≥60 Yr	0.97 (0.87–1.08)	0.95 (0.85–1.06)	1.01 (0.93–1.11)	1.07 (0.97–1.19)	0.99 (0.90–1.08)

\* Rapports de cotes pour la Covid-19 associés à l'exposition à des médicaments antihypertenseurs (au moins une prescription en 2019). L'absence d'exposition a été considérée comme la référence. Les estimations ont été obtenues après ajustement des modèles de régression logistique conditionnelle. Les estimations ont été entièrement ajustées pour les médicaments et les pathologies coexistantes.

† Les données concernent 5 655 cas patients atteints de formes légère à modérée et 27 790 témoins appariés, ainsi que 617 cas patients atteints de formes grave ou mortelle et 2 969 témoins appariés.

‡ Les données concernent 13 660 femmes (2 303 cas patients et 11 357 témoins) et 23 371 hommes (3 969 cas patients et 19 402 témoins)

§ Les données concernent 11 547 patients (1 932 patients cas et 9 615 témoins) âgés de moins de 60 ans et 25 484 patients (4 340 patients cas et 21 144 témoins) âgés de 60 ans ou plus.

Dans l'étude menée par Reynolds et al., publiée en 2020 (82) la relation entre les IEC, les ARA2, les inhibiteurs calciques, les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants et la probabilité d'avoir un test positif ou négatif à la COVID-19 a aussi été évaluée. Parmi les 12 594 patients testés, 4357 (34.6%) personnes avaient un antécédent d'hypertension artérielle. Parmi eux, 2573 (59.1%) ont eu un test positif pour la COVID-19. Au final, les résultats ci-dessous indiquent que l'exposition à ces molécules anti-hypertensives n'augmentent pas la probabilité d'avoir un test positif (Tableau III).

Tableau III. Probabilité d’obtenir un test positif à la COVID-19 chez des patients appariés par score de propension à l’hypertension artérielle ou de façon générale en fonction des différentes molécules anti-hypertensives utilisées. D’après Reynolds et al, 2020 (82).

Medication	Matched Patients with Hypertension			All Matched Patients		
	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)	Covid-19 in Patients Treated with Medication	Covid-19 in Patients Not Treated with Medication	Median Difference (95% CI)
	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points	no./total no. (%)	no./total no. (%)	percentage points
ACE inhibitor	584/954 (61.2)	583/954 (61.1)	0.1 (−4.3 to 4.5)	627/1044 (60.1)	653/1044 (62.5)	−2.5 (−6.7 to 1.6)
ARB	629/1057 (59.5)	612/1057 (57.9)	1.6 (−2.6 to 5.8)	664/1137 (58.4)	639/1137 (56.2)	2.2 (−1.9 to 6.3)
ACE inhibitor or ARB	1019/1692 (60.2)	986/1692 (58.3)	2.0 (−1.4 to 5.3)	1110/1909 (58.1)	1101/1909 (57.7)	0.5 (−2.6 to 3.6)
Beta-blocker	792/1381 (57.3)	829/1381 (60.0)	−2.7 (−6.3 to 1.0)	912/1686 (54.1)	976/1686 (57.9)	−3.8 (−7.1 to −0.4)
Calcium-channel blocker	950/1577 (60.2)	930/1577 (59.0)	1.3 (−2.2 to 4.7)	992/1672 (59.3)	976/1672 (58.4)	0.9 (−2.3 to 4.3)
Thiazide diuretic	515/903 (57.0)	520/903 (57.6)	−0.6 (−5.1 to 3.9)	549/986 (55.7)	590/986 (59.8)	−4.2 (−8.5 to 0.2)

\* Les patients ont été appariés selon le score de propension pour l’âge ; le sexe ; l’origine ; le groupe ethnique ; l’indice de masse corporelle ; les antécédents de tabagisme ; les antécédents d’hypertension, d’infarctus du myocarde, d’insuffisance cardiaque, de diabète, de maladie rénale chronique et de maladie pulmonaire obstructive (par exemple, asthme et maladies pulmonaires obstructives) ; et d’autres classes de médicaments. IC signifie intervalle de confiance.

Des résultats similaires ont été obtenus dans l’étude de cohorte rétrospective menée par Fosbøl et al. publiée en 2020 (83). Cette étude incluant 4480 personnes positives à la COVID-19 a également mis en évidence que l’utilisation des IEC ou des ARA2 n’était pas significativement associée à une incidence plus élevée de COVID-19 en comparaison aux autres antihypertenseurs (Tableau IV).

Tableau IV. Hazard ratio de contracter la COVID-19 chez les patients hypertendus utilisant des IEC ou ARA2 par rapport aux patients hypertendus traités par d’autres antihypertenseurs. (CCB : inhibiteur calcique) D’après Fosbøl et al, 2020 (83).

	Hazard ratio (95% CI)	P value
Associated incidence rate of COVID-19		
ACEI/ARB use vs use of other antihypertensives	1.05 (0.80-1.36)	.67
ACEI use vs use of other antihypertensives	0.85 (0.70-1.01)	.08
ARB use vs use of other antihypertensives	1.15 (0.96-1.37)	.11
ACEI/ARB use vs use of CCB	1.23 (0.89-1.70)	.21

Enfin, l'étude de An et al., publiée en 2021 (84) incluant 824 650 personnes ayant de l'hypertension dont 1794 personnes ont été testées positives à la COVID-19, a mis en évidence que l'exposition aux IEC ou aux ARA2 n'est pas statistiquement significativement associée à une infection par le SARS-CoV-2 par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs : inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques et bêtabloquants (Figure 18).

De plus, pour les personnes âgées de plus de 85 ans, il semblerait que l'utilisation des IEC ait un effet protecteur par rapport aux personnes du même âge traité par des inhibiteurs calciques/ diurétiques thiazidiques/ bêtabloquants.

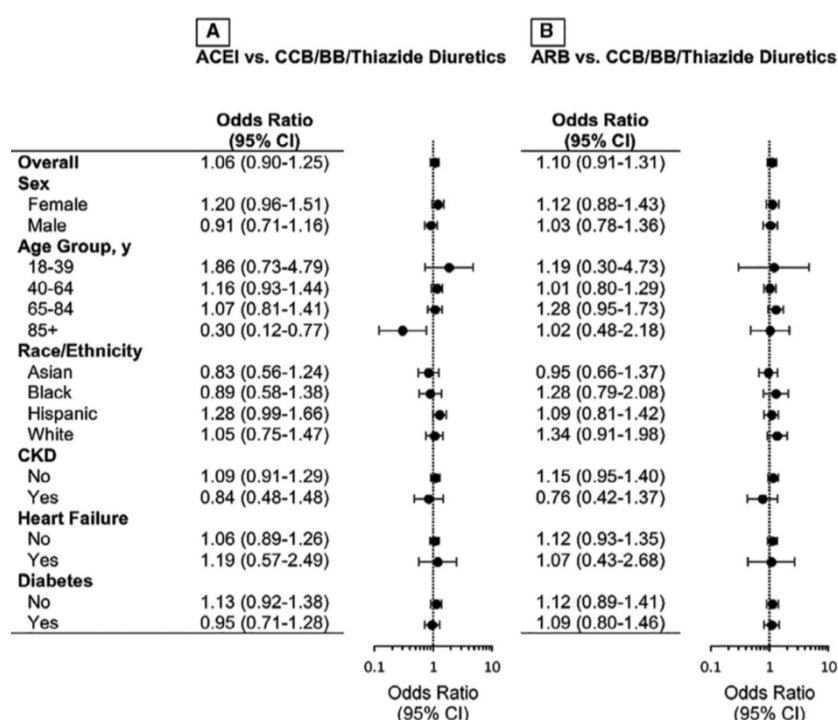


Figure 18. Rapport de cotes (Odds ratio) du risque d'infection par la COVID-19 associée à la prise des différents antihypertenseurs en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine et des comorbidités après appariement des scores de propension. (CKD : *pathologie rénale chronique* ; CCB : *inhibiteurs calciques* ; ARB : ARA2 ; ACEI : IEC ; BB : *bétabloquants*) (84).

En conclusion, d'après les résultats présentés dans ces différentes études cliniques, nous pouvons dire que ni les IEC ni les ARA2 ne sont associés à une augmentation de la probabilité de contracter la COVID-19 en comparaison aux autres classes d'antihypertenseurs.



## IV.2 Hospitalisation, sévérité et mortalité du SARS-CoV-2

Dans un second temps je me suis aussi intéressée aux études portant sur le lien entre traitement par IEC/ARA2 et le risque d'hospitalisation, de développement d'une forme grave de la maladie ou de décès liés au SARS-CoV-2.

Dans l'ensemble des études citées ci-dessous, la sévérité de la COVID-19 a été définie d'après les recommandations du centre chinois pour la prévention et le contrôle des maladies comme étant l'admission en unité de soins intensifs ou la nécessité d'une assistance respiratoire qu'elle soit invasive ou non.

L'étude BRACE CORONA (85) est la première étude randomisée à avoir été publiée en 2020 sur l'impact clinique du maintien ou de l'arrêt des IEC/ARA2 chez 500 patients atteints de COVID-19 de forme légère et modérée sur une période de 30 jours. Dans cette étude tous les patients ont de l'hypertension et plus de 50% d'entre eux sont obèses, deux facteurs pouvant augmenter le risque de développer une forme grave de la COVID-19.

Dans le groupe ayant arrêté leur traitement, la moyenne de jours en dehors de l'hôpital est de 21,9 jours tandis qu'il est de 22,9 jours chez les patients ayant poursuivi leurs traitements.

Les résultats ci-dessous montrent une absence de différence significative entre les deux groupes en termes de jours passés en dehors de l'hôpital sur une période de 30 jours (OR = 0.95 ; 95% IC : 0.90-1.01) (Figure 19). De plus, à la fin de l'étude, environ 92% des patients ayant arrêté leur traitement ne sont pas hospitalisés. Le résultat avoisine les 95% chez les patients ayant continué de prendre leur traitement.

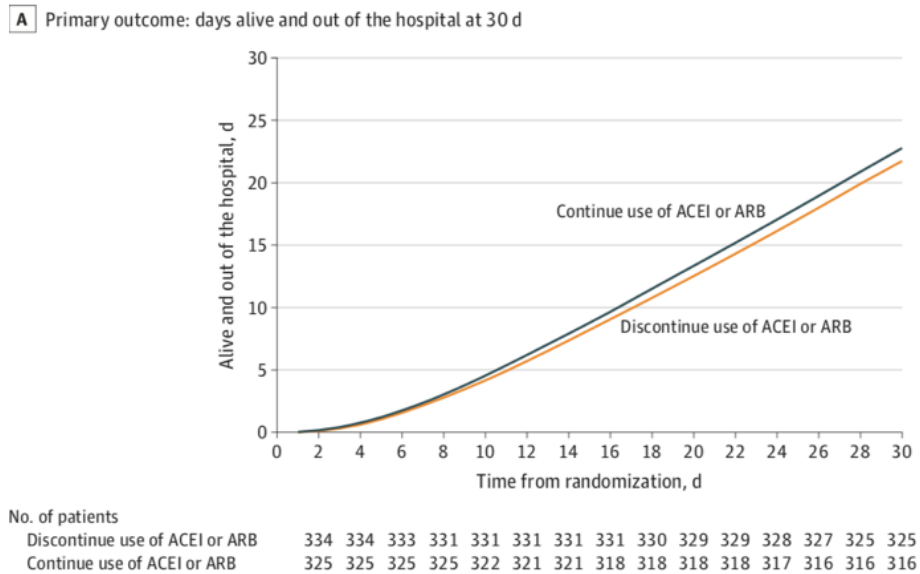


Figure 19. Nombre de jours passé en dehors de l'hôpital chez les patients hypertendus atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée et ayant continué ou arrêté leur traitement par IEC (ACEI) ou ARA2 (ARB) sur une période de 30 jours (85).

En cours d'hospitalisation, les évènements indésirables observés ont été les suivants :

- Une insuffisance respiratoire nécessitant une intubation (9.6% dans le groupe ayant arrêté leur traitement contre 7.7% dans le groupe ayant continué)
- Un choc hypotensif nécessitant des vasopresseurs (8.4% contre 7.1% respectivement)
- Un infarctus aigu du myocarde (7.5% contre 4.6%)
- Une nouvelle ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque (4.2% contre 4.9%)
- Une insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémodialyse (3.3% contre 2.8%)

Nous pouvons remarquer que le groupe ayant continué la prise IEC/ARA2 est moins à risque de contracter un infarctus du myocarde.

Par ailleurs, à 30 jours, le taux de mortalité dans le groupe des patients ayant arrêté leur traitement n'est pas différent de celui des patients ayant poursuivi leur traitement par IEC ou ARA2 (2.7 % vs. 2,8 %, OR =0.97 ; 95% IC : 0.38-2.52) (Figure 20).

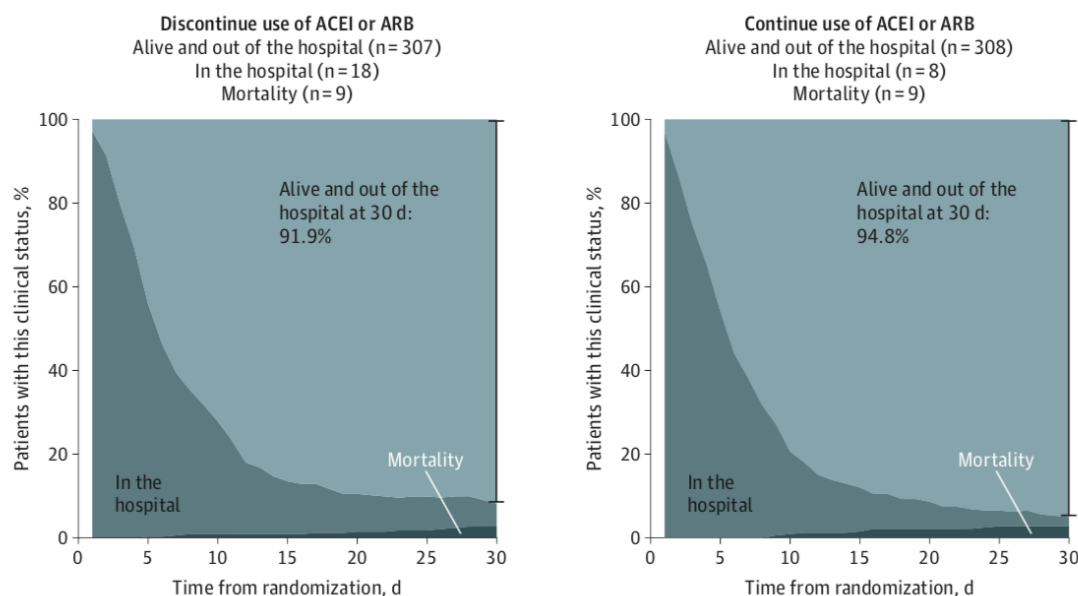


Figure 20. Représentation des différentes situations cliniques (non hospitalisés, hospitalisés, décédés) des patients hypertendus atteints de la COVID-19 de forme légère à modérée et ayant continué ou arrêté leur traitement par IEC (ACEI) ou ARA2 (ARB) sur une période de 30 jours (85).

Mehta et al. (2020) (80), ont aussi étudié l'association entre l'utilisation des IEC/ARA2 et la probabilité d'être hospitalisé, d'être admis en unité de soins intensifs ou d'avoir besoin d'une assistance ventilatoire suite à une infection par le SARS-CoV-2.

Sur les 18 472 personnes testées, 2285 personnes prenaient des IEC ou des ARA2. Parmi les patients positifs à la COVID-19, 116 personnes étaient sous IEC et 98 sous ARA2. 421 personnes ont été hospitalisés ; 161 personnes ont été admises en réanimation et 111 personnes ont bénéficié d'une ventilation mécanique.

Contrairement aux études précédentes, les résultats de cette étude (Figure 21) montrent que l'utilisation des IEC est associée à une augmentation du risque d'hospitalisation (OR : 1.84; 95% IC : 1.22– 2.79), d'admission en réanimation (OR : 1.77; 95% IC : 1.07– 2.92) mais n'est pas associée à une augmentation du risque de mise sous assistance respiratoire (OR : 1.35; 95% IC : 0.74–2.47)

Dans cette étude, l'utilisation des ARA2, est quant à elle, associée à une augmentation du risque d'hospitalisation (OR : 1.61; 95% IC : 1.04– 2.50) (Figure 21).

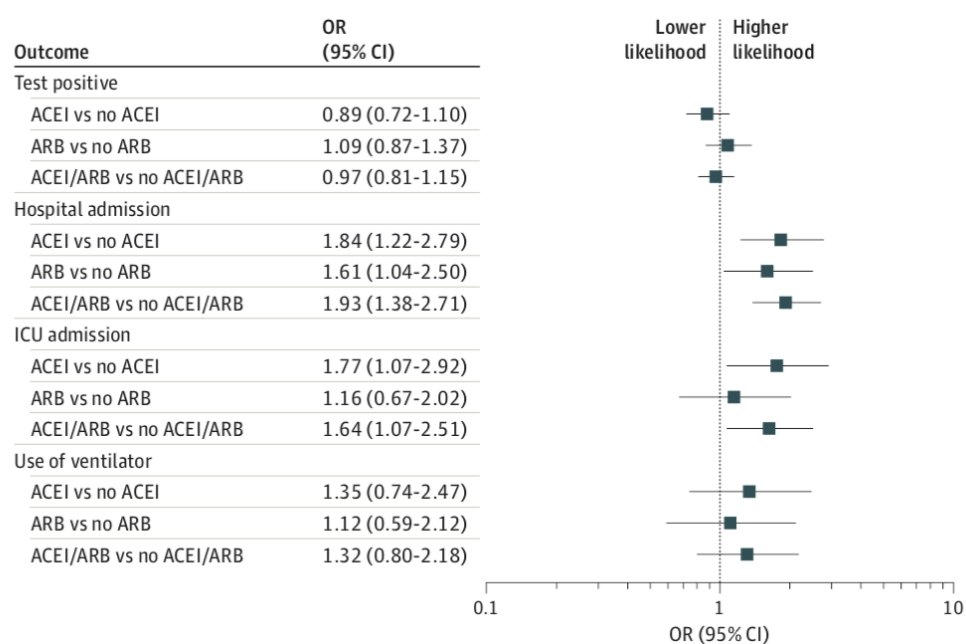


Figure 21. Rapport de cotes (odds ratio) des évènements recherchés (hospitalisation, admission en soin intensif, mise sous assistance ventilatoire) en fonction de la prise ou non d'IEC ou d'ARA2 chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. (ICU= unité de soin intensif) (80).

L'étude menée par Mancina et al (2020) (81) a également étudié la sévérité de l'infection par SARS-CoV-2 chez les patients sous IEC/ARA2. Cette étude cas-contrôle compare 6272 personnes positives à la COVID-19 à 30759 personnes contrôle en Lombardie entre février et mars 2020. Les résultats montrent que ni les IEC ni les ARA2 n'affectent la sévérité de la maladie et ce quelque soit l'âge, le sexe en comparaison à d'autres classes d'antihypertenseurs. En effet, la tableau V ci-dessous montre qu'à un stade sévère de la maladie, l'odds ratio des ARA2 est de 0.83 (95% IC : 0.63–1.10). Pour les IEC, le rapport de cotes est de 0.91 (95% IC : 0.69–1.21)

Tableau V. Rapport de cotes (Odds ratio) pour le COVID-19 associé à l'utilisation des IEC/ARA2 et d'autres antihypertenseurs (81).

Variable	Odds Ratio for Covid-19 (95% CI)*				
	ACE Inhibitors	ARBs	Calcium-Channel Blockers	Diuretics	Beta-Blockers
Severity of clinical manifestations†					
Mild to moderate	0.97 (0.88–1.07)	0.96 (0.87–1.07)	1.01 (0.92–1.10)	1.07 (0.97–1.19)	0.98 (0.89–1.07)
Critical or fatal	0.91 (0.69–1.21)	0.83 (0.63–1.10)	1.15 (0.91–1.44)	0.96 (0.74–1.26)	1.07 (0.84–1.37)
Sex‡					
Female	0.95 (0.81–1.12)	0.89 (0.76–1.05)	1.06 (0.92–1.23)	1.12 (0.94–1.34)	1.04 (0.91–1.20)
Male	0.98 (0.87–1.11)	0.98 (0.86–1.11)	1.00 (0.90–1.11)	1.02 (0.91–1.15)	0.97 (0.87–1.08)
Age at diagnosis§					
<60 Yr	0.94 (0.71–1.25)	0.89 (0.67–1.18)	1.13 (0.88–1.46)	0.99 (0.75–1.31)	1.00 (0.78–1.29)
≥60 Yr	0.97 (0.87–1.08)	0.95 (0.85–1.06)	1.01 (0.93–1.11)	1.07 (0.97–1.19)	0.99 (0.90–1.08)

\* Rapports de cotes pour la Covid-19 associés à l'exposition à des médicaments antihypertenseurs (au moins une prescription en 2019). L'absence d'exposition a été considérée comme la référence. Les estimations ont été obtenues après ajustement des modèles de régression logistique conditionnelle. Les estimations ont été entièrement ajustées pour les médicaments et les pathologies coexistantes.

† Les données concernent 5 655 cas patients atteints de formes légère à modérée et 27 790 témoins appariés, ainsi que 617 cas patients atteints de formes grave ou mortelle et 2 969 témoins appariés.

‡ Les données concernent 13 660 femmes (2 303 cas patients et 11 357 témoins) et 23 371 hommes (3 969 cas patients et 19 402 témoins)

§ Les données concernent 11 547 patients (1 932 patients cas et 9 615 témoins) âgés de moins de 60 ans et 25 484 patients (4 340 patients cas et 21 144 témoins) âgés de 60 ans ou plus.

L'étude ACE-CoV menée par Lafaurie et al. publiée en 2020 (86) a étudié l'impact des IEC et des ARA2 chez 111 personnes hospitalisées pour COVID-19 ayant des antécédents de pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, insuffisance coronaire et/ou de l'hypertension artérielle). Les comorbidités les plus communes aux participants sont : l'hypertension artérielle, les antécédents d'insuffisance coronaire, d'insuffisance cardiaque, de diabète, de surpoids et d'obésité. Les différents événements étudiés sont : l'admission en unité de soin intensif, la mise sous assistance respiratoire ou encore le décès dans les 14 jours suivant l'admission à l'hôpital. À l'entrée à l'hôpital, 52% des patients ont une saturation en oxygène inférieure à 92% ou nécessite une oxygénothérapie, 60% ont un taux de protéine C réactive supérieure à 50mg/L et 80% ont des lésions pulmonaires plus ou moins étendues visibles au scanner. Le tableau (VI) ci-dessous montre qu'il n'y a pas de lien entre la prise d'IEC/ARA2 et la survenue de ces événements indésirables chez les patients hospitalisés pour COVID-19 ayant des antécédents d'hypertension artérielle.

Tableau VI. Lien entre l'exposition aux IEC/ARA2 et la survenue des événements étudiés (admission en soin intensif, ventilation mécanique, décès) durant les 14 jours suivant l'admission à l'hôpital pour COVID-19 (86).

	Admission to ICU, mechanical ventilation, or death		
	Crude OR (95% CI)	OW-PS-adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)	IPTW-PS-adjusted OR <sup>a</sup> (95% CI)
ACE-COV study population			
ACEIs or ARBs	1.43 (0.64–3.19)	1.56 (0.73–3.33)	1.40 (0.66–2.99)
ACEIs	0.84 (0.36–1.94)	0.99 (0.68–1.45)	0.93 (0.44–1.98)
ARBs	1.63 (0.75–3.54)	1.64 (0.77–3.50)	1.54 (0.72–3.27)
Patients with arterial hypertension			
ACEIs or ARBs	1.38 (0.57–3.34)	1.30 (0.59–2.87)	1.95 (0.59–6.40)
ACEIs	0.80 (0.34–1.87)	0.94 (0.64–1.40)	0.89 (0.41–1.96)
ARBs	1.58 (0.71–3.53)	1.33 (0.60–2.94)	1.42 (0.64–3.13)

Dans l'étude menée par Reynolds et al. publiée en 2020 (82) la relation entre les IEC, les ARA2, les inhibiteurs calciques, les diurétiques thiazidiques et la probabilité de développer une forme grave de COVID-19 chez les personnes testées positives a aussi été évaluée. Parmi les 12 594 patients testés, 5894 (46.8%) personnes ont été positives à la COVID-19. Un antécédent d'hypertension artérielle a été retrouvé chez 4357 (34.6%) personnes. Parmi elles, 2573 (59.1%) ont eu un test positif et 634 (24.6%) personnes ont développé une forme grave de la maladie. Les résultats n'ont pas montré d'association entre les IEC ou les ARA2 et la sévérité de la maladie (différence médiane : -0.5 ; 95% IC : -4.4–3.2).

Une méta-analyse incluant 86 études cliniques et 459 755 personnes dont 103 317 hypertendus à travers le monde a été publiée par M.Y Lee et al. en 2020 (87). L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'association des IEC/ARA2 et la sévérité de la COVID-19. Les résultats ci-dessous montrent que chez les patients hypertendus, les traitements par IEC/ARA2 ne sont pas associés à une plus grande probabilité d'être hospitalisé (OR= 0.90 ; 95% IC : 0.62 –1.31) (Figure 22) ni d'être admis en unité de soin intensif (OR= 1.06 ; 95% IC : 0.73 – 1.56) (figure 23).

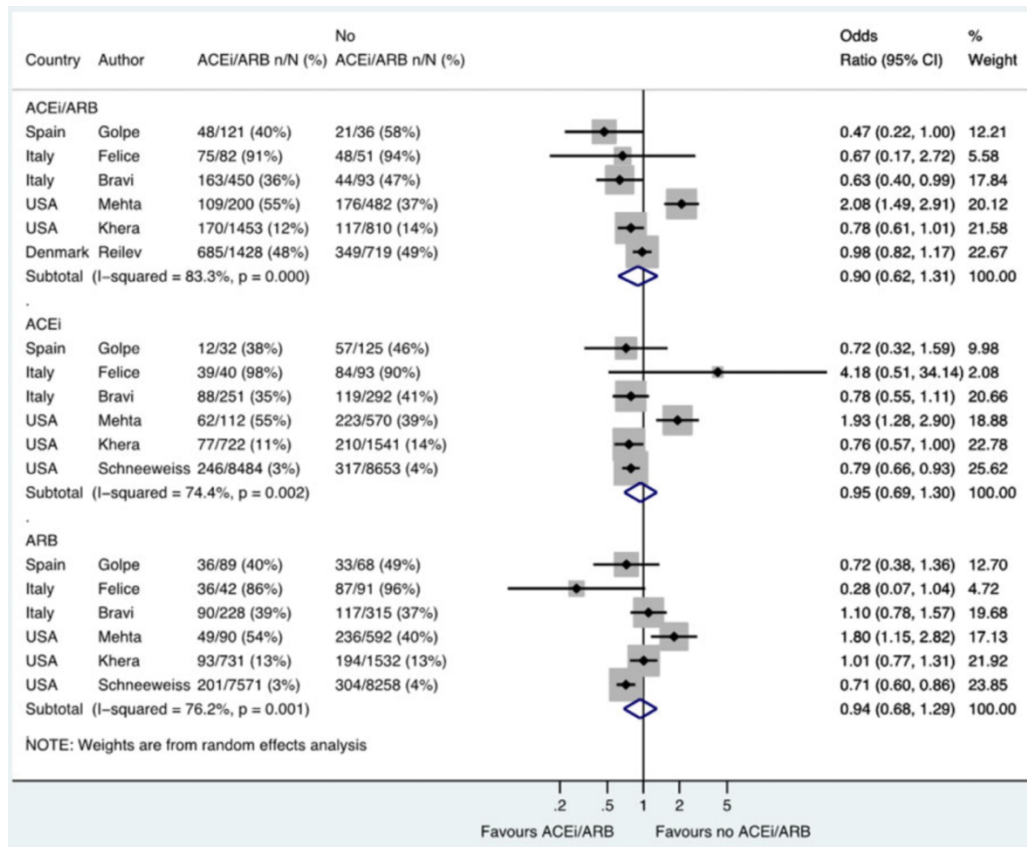


Figure 22. Admission à l'hôpital chez les patients ayant des antécédents d'hypertension qui avaient La COVID-19. Méta-analyse à effets aléatoires. Toutes les études ont été publiées en 2020. Pour l'étude de Bravi, effet indésirable grave = hospitalisation (et non ITU=unité de soin intensif) (87).

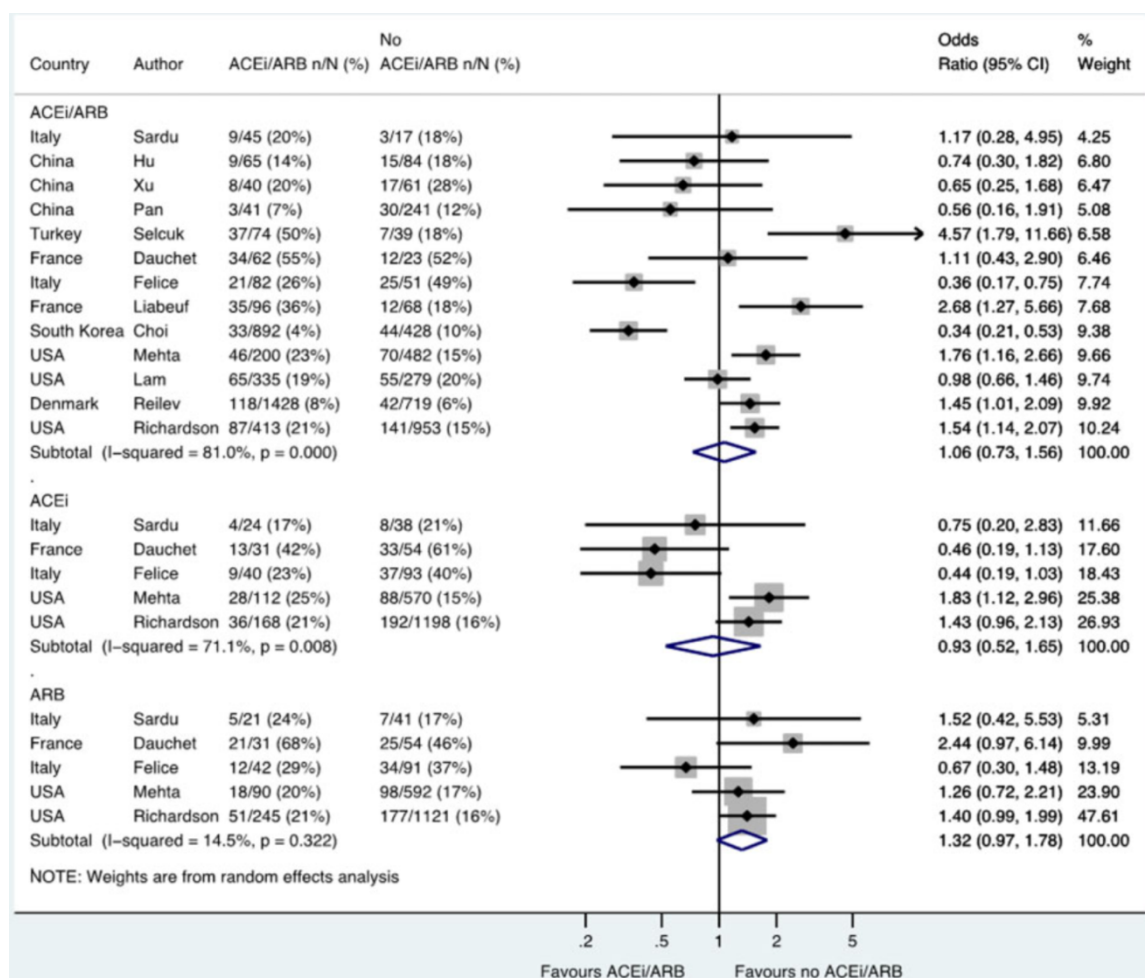


Figure 23. Admission en unité de soin intensif chez les patients ayant des antécédents d'hypertension qui avaient la CoViD-19. Méta-analyse à effets aléatoires. Toutes les études ont été publiées en 2020 (87).

Dans leur étude publiée en 2021, Peñalvo et al.(88) ont évalué les événements suivants : l'hospitalisation, l'admission en unité de soin intensif, le décès ainsi que la guérison de 10 866 patients positifs à la COVID-19 utilisant des IEC/ARA2 dans 119 hôpitaux belges. Dans cette étude, les patients étaient considérés comme guéris lorsque leur état à la sortie de l'hôpital était enregistré comme « guéris » ou « autre ». Dans ce dernier cas, les auteurs de l'étude ont supposé qu'ils étaient autorisés à poursuivre leur rétablissement à domicile ou en maison de retraite. Comme précédemment, les résultats de cette étude mettent aussi en évidence une absence d'association significative entre l'utilisation des IEC/ARA2 et l'admission en unité de soin intensifs. Chez les patients non-admis en réanimation, l'utilisation des IEC/ARA2 est associée à une guérison modestement plus rapide (HR = 1.07 ; 95% IC : 1.01–1.13) ainsi qu'à une réduction du nombre de décès (HR= 0.83 ; 95% IC : 0.75–0.93). Pour les



patients admis en réanimation, les résultats ne montrent pas d'association entre l'utilisation des IEC/ARA2 et une guérison (HR= 1.16 ; 95% IC : 0,97–1,38). Par ailleurs, pour ces patients, l'étude ne montre pas d'association significative entre l'utilisation des IEC/ARA2 et le risque de décès à l'hôpital (HR= 0,91 ; 95% IC : 0,73–1,12) (88).

Une méta analyse menée par Baral et al. publiée en 2020 (89) regroupant 20 études et incluant 28 872 patients a étudié la sévérité (admission en unité de soin intensif, recours à la ventilation invasive ou non invasive) et la mortalité de la COVID-19 chez les patients sous IEC/ARA2. Les résultats de cette méta analyse mettent en évidence que pour les hypertendus, l'utilisation des IEC/ARA2 est significativement associée à une baisse de la mortalité (OR= 0.664 ; 95% IC : 0.458–0.964). La combinaison des événements concernant la sévérité ainsi que la mortalité montre également une baisse significative chez les hypertendus sous IEC/ARA2 (OR= 0,670 ; 95% IC : 0.495–0.908).

Cependant, en distinguant les IEC des ARA2, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant le risque de sévérité/décès (OR = 1.008 ; 95% IC : 0.822–1.235 pour les IEC vs les non IEC et OR = 0.946 ; 95% IC : 0.735 – 1.218 pour les ARA2 versus les non ARA2) (Figure 24, 25, 26, 27).

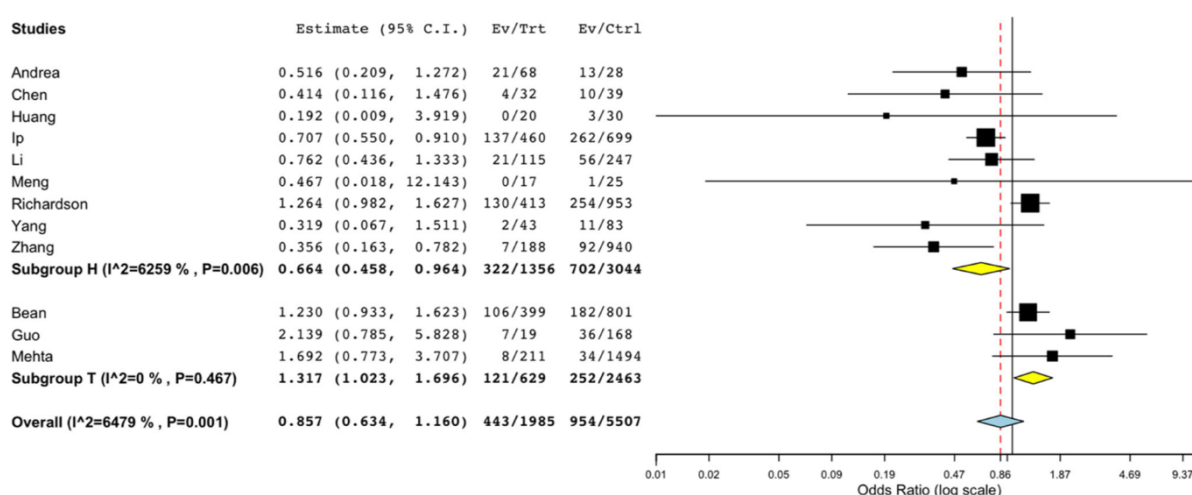


Figure 24. Analyse des décès dans le groupe IEC/ARA2 versus le groupe non IEC/ARA2. H étant le sous-groupe des hypertendus et T le sous-groupe des autres comorbidités (89).

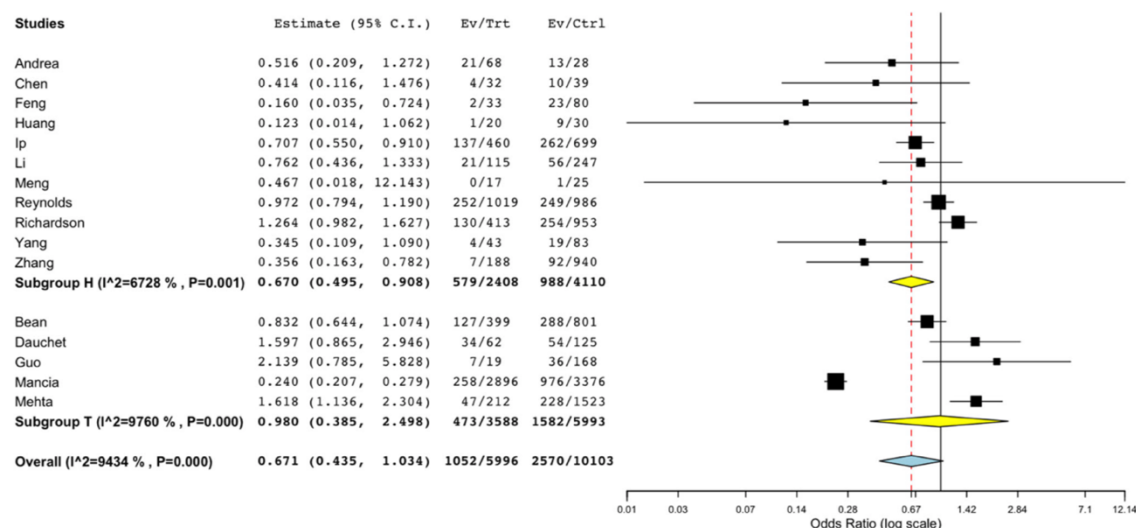


Figure 25. Analyse des décès et de la sévérité dans le groupe des IEC/ARA2 versus non IEC/ARA2. H étant le sous-groupe des hypertendus et T le sous-groupe des autres comorbidités (89).

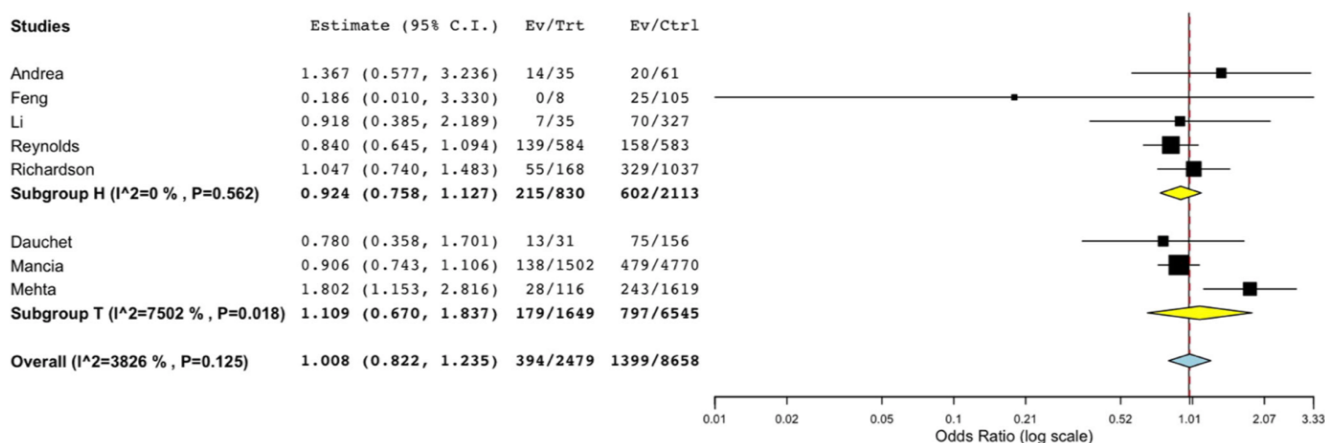


Figure 26. Analyse décès et de la sévérité dans le groupe IEC versus non IEC. H étant le sous-groupe des hypertendus et T le sous-groupe des autres comorbidités (89).

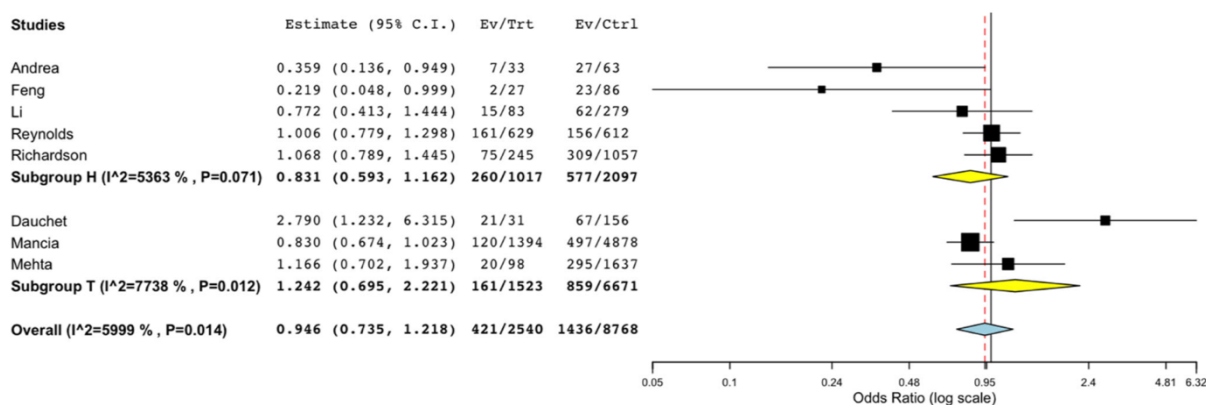


Figure 27. Analyse décès et de la sévérité dans le groupe ARA2 versus non ARA2. H étant le sous-groupe des hypertendus et T le sous-groupe des autres comorbidités (89).

La métaanalyse publiée par Guo et al. en 2020 (90), regroupait 9 études et incluait 3936 patients hypertendus atteints de la COVID-19. Elle a évalué l'impact des IEC/ARA2 chez les patients hypertendus infectés par le SARS-CoV-2 sur la mortalité et l'atteinte d'une forme sévère de la maladie. Les résultats ci-dessous des 9 études montrent que les IEC/ARA2 ne sont pas associés à une forme sévère de la maladie en comparaison aux autres traitements anti-hypertenseurs (OR = 0.71 ; 95% IC : 0.46–1.08). Cependant, l'utilisation des IEC/ARA2 semble associée à une baisse de la mortalité chez les hypertendus infectés par le SARS-CoV-2 (OR= 0.57 ; 95% IC : 0.38–0.84) (Figure 28).

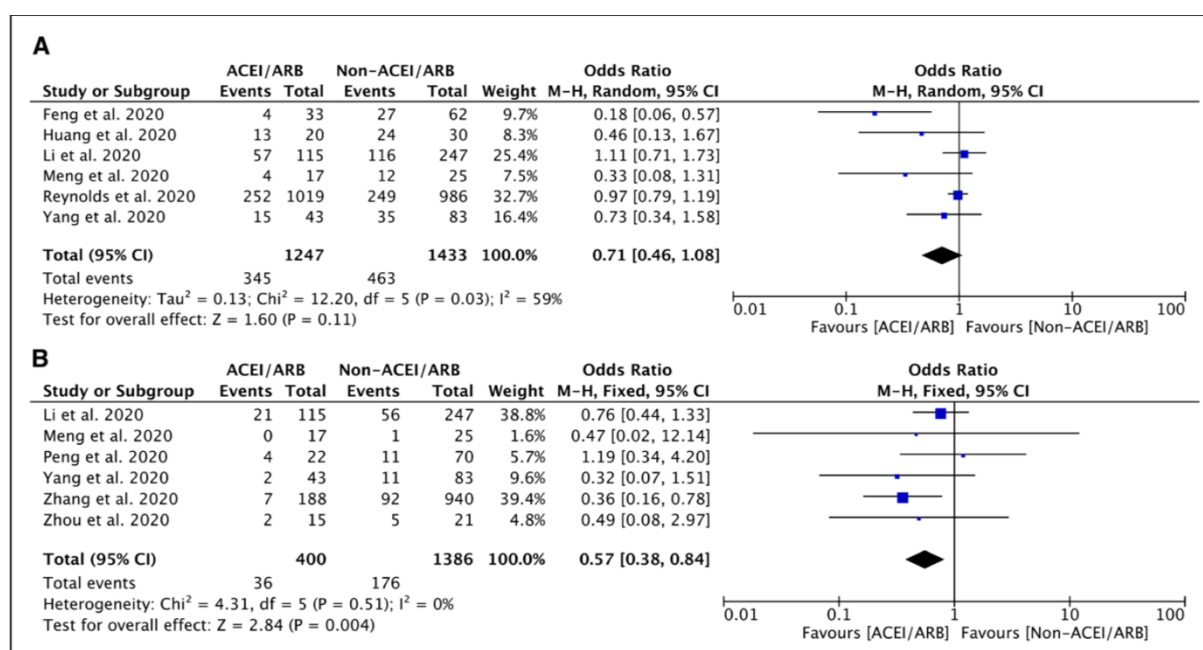


Figure 28. Graphique en forêt de l'effet des IEC/ARA2 sur la sévérité de la COVID-19 chez les patients hypertendus (A) et sur la mortalité liée au COVID-19 chez les patients hypertendus (B) (90).

En 2021, Bauer et al. (91) ont publié une étude clinique prospective pour analyser le score de SOFA (sequential organ failure assessment) de 204 patients atteints de COVID-19 dont l'âge médian était de 75 ans sur une période de 30 jours. Le choix du maintien ou de la suspension des traitements par IEC/ARA2 s'est fait au hasard (91).

Le SOFA a été créé en 1994 par la société européenne du soin intensif et de la médecine d'urgence dans le but de décrire quantitativement et objectivement le degré de défaillance d'un organe. Le score de SOFA est basé sur les 6 scores des systèmes suivants : respiratoire, cardiaque, hépatique, rénal, neurologique et la coagulation (92) .

Dans l'étude clinique de Bauer et al., le score va de 0 (fonction normale) à 24. En cas de décès le score attribué est de 24. Les auteurs ont, dans un premier temps, étudié le score maximal SOFA dans les 30 jours entre les deux groupes. Puis, dans un deuxième temps, ils ont analysé l'aire sous la courbe du score SOFA ajusté au décès (AUC<sub>SOFA</sub>), le score de SOFA moyen, l'admission en unité de soin intensif, le recours à une ventilation mécanique ainsi que le décès.

Au bout de 30 jours, il n'y a pas de différences significatives en termes de score de SOFA entre le groupe ayant interrompu le traitement par IEC/ARA2 et le groupe l'ayant maintenu (médian [IQR] maximum SOFA score 0.00 (0.00–2.00) vs 1.00 (0.00–3.00) ; p=0.12).

Le groupe ayant interrompu son traitement par IEC/ARA2 est associé significativement à un AUC<sub>SOFA</sub> plus faible (0.00 [0.00–9.25] vs 3.50 [0.00–23.50] ; p=0.040), à un score SOFA moyen plus faible (0.00 [0.00–0.31] vs 0.12 [0.00–0.78] ; p=0.040) et à un score SOFA à 30 jours plus faible (0.00 [10–90th percentile, 0.00–1.20] vs 0.00 [0.00–24.00] ; p=0.023).

Les résultats de l'étude montrent ainsi une absence de différence significative entre les deux groupes concernant l'admission en unité de soin intensifs, le recours à une ventilation mécanique ou le décès (Tableau VII).

Tableau VII. Tableau de résultats des différents paramètres explorés. Le critère de jugement principal (primary outcome) était le score maximal d'évaluation séquentielle des défaillances d'organes (SOFA) et le décès à 30 jours. Les critères d'évaluation secondaires (secondary endpoints) : la moyenne et l'aire sous le score SOFA ajusté en fonction de la mortalité (AUC<sub>SOFA</sub>), le décès, l'admission en unité de soins intensifs, l'intubation, la ventilation non invasive, l'oxygénation par membrane extracorporelle, la thérapie de remplacement rénal et l'hospitalisation (91).

	Discontinuation group (n=104)	Continuation group (n=100)	p value
<b>Primary endpoint</b>			
Maximum SOFA score	0.00 (0.00–2.00)	1.00 (0.00–3.00)	0.12
<b>Secondary endpoints</b>			
Area under the SOFA score, days	0.00 (0.00–9.25)	3.50 (0.00–23.50)	0.040
Mean SOFA score	0.00 (0.00–0.31)	0.12 (0.00–0.78)	0.040
All-cause death	8 (8%)	12 (12%)	0.42
Admission to ICU	20 (19%)	18 (18%)	0.96
Mechanical ventilation	10 (10%)	8 (8%)	0.87
Non- invasive ventilation	19 (18%)	14 (14%)	0.52
Renal replacement therapy	0	1 (1%)	0.98
Extracorporeal membrane oxygenation	1 (1%)	0	1.00
Hospital admission, days	10.00 (5.75–15.25)	11.00 (6.75–19.00)	0.27

En 2021, Semenzato et al. (93) ont publié une étude qui a porté sur près de 2 millions de patients hypertendus non compliquée et traités à long terme, afin de limiter les biais. Trois études de cohorte ont été définies en fonction du traitement reçu : IEC (566 023 patients), ARA2 (958 227 patients) ou inhibiteurs calciques (358 306 patients). Les résultats montrent que les patients hypertendus, sans comorbidité, traités à long terme par un anti-hypertenseur IEC ou ARA2, ont moins de risque d'être hospitalisés pour un Covid-19 que ceux traités par inhibiteur calcique. En effet, par rapport aux inhibiteurs calciques, les IEC et les ARA2 étaient associés à un risque significativement moindre d'hospitalisation liée au Covid-19 (-26% et -16%, respectivement) et d'intubation ou décès (-34% et -21%, respectivement) (93).

Dans l'étude de cohorte rétrospective menée par Fosbøl et al cité précédemment (83), 895 (20%) personnes utilisaient des IEC/ARA2. Parmi elles, 18% sont décédées à 30 jours contre 7,3% dans le groupe qui n'est pas traité par ces traitements. D'après le tableau (VIII) Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes après ajustement des différents biais (âge, sexe, antécédents médicaux) (HR = 0.83 ; 95% IC : 0.67–1.03). Dans cette étude, le modèle totalement ajusté (Fully adjusted model) comprend les différentes covariables : âge, le sexe, le plus haut niveau de scolarité, les antécédents médicaux d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, de problèmes rénaux, d'AVC, de maladies artérielles périphériques, de fibrillation atriale, de diabète, de BPCO et l'utilisation concomitante des médicaments suivants : les autres classes de médicaments antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants et les anticoagulants (83).

Tableau VIII. Hasard ratio de la mortalité pour les patients sous IEC/ARA2 vs les personnes qui ne sont pas sous IEC/ARA2 (83).

	No. (%)		Unadjusted model		Age- and sex-adjusted model		Fully adjusted model <sup>a</sup>	
	ACEI/ARB users (n = 895)	ACEI/ARB nonusers (n = 3585)	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value	Hazard ratio (95% CI)	P value
<b>Primary outcome</b>								
Mortality	181 (20.2)	297 (8.3)	2.65 (2.18-3.23)	<.001	0.97 (0.79-1.18)	.82	0.83 (0.67-1.03)	.09

Une métaanalyse publiée par T. Lee et al. en 2021 (94) a étudié l'impact des IEC/ARA2 sur la mortalité des patients hospitalisés pour COVID-19 dans 30 études incluant un total de 17 281 patients. Les résultats ci-dessous montre qu'après ajustement des nombreux facteurs confusionnels (âge, sexe, maladies cardiovasculaires, l'hypertension, le diabète, l'insuffisance rénale chronique) l'utilisation des IEC/ARA2 a été associée à une diminution de la mortalité au sein des cohortes de patients atteints de COVID-19 (OR= 0.77 ; 95% IC : 0.62–0.96). En revanche, les résultats montrent que l'utilisation des ARA2/IEC n'a pas été associée de façon significative à une réduction de la mortalité lorsque toutes les études ont été combinées sans ajustement des facteurs confusionnels (OR= 0.87 ; 95% IC : 0.71–1.08) (Figure 29)

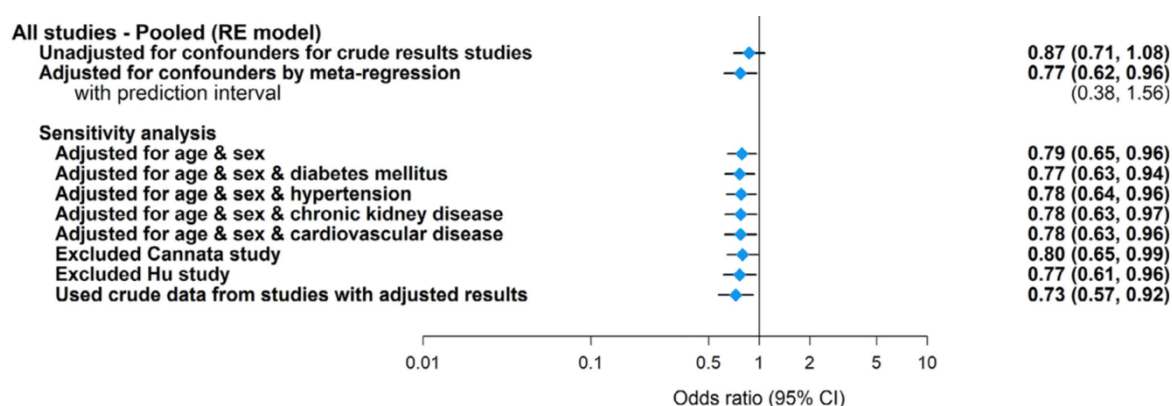


Figure 29. Représentation des rapports de côtes de la mortalité pour les IEC/ARA2 chez les patients atteints de COVID-19. (RE : effet aléatoire) (94).

La métaanalyse menée par Biswas et al. en 2021 (95) a étudié l'association entre l'utilisation des IEC/ARA2 et la mortalité liée au COVID-19 dans 10 études cliniques à travers le monde, principalement en Chine, incluant 49 188 patients. Parmi eux, 6348 patients positifs à la COVID-19 prenaient des IEC/ARA2 et 23 407 patients positifs n'en prenaient pas. Les résultats ci-dessous montrent que les patients positifs à la COVID-19 prenant des IEC/ARA2 n'ont pas un risque de mortalité plus élevée en comparaison à ceux qui ne prennent pas ces médicaments (RR = 0.89 ; 95% IC : 0.64–1.23) (Figure 30).

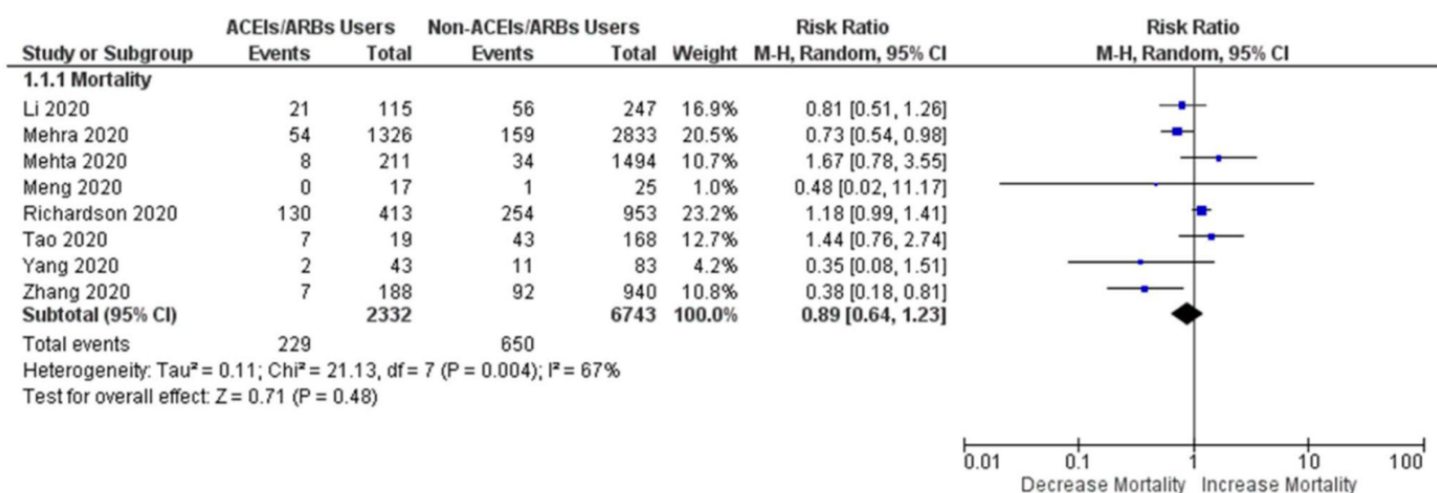


Figure 30. Risque relatif de décéder du COVID chez les patients sous IEC/ARA2 (95).

La métaanalyse publiée par M.Y Lee et al. en 2020 (87) a évalué l'Odds Ratio de l'association des IEC/ARA2 et la létalité de la COVID-19 dans 21 études cliniques à travers le monde incluant 18 735 patients positifs à la COVID-19 et ayant un antécédent d'hypertension. La figure ci-dessous (Figure 31) montre que les patients positifs à la COVID-19 ayant un antécédent d'hypertension ne sont pas associés à une mortalité plus importante de la COVID-19 (OR= 0.75 ; 95% IC : 0.61–0.92).



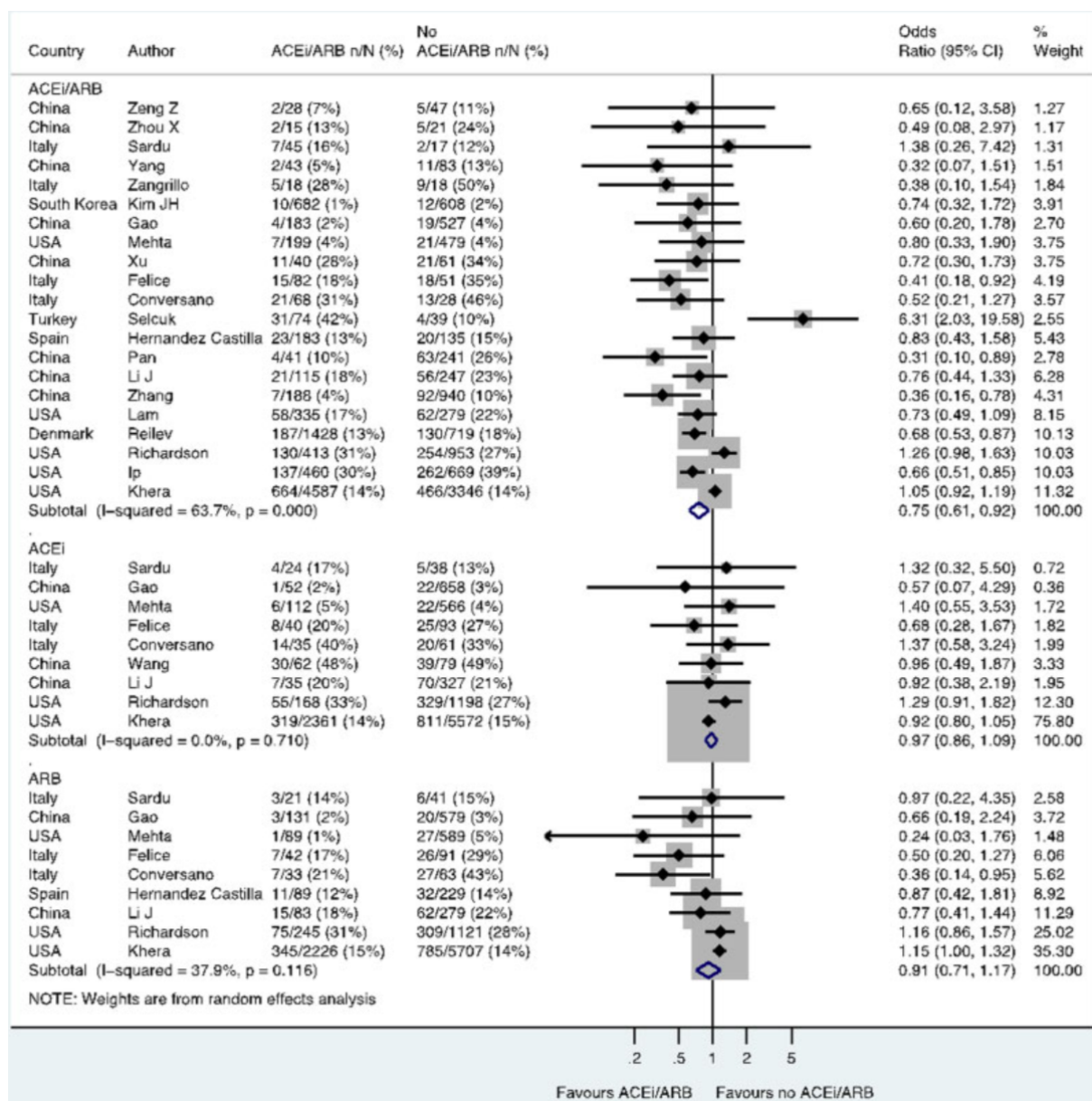


Figure 31. Taux de mortalité des patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle qui ont eu la CoVID-19 (87).



La métaanalyse publiée par Baral et al. en 2021 (96) a étudié la mortalité chez les patients positifs à la COVID-19 sous IEC/ARA2 à partir de 17 études cliniques incluant un total de 17392 participants. Les résultats montrent une diminution du risque de décéder de la COVID-19 parmi les personnes ayant maintenu leurs traitements par IEC/ARA2 par rapport à ceux l'ayant interrompu (OR= 0.57 ; 95% IC : 0.43–0.76). Les auteurs de cette métaanalyse ont également comparé les résultats du risque de décès des personnes prenant ces traitements pour de l'hypertension et ceux les prenant pour d'autres comorbidités. Les résultats montrent une diminution du risque de décès dans les deux sous-groupes (OR = 0.51 ; 95% IC : 0.32–0.84 pour le sous-groupe des patients ayant de l'hypertension, OR = 0.64 ; 95% IC : 0.46–0.88 pour le sous-groupe des patients ayant d'autres comorbidités) (Figure 32).

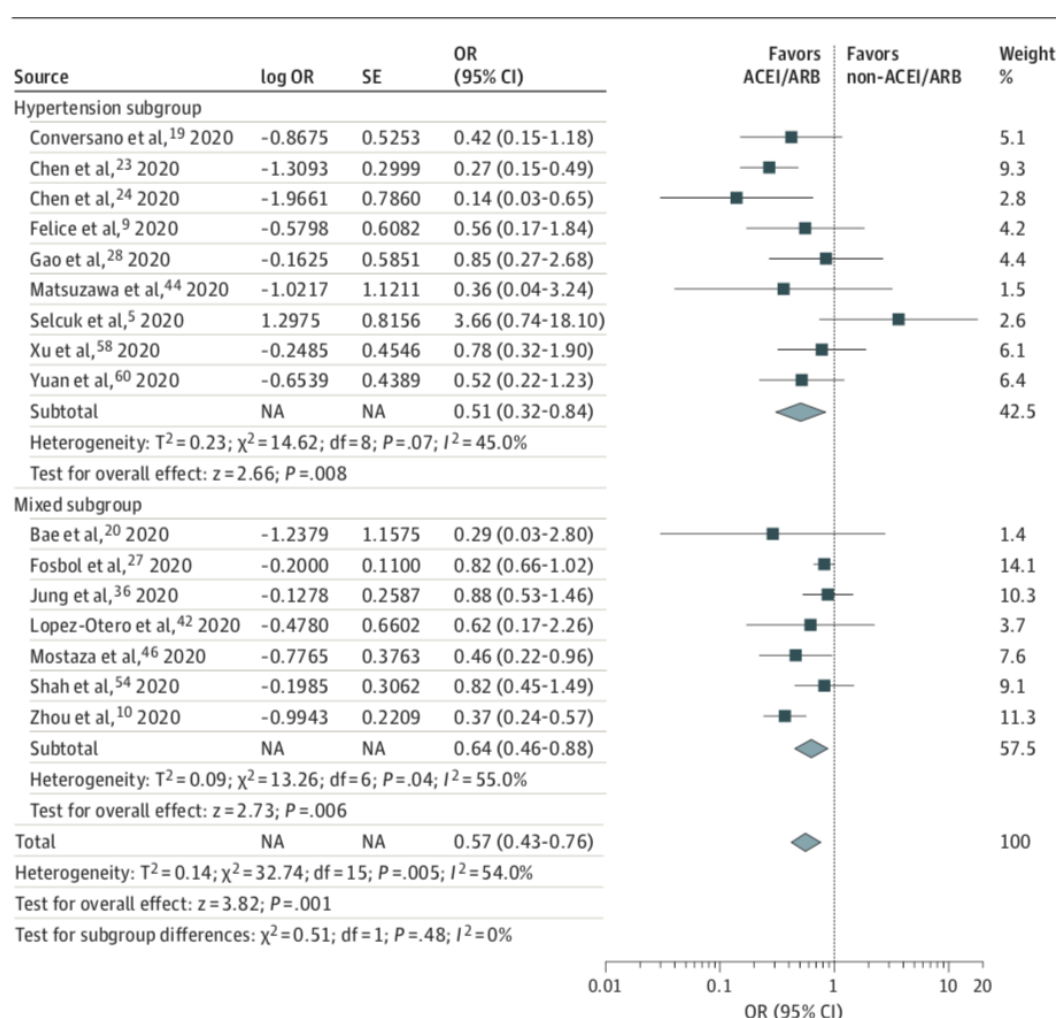


Figure 32. Analyses des résultats ajustés de la mortalité dans les différents sous-groupes parmi les patients ayant reçu ou non leur traitement par IEC/ARA2 (96).

L'étude CORISTE ainsi qu'une méta analyse publiées par Di Castelnuovo et al. en 2020 (97) ont étudié la relation entre les IEC/ARA2 et la sévérité/mortalité liée au COVID-19. Les résultats de l'étude CORISTE incluant 4069 patients atteints de COVID-19 dont 13,5% prenaient des IEC et 13,3% prenaient des ARA2 révèlent que, quel que soit l'indication de ces traitements, ni les IEC ni les ARA2 ne sont associés à une augmentation ou à une baisse de la mortalité (HR= 0.96 ; 95% IC : 0,77–1,20 pour les IEC et HR = 0.89 ; 95% IC : 0,67–1,19 pour les ARA2). La prise de ces traitements dans le cadre du traitement de l'hypertension montre des résultats similaires (HR = 1 ; IC : 0.78 –1.26 pour les IEC et HR = 0.88 ; IC : 0.65 et 1.20 pour les ARA2).

Les résultats de la méta analyse incluant 19 études observationnelles rétrospectives avec un total de 29 055 personnes atteintes de COVID-19 dont 9700 patients hypertendus, montrent que ni les IEC ni les ARA2 ne sont associés à une sévérité/mortalité liée au COVID-19 (OR = 1.18 ; 95% IC : 0.96 –1.46 quel que soit l'indication de prise des IEC/ARA2 ; OR = 0.90 ; 95% IC : 0.80 et 1.01 pour les patients prenant ces traitements pour l'hypertension) (Figure 33).

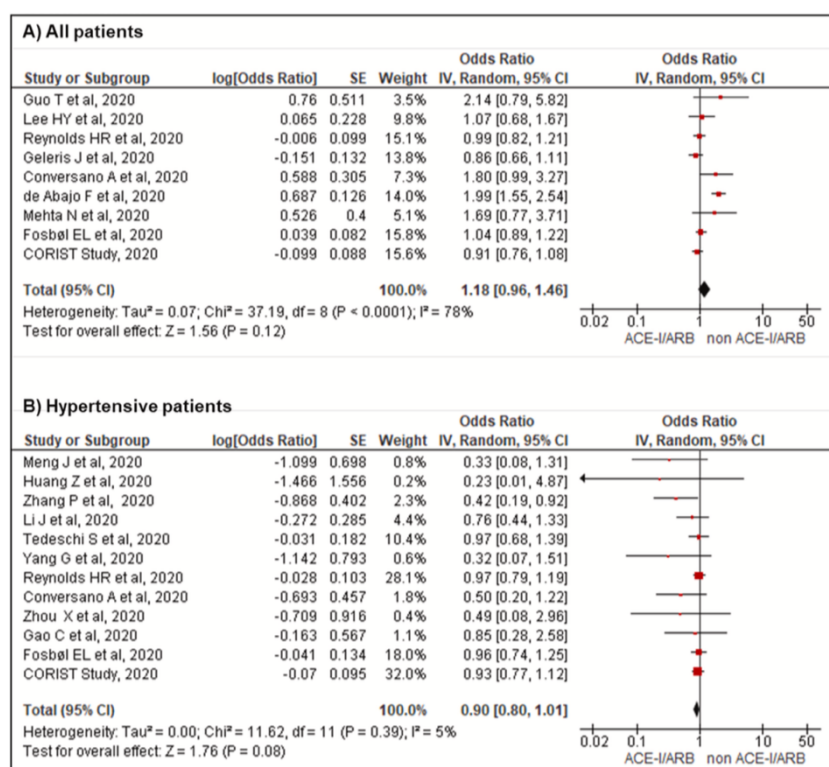


Figure 33. Graphique en forêt de l'association des IEC/ARA2 à la sévérité/mortalité de la COVID-19 chez tous les patients (A) et chez les patients ayant de l'hypertension (B) (97).

La méta analyse publiée par Wang et al en 2020 (98) incluant 26 études de cohortes et 8104 patients hypertendus, a étudié l'association entre les traitements par IEC/ARA2 et la mortalité liée à la COVID-19 chez les patients hypertendus. Les résultats présentés ci-dessous (Figure 34) montrent que les traitements par IEC ou ARA2 sont significativement associés à une baisse du risque de mortalité de la COVID-19 (OR = 0.624 ; 95% IC : 0.457 et 0.852).

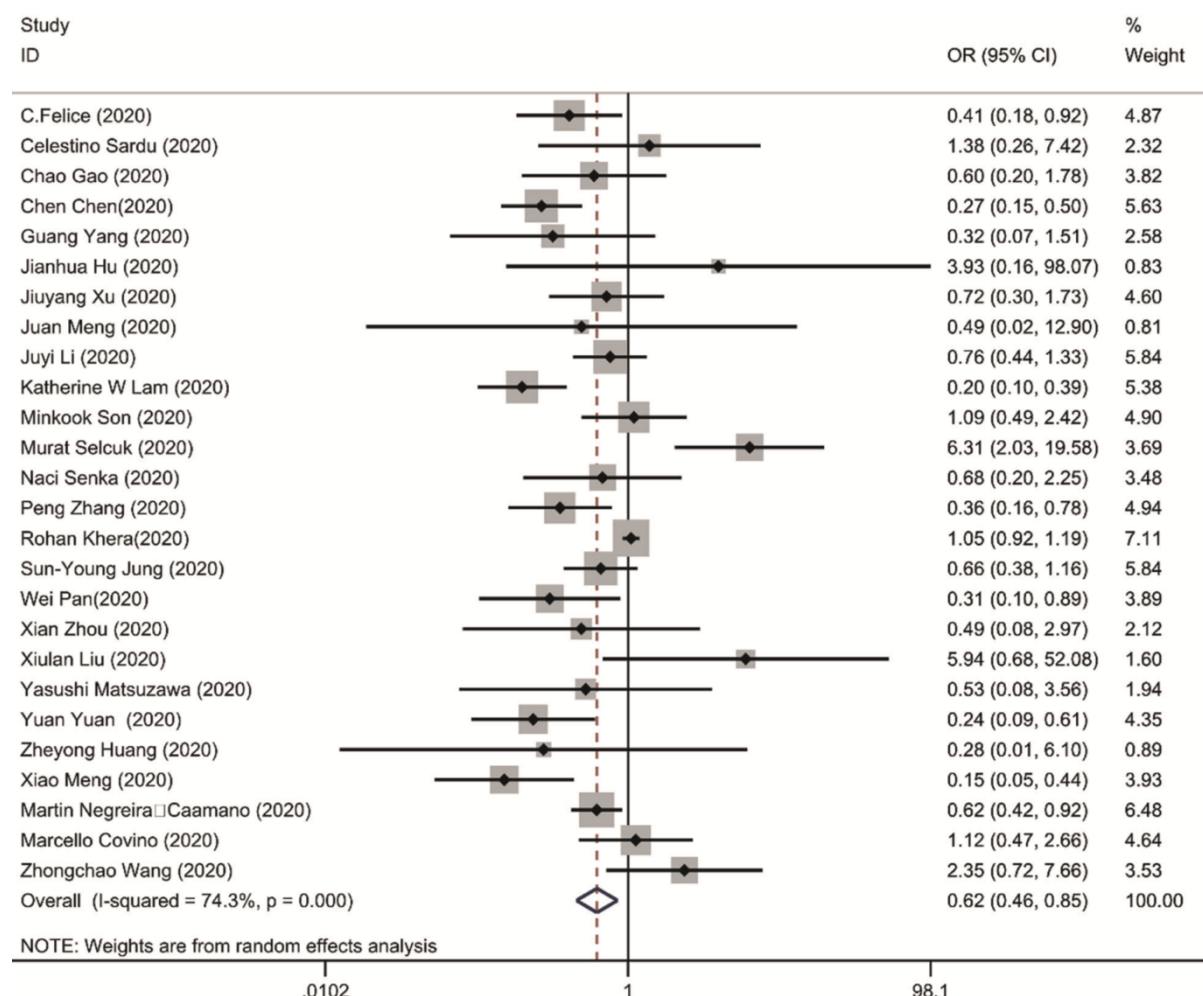


Figure 34. Graphique en forêt du traitement par IEC/ARA2 et du risque de mortalité de la COVID-19 (98).

Par ailleurs, les auteurs ont étudié la survenue des événements suivants : le recours à une ventilation mécanique, la sévérité de la COVID-19 ainsi que l'admission en unité de soin intensif chez les hypertendus traités par IEC/ARA2 ayant la COVID-19. Les résultats ci-dessous mettent en évidence une absence de différence significative entre le groupe de patient sous IEC/ARA2 et ceux qui ne le sont pas (tableau IX).

Tableau IX. Effet des traitements par IEC/ARA2 sur la sévérité de la COVID-19, l'admission en unité de soin intensif ou le recours à une ventilation (98).

Outcomes	N of studies	N of subjects	OR	95% CI	p	I <sup>2</sup>
Ventilatory support	7	1734	0.682	0.475–1.978	.037	0.0%
Severity of COVID-19	10	2309	0.699	0.444–1.098	.120	80.0%
Admission to ICU	11	1912	0.704	0.460–1.078	.106	51.5%

### IV.3 Inflammation et marqueurs biologiques

Enfin, je me suis aussi intéressée aux études portant sur le lien entre traitement par IEC/ARA2 et marqueurs de l'inflammation/biologique.

Une métaanalyse incluant 4 études cliniques a été publiée par Hassib et al. en 2021 (99). Elle a évalué deux marqueurs de l'inflammation, la protéine C réactive ainsi que les D-Dimères chez 4281 patients positifs à la COVID-19. Parmi eux, 389 (9%) personnes prenaient des IEC/ARA2 dont l'indication principale est l'hypertension artérielle. Les auteurs ont conclu à une baisse constante de ces deux marqueurs dans les groupes de patients sous IEC/ARA2 en comparaison aux groupes contrôles. Cette diminution des taux des marqueurs de l'inflammation pourrait suggérer un possible effet protecteur des IEC/ARA2 chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2. Cependant les auteurs de cette méta analyse n'ont pas conclu à une différence statistiquement significative. D'après eux, des études avec un nombre de personnes plus important seraient nécessaires afin de conclure à un effet protecteur de l'utilisation des IEC/ARA2 chez les patients atteints de COVID-19 (99).

Dans l'étude publiée par Meng et al. en 2020 (2), la capacité des IEC et ARA2 à protéger les patients hypertendus contre la COVID-19 a été évalué. Les résultats de l'étude révèlent que les patients sous IEC/ARA2 ont tendance à avoir une baisse du taux IL-6, un agent pro-inflammatoire par rapport au groupe de patients ne prenant pas ces traitements. Concernant la CRP, l'étude ne met pas en évidence de différence significative entre le groupe sous IEC/ARA2 et le groupe prenant d'autre classe médicamenteuse d'antihypertenseurs (Figure 35).

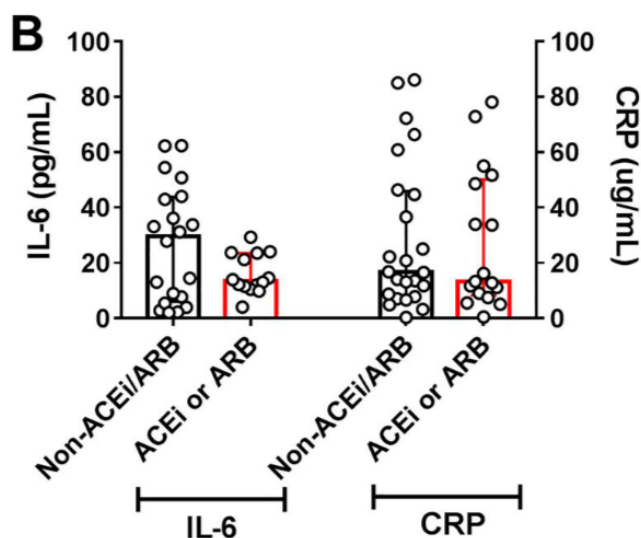


Figure 35. Taux sanguin d'IL-6 et de CRP chez les patients sous IEC/ARA2 ou non (2).

Par ailleurs, à l'admission à l'hôpital, la charge virale n'est pas différente entre les deux groupes. Cependant, durant l'hospitalisation, dans le groupe IEC/ARA2, le pic de la charge virale était significativement plus bas (2).

Enfin, dans la méta analyse menée par Wang et al. (98), les marqueurs de l'inflammation chez les patients hypertendus atteints de COVID-19 traités par IEC/ARA2 ont été mesurés. Les résultats présentés ci-dessous montrent que les taux d'IL-6 sont significativement plus bas chez les patients traités par IEC/ARA2 en comparaison aux patients non-traités par IEC/ARA2 (SMD =  $-0.095$  pg/ml, 95% CI =  $-0.177$  to  $-0.013$ ). La différence entre les taux de protéine C réactive des patients traités par IEC/ARA2 ou non est peu significative (SMD= $-0.103$ mg/L, 95% CI= $-0.215$  to  $0.010$ ). De plus, le traitement par IEC/ARA2 est associé à une augmentation du taux d'ALAT (SMD =  $0.099$  U/L, 95% CI =  $0.035$ – $0.163$ ) ainsi que du taux de créatinine plasmatique (SMD=  $0.109$  mg/dL, 95% CI =  $0.040$ – $0.177$ ) (Tableau X).

Tableau X. Effet des traitements par IEC/ARA2 sur les marqueurs de l'inflammation et sur les marqueurs des fonctions rénale et hépatique (98).

Outcomes	N of studies	N of subjects	SMD	95% CI	p	I <sup>2</sup> (%)
Inflammatory cytokines						
CRP (mg/L)	14	4189	-0.103	-0.215 to 0.010	.074	57.2
PCT (ng/ml)	7	1412	-0.055	-0.163 to 0.053	.320	0.0
IL-6 (pg/ml)	7	2753	-0.095	-0.177 to -0.013	.023	0.0
Liver and renal function						
ALT (U/L)	15	4270	0.099	0.035 to 0.163	.002	0.0
AST (U/L)	13	3959	-0.003	-0.069 to 0.064	.936	27.4
Plasma creatinine (mg/dL)	12	3769	0.109	0.040-0.177	.002	39.7

Abréviations : ALT= alanine aminotransférase ; AST= aspartate aminotransférase ; CI= intervalle de confiance ; CRP= protéine C réactive ; IL-6= interleukine-6 ; PCT= procalcitonine ; SMD= différence de moyennes standardisées.

## V. Discussion

Le tableau de synthèse que j'ai réalisé (Tableau XI) ci-dessous présente le caractère protecteur, neutre ou aggravant des IEC/ARA2 en fonction des éléments étudiés dans les différentes études cliniques citées précédemment. La plupart des résultats issus de ces études tend à dire que les IEC et les ARA2 n'augmentent pas significativement le risque d'infection par le SARS-CoV-2. Ces traitements n'augmentent pas non plus le risque d'hospitalisation, les marqueurs de l'inflammation, la survenue d'évènements indésirables graves telles que l'admission en unité de soins intensifs, la nécessité d'une assistance respiratoire (invasive ou non) ou le décès chez les personnes infectées par le COVID-19 par rapport aux patients qui ne les prennent pas.

L'étude de Mehta et al (80), publiée très tôt, en mai 2020 a semé le doute quant à l'utilisation de cette classe thérapeutique. En effet, leurs résultats présentent les IEC comme un facteur aggravant l'hospitalisation et la sévérité de la COVID-19. Quant aux ARA2, ils favoriseraient les hospitalisations. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans les autres études qui ont ensuite été publiées.

Six études et métaanalyses ont mis en évidence un caractère protecteur des IEC/ARA2 contre la mortalité due à la COVID-19 notamment chez les patients hypertendus. De plus, deux de ces études ont observé une baisse des marqueurs de l'inflammation sous IEC/ARA2 toutes comorbidités confondues. Ces données rassurantes ont même conduit certaines équipes à introduire de novo des ARA2. En effet, une augmentation du niveau d'expression d'ACE2 par les ARA2 pouvant contrebalancer sa baisse dû à son internalisation par le SARS-CoV-2 et ainsi contribuer à une synthèse d'angiotensine 1-7 (ayant des effets anti-inflammatoire, anti-fibrosante, anti-oxydante, et vasodilatateur après fixation sur son récepteur MAS (66) a été mis en évidence dans plusieurs études (100). Il n'existe cependant aucune étude pouvant suggérer l'utilisation d'un ARA2 plutôt qu'un autre. Selon les auteurs des études visant à introduire les ARA2, l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une hypertension ainsi qu'une hypokaliémie, les ARA2 ne posent donc pas de problème. En effet, dans une étude retrospective chinoise de 175 patients atteints de COVID-19 ayant nécessité une

hospitalisation, 62% ont présenté une hypokaliémie expliquée par une altération de la balance ACE1/ACE2 en faveur de ACE1 conduisant à une synthèse d'aldostérone (73).

Un essai clinique mené par Puskarich et al. publié en 2021 (101) a étudié l'efficacité du losartan chez les patients en ambulatoire atteints de la COVID-19 n'ayant jamais pris d'IEC ou d'ARA2 dans trois hôpitaux du Minnesota aux États-Unis. Les patients étaient amenés à prendre pendant 10 jours soit du losartan 25 mg 2 fois par jour soit un placebo. Le critère de jugement principal était l'hospitalisation dans les 15 jours. Les autres critères étaient la dyspnée, la température et la charge virale. Les résultats ont montré une absence de différence significative concernant l'hospitalisation, la charge virale et le recours à une ventilation mécanique chez les patients ambulatoires peu symptomatiques. Ils concluent par le fait que l'étude ne soutient pas l'initiation du losartan de novo pour les personnes non hospitalisées qui ne sont pas à risque de développer une forme grave.

Les vingt-et-une études observationnelles citées plus haut sont critiquables sur certains points. En effet, parfois, l'étude ne représente pas suffisamment les comorbidités ou annonce un âge médian des participants trop jeune ou exclue les formes graves de la maladie (33% de diabète ; 5% de pathologies cardiovasculaires avec un âge médian de 55 ans pour l'étude Brace corona (85) par exemple). De plus, les durées des études sont courtes : souvent 30 jours voire moins. Est-ce suffisant pour analyser l'effet de l'arrêt des IEC/ARA2 ? Est-ce suffisant pour conclure à un potentiel impact sur le niveau d'expression d'ACE2 ? Certaines études ont un nombre de participants faible, notamment concernant les études sur les marqueurs de l'inflammation. Par ailleurs, l'historique de prise d'IEC ou d'ARA2 par les patients est parfois douteux. Par exemple, l'étude de Mancina et al (2020) (81) a jugé que l'exposition aux IEC/ARA2 était définie comme au moins une prescription durant l'année 2019 ce qui peut présenter un biais notamment concernant l'observance. Autre point, les études ne mentionnent pas les différents stades de la maladie, les modifications possibles concernant les variants du virus. De plus, les dénominations communes internationales des différents traitements ne sont souvent pas citées ou les IEC et les ARA2 sont regroupés. Pour finir les premières études publiaient des résultats avec absence d'ajustement des différents facteurs de confusion. Ces études n'ont donc pas été citées dans ce manuscrit.



Outre ces points, aucune de ces études ne donne d'explication mécanistique des événements : pourquoi les plus de 85 ans sous IEC seraient protégés de la COVID-19 (étude de An et al) (84)? Comment expliquer le fait que les IEC ou ARA2 soient associés à une baisse de la mortalité de la COVID-19 (métaanalyse de Wang et Al (98)) ? Pourquoi l'utilisation des IEC/ARA2 semble associée à une baisse de la mortalité de la COVID-19 chez les hypertendus (métaanalyse de Guo et Al (90) et métaanalyse de Baral et al (96))? Pourquoi lorsque l'on distingue les IEC des ARA2 on ne retrouve pas de caractère protecteur comme lorsqu'ils sont analysés ensemble (métaanalyse Baral et al (89)) ? Pourquoi les IEC seraient associées à une augmentation des hospitalisations et de l'admission en réanimation mais pas à une augmentation de la mise sous assistance respiratoire alors que les ARA2 serait associée uniquement à une augmentation des hospitalisations (étude de Mehta et al (80)) ?

Tableau XI. Synthèse des résultats de l'ensemble des études évoquées dans ce manuscrit.

Étude/métanalyse	Protecteur	Neutre	Aggravant
Meng et al (mars 2020)	IL-6	CRP	
Mehta et al (mai 2020)		I	IEC : H ; S ARA2 : H
Mancia et al (mai 2020)		I ; S	
Reynolds et al (mai 2020)		I ; S	
Fosbøl et al (juin 2020)		I ; M	
Lopes et al (août 2020)		H ; S ; M	
Baral et al (août 2020) <i>métanalyse</i>	Hypertendus : M ; S	IEC: S ; M ARA2: S ; M	
Guo et al (août 2020) <i>métanalyse</i>	Hypertendus : M	Hypertendus : S	
Di Castelnuovo et al (septembre 2020)		Hypertendus et autres comorbidités : M	
Di Castelnuovo et al (septembre 2020) <i>métanalyse</i>		Hypertendus et autres comorbidités : S ; M	
Lafaurie et al (octobre 2020)		S ; M	
Wang et al (octobre 2020) <i>métanalyse</i>	Hypertendus : M IL-6 ; CRP (peu significatif)	S	
M.Y Lee et al (novembre 2020) <i>métanalyse</i>		H ; S ; M	
An et al (janvier 2021)	Patients de plus de 85 ans : I	Patients de moins de 85 ans : I	
Semenzato (janvier 2021)	H ; S ; M		
T. Lee et Al (mars 2021) <i>métanalyse</i>	M		
Baral et al (mars 2021) <i>métanalyse</i>	Hypertendus et autres comorbidités : M		
Biswas et Al (mars 2021) <i>métanalyse</i>		M	
Hassib et al (avril 2021) <i>métanalyse</i>		DD ; CRP	
Bauer et al (août 2021)		S ; M	
Peñalvo et al (août 2021)	Personnes non admises en réanimation : G ; M	S ; Personnes admises en réanimation : G ; M	

**CRP** : Protéine C réactive

**DD** : D-dimères

**G** : Guérison

**H** : Hospitalisation

**I** : Infection

**IL-6** : Interleukine 6

**M** : Mortalité

**S** : Sévérité (réanimation et/ou assistance respiratoire d'après les recommandations du Centre chinois pour la prévention et le contrôle des maladies)

*Si non spécifié, cela concerne les IEC/ARA2 confondus. Si l'indication n'est pas mentionnée, cela concerne l'ensemble des indications des IEC/ARA2.*

*Exemple de lecture du tableau ci-dessus :*

*-L'étude de Meng et al a mis en évidence que les personnes utilisant les IEC/ARA2 ont une protection contre l'élévation de l'IL-6, un agent pro-inflammatoire. Par ailleurs l'utilisation des IEC/ARA2 n'entraîne pas de différence significative concernant la CRP.*

*- Les méta analyses de Baral et al ont mis en évidence que l'utilisation des IEC/ARA2 dans le cadre de l'hypertension et des autres comorbidités est un facteur protecteur vis-à-vis de la mortalité. Leur utilisation est également un facteur protecteur pour les hypertendus vis-à-vis de la sévérité de la maladie. Cependant, en distinguant les IEC des ARA2, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative concernant la sévérité et la mortalité.*

## Conclusion

Chez les personnes atteintes de la COVID-19, le constat de formes graves voire de décès chez les personnes présentant des comorbidités traitées par IEC/ARA2, classe thérapeutique largement prescrite dans le monde, et surtout la mise en évidence du lien étroit entre l'infection par le SARS-CoV-2 et le système rénine angiotensine aldostérone, ont poussé les scientifiques à analyser l'impact de ces traitements sur l'ACE2, porte d'entrée du virus. En effet, de part leurs mécanismes d'action, qui conduit soit à une accumulation d'angiotensine II pour les ARA2 ou à une accumulation d'angiotensine I pour les IEC, deux substrats de l'ACE2, il a été envisagé que ces traitements puissent augmenter l'expression d'ACE2 et par conséquent favoriser l'invasion cellulaire par le SARS-CoV-2 conduisant aux lésions pulmonaires et cardiaques observées.

En plus d'être la porte d'entrée du virus, l'ACE2 joue un rôle très important dans la balance pro-inflammatoire/anti-inflammatoire du fait de la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 ayant des propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires. Une diminution d'expression d'ACE2 suite à son internalisation par le SARS-CoV-2 potentialiserait alors l'effet de l'angiotensine II ayant une action pro-fibrotique, pro-inflammatoire et vasoconstrictrice puissante. L'utilisation d'IEC ou d'ARA2 limiterait ainsi l'effet de l'angiotensine II sur son récepteur AT1. Le caractère ambivalent des IEC/ARA2 a conduit la communauté scientifique à mener des études cliniques pour tenter d'y voir plus clair.

Les éléments étudiés des vingt-et-une études observationnelles de ce manuscrit sont rassurants quant à l'utilisation des IEC/ARA2 en période de pandémie de COVID-19. Une majorité des études ne montrent pas de différence significative par rapport aux personnes ne prenant pas cette classe thérapeutique concernant le risque d'infection, d'hospitalisation, la sévérité de la maladie, les marqueurs de l'inflammation ainsi que la mortalité. Certaines études ont même montré un aspect protecteur des IEC/ARA2 contre la mortalité notamment chez les patients hypertendus. Ainsi, au vu de l'ensemble de ces éléments, il ne semble pas nécessaire d'adapter les traitements par IEC/ARA2 ni de changer de molécules en période de pandémie de COVID-19 chez les patients à risque de forme grave.

Cependant ces études ne donnent pas d'éléments mécanistiques. De plus amples études sont ainsi nécessaires pour mieux comprendre les effets de ces traitements IEC/ARA2 sur le SRAA lors d'une infection par le SARS-CoV-2.

## BIBLIOGRAPHIE

1. de Fréminville JB, Azizi M. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine au cours de la COVID-19 : protecteurs ou dangereux ? Arch Mal Coeur Vaiss Pratique. oct 2020;2020(291):20-4.
2. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 31 mars 2020;9(1):757-60.
3. Étienne-Selloum N, Faure S. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique: sciences du médicament. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (Les cours de L2-M2 pharma).
4. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>
5. Figure 02 : Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en... [Internet]. ResearchGate. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Vue-generale-du-systeme-renine-angiotensine-aldosterone-en-situation-physiologique-5\\_fig2\\_342510221](https://www.researchgate.net/figure/Vue-generale-du-systeme-renine-angiotensine-aldosterone-en-situation-physiologique-5_fig2_342510221)
6. Wallois F. les mécanismes d'action à moyen terme- Université de Picardie, cours physiologie cardiaque.
7. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. Curr Opin Pharmacol. juin 2006;6(3):271-6.
8. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiology. 1 juill 2020;5(7):745-7.
9. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. Ann Endocrinol (Paris). juin 2020;81(2):63-7.
10. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
11. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. Nat Rev Nephrol. juin 2020;16(6):305-7.
12. Pechère-Bertschi A, Ponte B, Wuerzner G. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en temps de pandémie Covid-19 : amis ou ennemis ? Revue Médicale Suisse. 2020;16(693):1003-7.
13. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C, De Angelis A, Urbanek K, di Mauro G, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Heart and Lung: Focus on COVID-19. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2021 [cité 16 juin 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2021.667254>
14. Uyar A, Dickson A. Perturbation of ACE2 structural ensembles by SARS-CoV-2 spike protein binding. :31.
15. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). J Pathol. juill 2020;251(3):228-48.
16. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. Mayo Clin Proc. juin 2020;95(6):1222-30.
17. Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas

- Receptor in Essential Hypertension. *J Clin Med*. 18 janv 2020;9(1):267.
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 mars 2020 [cité 14 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMSr2005760>
  19. Fraga-Silva RA, Sorg BS, Wankhede M, deDeugd C, Jun JY, Baker MB, et al. ACE2 Activation Promotes Antithrombotic Activity. *Mol Med*. 2010;16(5-6):210-5.
  20. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d’une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
  21. Tout savoir sur l’hypertension artérielle [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 23 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-cardiovasculaires/hypertension-arterielle/focus-hypertension-arterielle>
  22. Quel est le risque des traitements antihypertenseurs chez les patients Covid-19 ? [Internet]. Nouvelle Société Francophone d’Athérosclérose | La Santé au Coeur de nos Artères. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.nsfa.asso.fr/professionnels/antihypertenseurs-et-covid-19/>
  23. Recommandations Post-infarctus [Internet]. VIDAL. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/post-infarctus-4028.html>
  24. Recommandations Syndrome coronarien aigu ST+ (Infarctus du myocarde) [Internet]. VIDAL. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/syndrome-coronarien-aigu-st-infarctus-du-myocarde-1505.html>
  25. Gervais R, Willoquet G, Diallo A, Talbert M. GPC: guide pharmaco clinique. 6e éd. Puteaux: les Éditions « Le Moniteur des pharmacies »; 2020.
  26. Recommandations Insuffisance cardiaque chronique [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/insuffisance-cardiaque-chronique-1584.html>
  27. Microbiote et Pollution : Trahison au Coeur des Poumons [Internet]. Culture Biologique Numérique. 2020 [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://bionum.univ-paris-diderot.fr/2020/02/10/microbiote-et-pollution-trahison-au-coeur-des-poumons/>
  28. vous saurez tout sur la maniere dont nos poumons nous font respirer [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/role-et-fonctionnement-des-poumons/>
  29. BESSON PIERRE. Anatomie pulmonaire et physiologie de la respiration. 2017.
  30. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):760-2.
  31. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0092867420302294?token=5812D073127E651ABE9A466E34032B7ACDAB6F9B3D9C3C0C6616FBFE38D26E34B94D48A26F151BC7155AC0D752C891C1&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220616154335>
  32. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. *Annu Rev Med*. 14 janv 2017;68(1):387-99.
  33. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 20 mars 2020;9(3):231.
  34. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. août 2016;14(8):523-34.
  35. Elie B, Alizon S. Analyses génomiques et phylodynamiques du Sars-CoV-2. *Rev*

Francoph Lab. nov 2020;2020(526):57-62.

36. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0960982220303602?token=46D0A6F9FB0A6086CA8D92234774E701D2DF37DBEC3DDC7D5631B49902F839E2EAC10A67DE0CCC284921AC974CE6F010&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210927173020>
37. Temmam S, Vongphayloth K, Salazar EB, Munier S, Bonomi M, Regnault B, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature* [Internet]. 16 févr 2022 [cité 22 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04532-4>
38. Anaeigoudari A, Mollaei HR, Arababadi MK, Nosratabadi R. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Role of the Main Components of the Innate Immune System. *Inflammation*. 15 sept 2021;1-19.
39. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 25 févr 2020;323(8):707-8.
40. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. *Rev Francoph Lab*. déc 2016;2016(487):25-33.
41. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. juin 2016;24(6):490-502.
42. Tratner I. SRAS: 1. Le virus. *ms*. 2003;19(8-9):885-91.
43. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
44. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron Clin Pract*. 23 mars 2020;1-9.
45. Netgen. SARS-CoV-2, un point dans la tourmente [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-692/SARS-CoV-2-un-point-dans-la-tourmente#B4>
46. Li F, Li YY, Liu MJ, Fang LQ, Dean NE, Wong GWK, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. mai 2021;21(5):617-28.
47. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 29 oct 2020;383(18):1757-66.
48. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. mars 2020;104(3):246-51.
49. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
50. Le taux de reproduction « R0 » des virus : à propos du « MERS-CoV » - La Revue de Biologie Médicale [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revuebiologiemedicale.fr/echos-de-presse/echos-de-presse-archives/144-le-taux-de-reproduction-r0-des-virus-a-propos-du-mers-cov.html>
51. Chen Q, Quan B, Li X, Gao G, Zheng W, Zhang J, et al. A report of clinical diagnosis and treatment of nine cases of coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 16 mars 2020;10.1002/jmv.25755.
52. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 28 mars 2020;10.1002/jmv.25766.
53. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUË - La SFAR [Internet].

- Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue/>
54. Dr Juliette NECTOUX laboratoire de génétique moléculaire hôpital Cochin. SARS-CoV-2 et COVID-19. 2020.
  55. COVID-19 and the Heart [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
  56. Chen Y, Li L. SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet Infect Dis.* mai 2020;20(5):515-6.
  57. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mai 2020;8(5):475-81.
  58. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
  59. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, ter Maaten JM, Cleland JGF, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors. *Eur Heart J* [Internet]. 14 mai 2020 [cité 1 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239195/>
  60. ACE2 activation by xanthenone prevents leptin-induced increases in blood pressure and proteinuria during pregnancy in Sprague-Dawley rats | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0890623814002378?token=CA1CA60651D194AAC89EC2D719FF4B1066DCB33F6F96E6541243218A2D2714309BAAB1F901C06C6756B763842D8A0F4&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211012152045>
  61. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* mai 2020;94:91-5.
  62. 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.* 7 avr 2020;323(13):1239-42.
  63. Ranny Issa, Florence Bichat, Maud Maza, Marjolaine Georges, Guillaume Beltramo, Thibault Leclercq, Frédéric Chagué, Alexandre Cochet, Marianne Zeller, Yves Cottin. Myocardial Injury in patients hospitalized during the first wave of the pandemic with COVID-19 is associated with poor long-term prognosis. University Teaching Hospital of Dijon Bourgogne; 2022.
  64. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *Journal of Hypertension.* mai 2020;38(5):781-2.
  65. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 14 mai 2020;41(19):1801-3.
  66. Cinaud A, Sorbets E, Blachier V, Vallee A, Kretz S, Lelong H, et al. Hypertension artérielle et COVID-19. *La Presse Médicale Formation.* févr 2021;2(1):25-32.
  67. 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.* mai 2004;43(5):970-6.
  68. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2 [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>



69. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/ajpheart.00061.2006>
70. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, Kruzliak P, Cacanyiova S, Kristek F, et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(8):1965-74.
71. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker. *American Journal of Hypertension*. 1 janv 2015;28(1):15-21.
72. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *Journal of Hypertension*. févr 2012;30(2):375-83.
73. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Drugs acting on renin angiotensin system and use in ill patients with COVID-19. *Thérapie*. 2020;75(4):319-25.
74. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
75. Gu H, Xie Z, Li T, Zhang S, Lai C, Zhu P, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 27 janv 2016;6:19840.
76. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens*. juin 1996;14(6):799-805.
77. Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *Journal of Hypertension*. oct 2004;22(10):1971-6.
78. Webmaster L comité. Déclaration de la Société Européenne d'Hypertension sur COVID-19 datée du 12 mars 2020 [Internet]. SFHTA. 2020 [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sfhta.eu/declaration-de-la-societe-europeenne-dhypertension-sur-covid-19-date-du-12-mars-2020/>
79. HTA : guider les patients et assurer leur suivi en période d'épidémie de COVID-19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3183725/fr/hta-guider-les-patients-et-assurer-leur-suivi-en-periode-d-epidemie-de-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183725/fr/hta-guider-les-patients-et-assurer-leur-suivi-en-periode-d-epidemie-de-covid-19)
80. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 1 sept 2020;5(9):1020-6.
81. Mancía G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2431-40.
82. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2441-8.
83. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. 14 juill 2020;324(2):168-77.
84. An J, Wei R, Zhou H, Luong TQ, Gould MK, Mefford MT, et al. Angiotensin-

- Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers Use and COVID-19 Infection Among 824 650 Patients With Hypertension From a US Integrated Healthcare System. *J Am Heart Assoc.* 19 janv 2021;10(3):e019669.
85. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 janv 2021;325(3):254-64.
  86. Lafaurie M, Martin-Blondel G, Delobel P, Charpentier S, Sommet A, Moulis G. Outcome of patients hospitalized for COVID-19 and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in France: results of the ACE-CoV study. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2021;35(1):194-203.
  87. Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from CoViD-19: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 31 déc 2020;pvaa138.
  88. Peñalvo JL, Genbrugge E, Mertens E, Sagastume D, van der Sande MAB, Widdowson MA, et al. Insights into the association of ACEIs/ARBs use and COVID-19 prognosis: a multistate modelling study of nationwide hospital surveillance data from Belgium. *BMJ Open.* sept 2021;11(9):e053393.
  89. Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep.* oct 2020;22(10):61.
  90. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc.* 1 avr 2020;9(7):e016219.
  91. Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, Dolejsi T, Tilg H, Aulinger BA, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med.* août 2021;9(8):863-72.
  92. Parrillo JE, Dellinger RP, éditeurs. *Critical care medicine: principles of diagnosis and management in the adult.* 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. 1776 p.
  93. Hypertension: moins de risque de Covid-19 sous IEC ou ARA2 que sous inhibiteurs calciques [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/Hypertension-moins-de-risque-de-Covid-19-sous-IEC-ou-ARA2-que-sous-inhibiteurs-calciques>
  94. Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in COVID-19: Meta-analysis/Meta-regression Adjusted for Confounding Factors | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 7 déc 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2589790X21000718?token=3D7278E20183C15D2ECFACFBDA281B75B9066FF74BB61272898DC9069BA4E864003A128D3BBD506F2C99EE047598086&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211207164101>
  95. Biswas M. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers with risk of mortality, severity or SARS-CoV-2 test positivity in COVID-19 patients: meta-analysis. *Scientific Reports.* 2021;8.
  96. Baral R, Tsampasian V, Debski M, Moran B, Garg P, Clark A, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 31 mars 2021;4(3):e213594.

97. RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: Findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies. *Vascul Pharmacol.* déc 2020;135:106805.
98. Wang Y, Chen B, Li Y, Zhang L, Wang Y, Yang S, et al. The use of renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2021;93(3):1370-7.
99. Hassib M, Hamilton S, Elkhoully A, Li Y, Kaplan AC. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Cureus.* 13(2):e13124.
100. Gommans DHF, Nas J, Pinto-Sietsma SJ, Koop Y, Konst RE, Mensink F, et al. Rationale and design of the PRAETORIAN-COVID trial: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for PRevention of Acute rEspiraTORy dIstress syndrome in hospitAlized patieNts with SARS-COV-2 Infection Disease. *Am Heart J.* août 2020;226:60-8.
101. Puskasich MA, Cummins NW, Ingraham NE, Wacker DA, Reilkoff RA, Driver BE, et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinicalMedicine.* 17 juin 2021;37:100957.

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Amneh OBEID

Je, soussigné (e) .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21401938 .....

N° Thèse : 95 .....

Nom et Prénom : OBEID Amneh .....

Sujet : .....  
Système rénine angiotensine aldostérone et SARS-CoV-2: est-il nécessaire  
d'adapter les traitements par IEC et ARA2 chez les patients à risque ?  
.....

Tours, le : 12/12/22 .....

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

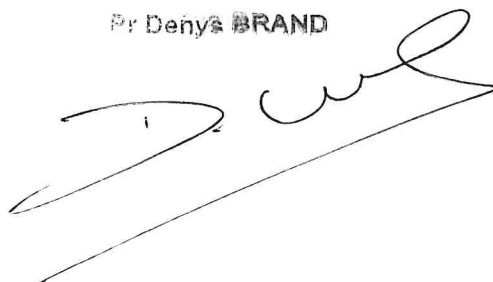


**Vu et Transmis :**

**Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



<b>Nom, PRÉNOM de l'étudiant :</b> OBEID Amneh	<b>N°95</b>
<b>TITRE DE LA THÈSE</b>	
Système rénine angiotensine aldostérone et SARS-CoV-2 : Est-il nécessaire d'adapter les traitements par IEC et ARA2 chez les patients à risque ?	
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</b>	
<p>Un nouveau coronavirus a émergé en décembre 2019 : le SARS-CoV-2. Il est responsable d'une maladie infectieuse respiratoire, la COVID-19. La porte d'entrée du SARS-CoV-2 dans nos cellules est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), une enzyme du système rénine angiotensine aldostérone qui convertit l'angiotensine II ayant une action vasoconstrictrice puissante, pro-inflammatoire et pro-fibrotique en angiotensine 1-7 qui possède des propriétés anti-inflammatoire et anti-fibrotique. Des classes médicamenteuses interagissent avec ce système. Il s'agit d'une part, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de type 1 (ACE1) qui inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et d'autre part, des antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2). Ces deux classes médicamenteuses sont indiquées en première intention dans le traitement de l'hypertension artérielle et sont également prescrites dans le traitement d'autres pathologies cardiovasculaires. Elles sont par conséquent utilisées pour traiter des millions de personnes à travers le monde. Du fait de la relation étroite entre le SARS-CoV-2 et l'ACE2, de l'observation de formes graves voire de décès chez les personnes présentant des comorbidités traitées par IEC ou ARA2 ainsi qu'à la connaissance des mécanismes d'action de ces traitements qui pourraient, en théorie augmenter l'expression membranaire de l'ACE2, la communauté scientifique internationale a étudié l'innocuité de ces traitements en période de pandémie de COVID-19. Cette hostilité à prescrire des médicaments diminuant l'activité du système rénine angiotensine aldostérone en période de pandémie s'est manifestée en France par une chute d'au moins 15% des instaurations de traitement par IEC durant l'épidémie de COVID-19 entre le 16 mars et le 13 septembre 2020. Les questions qui se sont posées furent les suivantes : En cas de maintien du traitement par IEC ou ARA2, risquons-nous d'avoir une accumulation d'angiotensine I ou d'angiotensine II qui par conséquent pourrait induire une synthèse plus importante d'ACE2, porte d'entrée du virus ? N'est-il pas judicieux de remplacer ces traitements par des classes thérapeutiques qui n'interagissent pas avec le système rénine angiotensine aldostérone tels que les inhibiteurs calciques afin de ne pas perturber le taux d'ACE2 et par conséquent la balance pro-inflammatoire/ anti-inflammatoire ? Cette augmentation d'ACE2 n'est-elle pas au contraire bénéfique afin de lutter contre l'inflammation provoquée par l'infection ? L'analyse des résultats de vingt-et-une études cliniques et métaanalyses citées dans ce manuscrit tend à dire que les IEC et les ARA2 n'augmentent pas significativement le risque d'infection par le SARS-CoV-2. Ces traitements n'augmentent pas non plus le risque d'hospitalisation, les marqueurs de l'inflammation, la survenue d'événements indésirables graves telles que l'admission en unité de soins intensifs, la nécessité d'une assistance respiratoire (invasive ou non) ou le décès chez les personnes infectées par la COVID-19 par rapport aux patients qui ne les prennent pas. Certaines études ont même montré un aspect protecteur des IEC/ARA2 contre la mortalité notamment chez les patients hypertendus. Ainsi, au vu de l'ensemble de ces éléments, il ne semble pas nécessaire d'adapter les traitements par IEC/ARA2 ni de changer de molécules en période de pandémie de COVID-19 chez les patients à risque de forme grave. Cependant ces études ne donnent pas d'éléments mécanistiques. De plus amples études sont ainsi nécessaires pour mieux comprendre les effets de ces traitements lors d'une infection par le SARS-CoV-2.</p>	
<b>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉ PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMEBRES DU JURY</b>	
SRAA, physiopathologie du SARS-CoV-2, gestion des traitements par IEC/SARTAN	
<b>JURY</b>	
<p><b>Présidente</b> : Mme MAUPOIL Véronique - Professeur des Universités – Faculté de pharmacie de Tours</p> <p><b>Membres</b> :</p> <p>M. BREDELOUX Pierre - Maître de conférence – Faculté de pharmacie de Tours</p> <p>Mme PINARD Emmanuelle - Docteur en pharmacie – Vineuil (41350)</p> <p>Mme REZIGUE Hayet - Docteur en pharmacie – Blois (41000), Valence (26000)</p>	
<b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE</b> : 12.12.2022 à 14H Salle des actes UFR pharmacie	