 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 10.03.2020	Version
	Date version actuelle: 21.10.2020	1.5
Rédacteur : A. Piletta-Zanin / M. El Biali	Approuvé par : J. Desmeules / C. Samer/ A. Péchère	
IEC/ARA-II et COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir

- A l'heure actuelle, les évidences scientifiques renforcent les recommandations des diverses Sociétés internationales et nationales de poursuivre le traitement antihypertenseur par IEC ou ARA-II chez les patients susceptibles d'être infectés par le COVID-19
- En cas d'infection par le COVID-19, une évaluation au cas par cas de la poursuite du traitement par IEC/ARA-II devrait se faire en fonction de la sévérité de l'infection, de la stabilité hémodynamique du patient et de la valeur de fonction rénale.

Généralités

L'épidémie de COVID-19, également connu sous le nom de SARS-CoV-2, a été associée à un taux de mortalité (TM) de 2,3% depuis son début en décembre 2019 et février 2020 dans la population générale en Chine (1). Certaines comorbidités sont considérées comme des facteurs de risque de survenue d'une manifestation grave et associées à de plus hauts taux de mortalité comme l'hypertension (TM 6,0 %), le diabète (TM 7,3 %), les maladies cardiovasculaires (TM 10,5 %) et un âge >70 ans (TM 10,2 %) (1). Une relation entre mortalité et comorbidités similaires avaient également été observée lors de l'épidémie de SRAS en 2003 (2).

Les patients cardiaques semblent être plus à risque de mortalité dans le cas du COVID-19, contrairement à la pandémie de H1N1 qui touchait principalement les personnes immunodéprimées. Certains auteurs avancent l'hypothèse d'un lien entre les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) / antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et la sévérité de l'infection à coronavirus, étant donné que les comorbidités susmentionnées sont fréquemment traitées par IEC (2).

Liens entre IEC/ARA-II et COVID-19 :

A l'heure actuelle aucune association épidémiologique entre IEC/ARA-II et COVID-19 n'a été mise en évidence. Les éléments qui ont fait évoquer un possible lien entre une sévérité plus importante de l'infection à SARS-COV2 et la prise d'IEC/ARA-II sont les suivants:

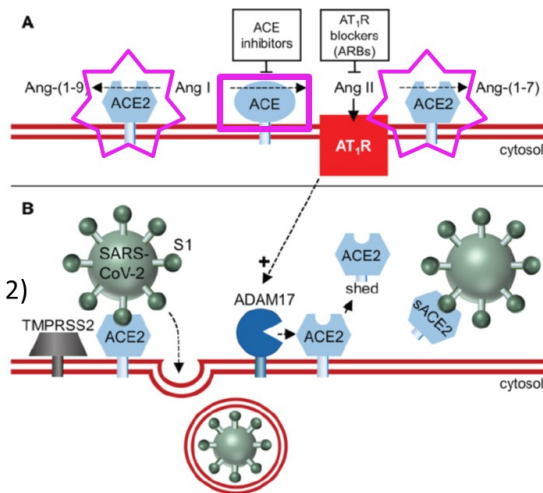
Il a été démontré que la protéine de spicule (protéine S) du COVID-19 utilise comme récepteur de surface cellulaire l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) 2 afin de faciliter l'entrée et la réplication du virus (3). L'ECA 1, convertit l'angiotensine I en angiotensine II, et l'ACE 2 convertit l'angiotensine I en Ang 1-9, et l'angiotensine II en angiotensine 1-7 sont exprimées dans les poumons au niveau des pneumocytes de type II mais également dans de nombreux tissus extra-pulmonaires, notamment le cœur, les reins, l'endothélium et l'intestin ainsi que dans la cavité orale (4).

ACE2 et système rénine-angiotensine

ACE2 → Ang II en Ang 1-7
 (organoprotection) et
 → Ang I en Ang 1-9
 Pas inhibée par IECA
 Contrebalance effet Ang II
 Fonction opposée à ACE

ACE2
 Lie et internalise SARS-CoV-2
 via TMPRSS2 (protéase sérine 2)

ADAM17 rend ACE 2 soluble et
 incapable de médier entrée de
 SARS-CoV-2 ds cell



Abréviations : ACE 2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; AT1, récepteur à l'angiotensine II
 Adapté de (5).

Des expériences chez le rat et la souris ont montré que le lisinopril, un IEC, et le losartan, un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, peuvent tous deux augmenter considérablement l'expression de l'ARNm de l'ECA 2 cardiaque (respectivement de 5 fois et 3 fois) après 12 jours de traitement (6,7). Ce mécanisme a été évoqué comme étant possiblement à l'origine des effets cardio et néphroprotecteurs des IEC et des ARA-II (8) ce qui a toutefois été infirmé par d'autres études (9). Notons que les IEC n'inhibent pas l'activité de l'ECA 2 (10).

La prise de bloqueurs du SRAA ayant été parfois associée chez l'animal à une surexpression de l'ECA2 comme évoqué ci-dessus, et une corrélation entre l'expression de l'ECA2 et la susceptibilité à l'infection par SARS-COV2 ayant été évoquée, un lien possible de causalité non démontré a ainsi été supposé entre gravité de l'infection par COVID-19 et prise d'IEC/ARA-II. Toutefois, un lien entre un nombre plus élevé de récepteurs ECA 2 et des dommages plus importants aux organes en cas d'infection par COVID-19 n'a jusqu'à présent pas été établi (11).

Par ailleurs, plusieurs études animales montrent au contraire que les bloqueurs du SRAA, que ce soit IEC ou ARA-II, n'entraînent pas une augmentation des ECA2 notamment au niveau cardiaque (6,9,12).

Il semble par ailleurs que l'ECA2 soit d'avantage exprimée chez les patients jeunes que chez les personnes âgées et chez les femmes que chez les hommes (13,14), ce qui va à l'encontre des observations faites d'une susceptibilité plus importante de formes graves de l'infection chez les hommes et les personnes âgées en lien avec l'expression des ECA 2. Il a également été évoqué qu'une gravité plus importante de l'infection à COVID-19 chez les personnes âgées serait due à une diminution du PH cytosolique, qui faciliterait la liaison du virus à l'ECA 2 et ainsi son entrée cellulaire, plutôt qu'au nombre d'ECA 2 en tant que tel, qui diminue lui avec l'âge (15).

Certains auteurs émettent au contraire l'hypothèse que les IEC et les ARA-II pourraient être utilisés chez les patients atteints de pneumonie COVID-19 afin de réduire la réponse inflammatoire pulmonaire et la mortalité (16). En effet, l'épuisement de l'ECA 2 transmembranaire provoquée par le COVID-19, entraîne un déséquilibre du système RAA entre la voie ECA/angiotensine II/ et la voie ECA2/Angiotensine (1-7) qui serait responsable d'une inflammation multi-systémique. L'augmentation de l'ECA et de l'Ang II serait un facteur de pronostic défavorable en cas de

pneumonie grave. Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés et d'études rétrospectives de cohorte ou cas-témoins conclut que les IEC, mais pas les ARA-II, réduiraient le risque de pneumonie (OR : 0.66 ; IC 95% : 0.55-0.80) et la mortalité (OR : 0.73 ; IC 95% : 0.58-0.92) liée à celles-ci chez les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires (17). Une étude rétrospective (18) portant sur 417 patients chinois infectés par le COVID-19, dont 42 souffrant d'hypertension artérielle (17 traitées par IEC/ARA-II ; 25 traitées par d'autres antihypertenseurs), a mis en évidence un nombre non significatif de cas d'infection sévère moins important chez les patients hypertendus traités par IEC ou ARA-II (23%) en comparaison des patients hypertendus traités par d'autres antihypertenseurs (48%) et une tendance à une valeur plus basse du taux d'IL-6 dans le sang périphérique en cas de prise d'IEC/ARA-II. De plus, le traitement par IECA ou ARA-II a été associé à une augmentation du nombre de cellules T CD3 et CD8 dans le sang périphérique et à une diminution du pic de charge virale par rapport aux autres médicaments antihypertenseurs.

Gestion du traitement IEC/ARA-II durant la pandémie à COVID-19:

Concernant spécifiquement le contexte de la pandémie à COVID-19, certains auteurs recommandent, chez les patients souffrant de pathologies pouvant rapidement se péjorer en cas d'arrêt des IEC ou ARA-II, notamment insuffisance cardiaque ou hypertension artérielle sévère difficilement contrôlée, que le traitement d'IEC ou d'ARA-II soit poursuivi même en cas d'infection par COVID-19 (19). D'autres auteurs estiment également que les évidences scientifiques actuelles ne permettent pas de recommander un arrêt des IEC/ARA-II, quelle qu'en soit l'indication, même chez les patients infectés par le COVID-19 (10) et que les risques encourus de décompensation, notamment cardiaque ou hypertensive même en cas d'hypertension bien contrôlée, sont supérieurs à d'éventuels bénéfices attendus de l'arrêt de ces traitements sauf en cas d'infection sévère avec altération de la fonction rénale ou du status hémodynamique (20).

La société européenne de cardiologie s'est prononcée le 13 mars 2020 sur la question de la poursuite des IEC et ARA-II en présence d'une infection à COVID-19 (11) et recommande « de poursuivre le traitement antihypertenseur habituel car il n'existe aucune preuve clinique ou scientifique suggérant que le traitement par IEC ou ARA-II devrait être interrompu en raison de l'infection à COVID-19. » Le 16 mars 2020, la Société européenne d'hypertension a également recommandé une poursuite des traitements habituels d'IEC et ARA-II chez les patients non infectés par le COVID-19, de même que la société américaine de cardiologie (American Heart Association), mais a proposé que « 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 ».

En date du 13 octobre 2020, plusieurs études observationnelles concernant la poursuite d'IEC/ARA-II lors d'une infection par COVID-19 ont été publiées ainsi que 9 méta-analyses. Les méta-analyses regroupaient les informations de 8 à 25 études observationnelles avec un total de 3'936 à 62'706 patients. Toutes ces études ne retrouvent pas d'association entre le traitement par IEC/ARA-II et un risque d'infection accru, une augmentation des marqueurs inflammatoires, une augmentation du risque d'admission aux soins intensifs, la gravité du COVID-19 ou une augmentation de la mortalité, ni dans la population générale, ni chez les patients hypertendus. Certains résultats montreraient même un meilleur pronostic chez les patients traités par un IEC/ARA-II, sans que les résultats soient statistiquement significatifs (21–29).

De nombreuses sociétés américaines et internationales de cardiologie, l'agence européenne des médicaments ainsi que l'OMS ont publié des recommandations unanimes de poursuivre le traitement par les IECA ou les ARA et de ne pas hésiter à utiliser ces médicaments chez les patients pour lesquels il existe une indication spécifique (30–32).

Références :

1. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *CCDCW*. 1 févr 2020;2(8):113-22.
2. Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. 3 mars 2020 [cité 11 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 3 mars 2020 [cité 11 mars 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
4. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 24 févr 2020;12(1):1-5.
5. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 25 mars 2020;HYPERTENSIONAHA12015082.
6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 24 mai 2005;111(20):2605-10.
7. Huang M, Li X, Meng Y, Xiao B, Ma Q, Ying S, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. janv 2010;37(1):e1-6.
8. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The First Decade. *Int J Hypertens* [Internet]. 2012 [cité 11 mars 2020];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3216391/>
9. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. déc 2012;123(11):649-58.
10. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 27 mars 2020;
11. Mishra AK, Sahu KK, Lal A. Reporting of all cardiac medications and their outcome in COVID-19. *J Med Virol*. 8 avr 2020;
12. Hamming I, van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol*. mai 2008;93(5):631-8.
13. Xie X, Xudong X, Chen J, Junzhu C, Wang X, Xingxiang W, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 4 avr 2006;78(19):2166-71.
14. Komukai K, Mochizuki S, Yoshimura M. Gender and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Fundam Clin Pharmacol*. déc 2010;24(6):687-98.

15. Cure E, Cumhur Cure M. Comment on « Organ-protective Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 and its Effect on the Prognosis of COVID-19 ». *J Med Virol*. 8 avr 2020;
16. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 16 févr 2020;43(0):E014.
17. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 11 juill 2012 [cité 12 mars 2020];345. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3394697/>
18. 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*. déc 2020;9(1):757-60.
19. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2 avr 2020;369:m1313.
20. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 30 mars 2020;
21. Liu X, Long C, Xiong Q, Chen C, Ma J, Su Y, et al. Association of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with risk of COVID-19, inflammation level, severity, and death in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology* [Internet]. [cité 13 oct 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/clc.23421>
22. Greco A, Buccheri S, D'Arrigo P, Calderone D, Agnello F, Monte M, et al. Outcomes of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 16 juill 2020 [cité 13 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454531/>
23. Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Ahmed A, Ali SS, Michos ED, et al. A Meta-analysis of the Relationship Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19. *Am J Cardiol*. 1 sept 2020;130:159-61.
24. R P, H P, I H, Ma L, Nnm S, R S, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615377/>
25. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. oct 2020;106(19):1519-24.
26. X Z, J Y, Ly P, Hy J. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Pharmacological research*. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32422341/>
27. Cj P, S S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis [Internet]. *The Journal of infection*. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474043/>

28. R B, M W, Vs V. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients [Internet]. *Current atherosclerosis reports*. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830286/>
29. Guo Xiaoming, Zhu Yueli, Hong Yuan. Decreased Mortality of COVID-19 With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Therapy in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 1 août 2020;76(2):e13-4.
30. CZARSKA-THORLEY D. Latest data support continued use of ACE inhibitors and ARB medicines during COVID-19 pandemic [Internet]. *European Medicines Agency*. 2020 [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/latest-data-support-continued-use-ace-inhibitors-arb-medicines-during-covid-19-pandemic>
31. COVID-19 and Use of Drugs Targeting the Renin-Angiotensin-System [Internet]. *American College of Cardiology*. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/15/13/12/covid-19-and-use-of-drugs-targeting-the-renin-angiotensin-system>
32. COVID-19 and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/covid-19-and-the-use-of-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-and-receptor-blockers>