

Les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone en temps de pandémie Covid-19: amis ou ennemis?

Pr ANTOINETTE PECHÈRE-BERTSCHI^a, Drs BELÉN PONTE^a et GRÉGOIRE WUERZNER^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1003-7

L'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 est le récepteur membranaire du virus SARS-CoV-2, permettant son entrée dans les cellules cibles. ACE2 est également une enzyme qui contrebalance les effets de l'axe classique angiotensine II et récepteur AT1 du système rénine-angiotensine. Cette double fonction a suscité des craintes par rapport à une augmentation du risque d'infection ou de complications chez les patient-es traité-es par cette classe d'antihypertenseurs. Toutefois il existe des arguments opposés faisant penser que ces médicaments seraient plutôt protecteurs dans certaines affections pulmonaires virales aiguës. Le consensus actuel est de ne pas interrompre ces médicaments, sauf chez les patient-es hospitalisé-es hémodynamiquement instables, au vu du danger d'une suspension brutale en cas de pathologie cardiaque ou rénale.

Renin-angiotensin-aldosterone blockers and Covid-19 infection: friends or enemies?

ACE2 is not only an enzyme that counters the effects of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) but is also the entry receptor for SARS-CoV-2, the virus of the Covid-19 pandemic. Some experimental data suggest that ACE inhibitors and ARBs increase ACE2 levels, thus raising concerns on their security in Covid-19 positive patients. However, some studies have shown protection by these drugs in lower tract respiratory infections and ARDS. The actual consensus is to continue the treatment with RAAS inhibitors, abrupt withdrawal, especially in patients with cardiac or renal conditions, being hazardous in terms of cardiovascular outcomes, except in patients hospitalized in intensive care with hemodynamic instability. This position statement is actually unanimous among all international learned societies.

INTRODUCTION

À l'heure où nous écrivons ces lignes, la pandémie de Covid-19 continue de s'étendre dans le monde. Dès février 2020, des rapports provenant de Chine ont souligné la forte prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) parmi les personnes Covid-19 positives. L'hypertension artérielle y est décrite comme une comorbidité importante, qui grève le pronostic des personnes

infectées. L'OFSP a rapidement listé l'hypertension artérielle comme un facteur de risque pour l'infection par SARS-CoV-2. De plus, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les bloqueurs du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA2 ou sartans) ont été mis en cause comme possibles facteurs facilitant l'infection à SARS-CoV-2 par le biais de l'enzyme de conversion 2 (ACE2). Ceci a généré une certaine confusion et inquiétude dans la population, motivant de nombreux appels et demandes de patient-es ou médecins quant à l'attitude à tenir face aux personnes hypertendues d'une part, et sur le fait d'arrêter ou non les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) d'autre part. L'objectif de ce bref article est d'examiner les données disponibles à ce jour et de proposer des recommandations en accord avec les directives des sociétés savantes internationales.

HYPERTENSION ET RISQUE D'INFECTION OU DE COMPLICATIONS DE LA MALADIE COVID-19

La prévalence estimée de l'HTA émanant des études chinoises en cas d'atteinte par le SARS-CoV-2 est de 15%, ce qui semble plus bas que la fréquence de l'HTA dans la population générale.¹

De fait, il n'existe actuellement aucune étude qui montre que l'hypertension artérielle *per se* mette les patient-es plus à risque de contracter l'infection à Covid-19, comparé à une personne normotendue. Par contre, la prévalence de l'HTA est plus élevée chez les patient-es sévèrement touché-es par le coronavirus admises aux soins intensifs, des patient-es en général âgé-es. Une cohorte rétrospective de 201 patient-es hospitalisé-es pour une infection par Covid-19 articule un risque (Hazard ratio, HR) de 1,82 (IC 95%: 1,13-2,84; $p < 0,01$) de développer un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) chez les personnes hypertendues comparé à des personnes avec une pression artérielle normale. La prévalence d'HTA en cas de SDRA était de 27% versus 14% en cas de normotension.² Dans une autre analyse, la présence d'une HTA augmente le risque de décéder, en cas d'hospitalisation, de plus de 3 fois (HR: 3,5; IC 95%: 1,57-5,92; $p = 0,001$).³ Dans une méta-analyse, l'HTA était le facteur métabolique le plus prévalent en cas de Covid-19, soit 17% (IC 95%: 14-22%).⁴ Un autre essai retrouve une prévalence d'HTA de 29% chez les patient-es infecté-es par le SARS-CoV-2 hospitalisé-es aux soins intensifs, mais de 14% chez ceux et celles n'ayant pas nécessité de

^a Service de néphrologie et hypertension, HUG, 1205 Genève,

^b Service de néphrologie et hypertension, CHUV, 1011 Lausanne
antoinette.pechere@hcuge.ch | belen.ponte@hcuge.ch
gregoire.wuerzner@chuv.ch

soins intensifs.⁴ Il faut remarquer que cette prévalence est inférieure à celle attendue dans la population générale, *a fortiori* dans la catégorie d'âge de plus de 65 ans, dite à risque pour le Covid-19. En effet, sur un échantillon de 1700000 personnes en Chine, dont l'âge moyen était de 56 ans, la prévalence de l'HTA était de 45%.⁵

Malheureusement, il faut noter que dans la totalité des études publiées, il n'y a pas d'ajustement pour l'âge, qui est un facteur confondant majeur pour l'hypertension, et qu'il s'agit toujours d'analyses univariées. De plus, la définition de l'HTA reste floue, toute comme sa durée, les traitements antihypertenseurs administrés, les atteintes d'organes cibles, et les valeurs de pression artérielle au cours de l'infection aiguë. Le fait que l'OFSP liste l'HTA comme un facteur de risque de mortalité face au Covid-19, initialement sans nuances, a généré un vent de panique chez toutes les personnes hypertendues, notamment chez les jeunes, eu égard à leurs conditions de travail par exemple. Cependant, les critères de vulnérabilité ont été récemment affinés par l'OFSP, l'HTA devant être accompagnée d'atteintes d'organes cibles, être résistante ou accompagnée d'autres facteurs de risque (diabète) pour être considérée comme un facteur de risque (tableau 1).

HYPERTENSION ET RISQUE DE DÉCÈS PAR COVID-19

Une étude chinoise de grande envergure portant sur 44672 cas confirmés de Covid-19 révèle un taux de létalité de 6% (case fatality rate) en cas d'HTA associée.⁶ L'HTA est associée à une augmentation de la mortalité chez les patient-es Covid-19 positifs hospitalisé-es particulièrement celles et ceux aux soins intensifs. Cependant dans cette étude également, l'ajustement n'a pas été fait pour l'âge alors que c'est un facteur de risque connu de complications en cas de pneumonies.⁷

ATTEINTE RÉNALE PAR LE COVID-19: RÔLE DANS L'HYPERTENSION?

Une étude avec examen de biopsies rénales post-mortem de patient-es décédé-e-s de Covid-19 montre une cytotoxicité directe du virus sur les cellules tubulaires rénales, l'interstice et les glomérules avec forte inflammation et nécrose tubulaire aiguë. Des cas de glomérulopathies collapsantes et de syndrome de Fanconi sont également décrits faisant évoquer une atteinte glomérulaire et respectivement proximale. L'atteinte

rénale elle-même pourrait-elle engendrer ou majorer une HTA, qui pourrait être dès lors une conséquence de la sévérité de l'atteinte rénale plutôt qu'un facteur aggravant (facteur confondant)?⁸

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DU SRAA

Si l'on considère la cascade classique du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1) convertit l'angiotensine (Ang) I en Ang II, qui est un octapeptide aux effets vasoconstricteurs, inflammatoires, profibrotiques et favorisant une rétention hydrosodée par sa liaison au récepteur AT1 de l'Ang II. Une autre enzyme de conversion, l'ACE2, dont les effets s'opposent à la cascade classique, est largement exprimée dans le cœur, les reins, l'intestin, et dans une moindre mesure dans les poumons.⁹ L'ACE2 a moins de 50% d'homologie avec ACE1 et n'est pas inhibée par les IECA (Captopril, Enalapril). L'ACE2 convertit l'Ang II en Ang 1-7 et l'Ang I en Ang 1-9, qui ont des propriétés plutôt vasodilatatrices, cardioprotectrices, et contrebalancent les effets délétères de l'Ang II¹⁰ (figure 1).

LE RÉCEPTEUR ACE2: DOUBLE JEU?

Les coronavirus comme le SARS-CoV-1, le MERS et le SARS-CoV-2 utilisent l'ACE2 comme récepteur pour entrer dans les cellules cibles. L'ACE2 lie et internalise SARS-CoV-2 via une protéase sérine 2, TMPRSS2, dont la coexpression est nécessaire pour l'internalisation et dont l'inhibition pourrait être une piste thérapeutique.¹¹

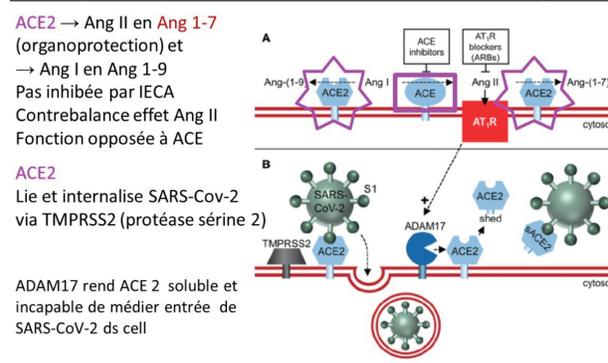
DES EFFETS DÉLÉTÈRES DES BLOQUEURS DU SRAA SUR LA MALADIE COVID-19 SONT-ILS POSSIBLES?

Il avait été montré *in vitro* après la pandémie de SARS-CoV en 2003, qu'une augmentation de l'expression de l'ACE2 pouvait favoriser l'infection par SARS-CoV.¹² Depuis, plusieurs études menées essentiellement sur des rongeurs, ont montré que les IECA/sartans pouvaient influencer l'expression et l'activité d'ACE2.¹³⁻¹⁵

TABLEAU 1		Catégories de personnes vulnérables (OFSP, 22 avril 2020)
1. Hypertension artérielle		
<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle avec atteinte d'organes cibles Hypertension artérielle résistante au traitement 		
2. Maladies cardiovasculaires		
Critères généraux		
<ul style="list-style-type: none"> Classe fonctionnelle NYHA ≥ II et NT-Pro BNP > 125 pg/ml Patients ayant ≥ 2 facteurs de risques cardiovasculaires (dont diabète ou hypertension artérielle) Antécédents d'attaque cérébrale et/ou d'artériopathie symptomatique Insuffisance rénale chronique (stade 3, DFG < 60 ml/min/1,73m²) 		

FIG 1 ACE2 et système rénine-angiotensine

ACE2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2; AT1: récepteur de l'angiotensine II



(Adapté de réf.10, avec permission).

Considérant l'ensemble des données, il n'y a pas de réponse cohérente et systématique de l'expression RNA de l'ACE2 et de son activité enzymatique entre les différents bloqueurs du SRAA (IECA ou ARA2). Les ARA2 semblent en général réguler l'ACE2 de façon moins variable que les IECA. Cet effet indirect sur la régulation de l'ACE2 a vite généré des hypothèses et des craintes par rapport à l'utilisation des bloqueurs du SRAA en pleine pandémie, et à leurs effets néfastes potentiels rapidement relayés par les réseaux sociaux.

Chez l'homme, il existe très peu de données sur le blocage du SRAA et l'expression d'ACE2 en dehors d'une étude *in vitro* réalisée à partir de biopsies duodénales qui montrait une augmentation de l'expression de l'ACE2 avec le blocage par sartan ou IECA.¹⁶ Chez des patients coronariens, la perfusion d'IECA n'a pas modifié la production d'Ang 1-7, médiée par l'ACE2.¹³ Dans une autre étude plus ancienne, l'administration aiguë de captopril n'a pas affecté les taux d'Ang 1-7, mais les a augmentés après 6 mois.¹⁴ Chez des patients souffrant de cardiopathie, l'activité plasmatique ou les taux urinaires de l'ACE2 n'étaient pas plus élevés chez ceux sous sartans ou IECA, comparé à des patients sans traitement.¹⁵ Par contre, une étude japonaise a montré une franche élévation de l'ACE2 sous olmésartan, mais pas sous plusieurs autres sartans.¹⁷ Au niveau des poumons, il n'y a pas de données, et il n'y a, à ce jour, aucune évidence entre le niveau d'expression d'ACE2 sur les cellules pulmonaires, et l'infection à Covid-19.

Comme discuté ci-dessus, les hypothèses entre taux d'ACE2 et blocage du SRAA résultent surtout de l'expérimentation animale préclinique et ont un faible niveau d'évidence (**tableau 2**). Les données les étayant sont contradictoires et n'autorisent pas de les étendre à la physiologie humaine. On ne sait pas si une expression augmentée d'ACE2 au niveau pulmonaire humain facilite l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules cibles. Qui plus est, à ce jour, il n'y a pas de données montrant que les IECA/sartans facilitent l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles en augmentant l'ACE2. Pourtant, cette hypothèse a été fortement amplifiée dans les réseaux sociaux, au point que des patient-es et/ou des médecins ont arrêté brutalement ces traitements.

DES EFFETS BÉNÉFIQUES DES BLOQUEURS DU SRAA SUR LE COVID-19 SONT-ILS POSSIBLES?

Toujours dans des modèles animaux, il a été montré que l'infection par le SARS-CoV réduit l'expression de l'ACE2 et que cette baisse d'expression était associée à une dégradation de la fonction respiratoire.¹⁸ Dans des modèles d'animaux déficients en ACE2, l'atteinte pulmonaire est également plus sévère, avec une perméabilité vasculaire augmentée. Ces anomalies ont été *atténuées* par de l'ACE2 exogène.¹⁹

On connaît bien les méfaits de l'activation du SRAA sur les atteintes d'organe. L'activation du SRAA et la diminution d'ACE2 semblent être impliquées dans la pathogenèse des lésions pulmonaires à SARS-CoV. Par exemple, l'Ang II est élevée chez les patient-es atteint-es de SARS-CoV, et son taux plasmatique correspond linéairement à la charge virale et à l'atteinte pulmonaire.¹⁹ Une toute petite série de 12 patients en Chine a montré des taux élevés d'Ang II chez des patients sévèrement atteints par Covid-19, donnant une piste thérapeutique via le blocage de sa production.²⁰ Un essai rétrospectif de petite taille portant sur 42 patient-es hypertendus positifs pour Covid-19, a montré que le groupe traité par bloqueurs du SRAA comparé à celui avec traitement anti-hypertenseur sans bloqueurs du SRAA, développait des formes moins sévères de l'infection, avec des marqueurs inflammatoires moins élevés.²¹

La diminution de l'expression d'ACE2 a été montrée comme étant associée aux maladies cardiovasculaires (CV). Non seulement le SARS-CoV-2 régule à la baisse l'activité d'ACE2, mais il l'empêche aussi de déployer ses activités organoprotectrices. La dérégulation d'ACE2 par le coronavirus est associée à une production augmentée d'Ang II, qui ne peut plus être convertie en Ang 1-7, bénéfique, par manque d'ACE2. L'Ang II en excès serait ainsi responsable de l'atteinte pulmonaire du Covid-19, en augmentant la perméabilité vasculaire pulmonaire. L'activation du récepteur AT1 de l'Ang II par le virus serait atténuée par les sartans (ARA2), en régulant à la hausse l'ACE2. De même une expérimentation animale a reproduit une insuffisance respiratoire aiguë *in vivo*, en injectant à des souris des particules de SARS-CoV, (pandémie

TABLEAU 2 Niveaux d'évidence ou d'absence d'évidence pour indications aux bloqueurs du SRAA et Covid-19

* Niveau d'évidence A: résultats émanant d'essais randomisés contrôlés ou méta-analyses; niveau d'évidence B: résultats dérivés d'un seul essai randomisé ou d'études de grande taille non randomisées; niveau d'évidence C: consensus d'experts, petite études, ou études rétrospectives. SRAA: système rénine-angiotensine-aldostérone

Évidence ou absence d'évidence	Risque/bénéfices	Niveau d'évidence*
Les bloqueurs du SRAA ont montré de manière incontestable leurs bénéfices dans l'hypertension, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et les néphropathies diabétique ou non diabétique	Moins d'événements cardiovasculaires	A
Il n'y a pas d'évidence pour arrêter les traitements antihypertenseurs	Risque cardiovasculaire augmenté en particulier chez les patients à haut risque	B
Il n'y a pas d'évidence à ce que les bloqueurs du SRAA doivent être changés pour d'autres classes d'antihypertenseurs	Perte de l'effet protecteur prouvé dans l'insuffisance cardiaque, la néphropathie et le post-infarctus	B
Les bloqueurs du SRAA n'augmentent pas la susceptibilité à une infection par Covid-19		B
Les bloqueurs du SRAA semblent diminuer la mortalité des patients hypertendus hospitalisés et diagnostiqués positifs pour Covid-19		C
Les bloqueurs du SRAA doivent être arrêtés en cas d'état hémodynamique compromis (baisse du volume circulant efficace)		B

2003), qui a été améliorée en bloquant le SRAA. Malgré les effets secondaires défavorables que les IECA induisent parfois au niveau des poumons, comme une toux sèche, par le truchement des bradykinines et de la substance P, une méta-analyse chez l'homme a montré un rôle protecteur des IECA dans le développement de pneumonies non Covid-19, comparé aux sartans et à des contrôles sans traitement.²²

Une étude chinoise rétrospective parue portant sur 1128 patient-es Covid-19 positifs hospitalisé-es, montre que la mortalité à 28 jours est plus faible dans le groupe prenant des IECA/sartans (3,7%), comparé au groupe sans ces traitements (9,8%; $p < 0,01$), après ajustement pour plusieurs facteurs confondants.²³ De même, une étude rétrospective monocentrique chinoise chez 126 patient-es Covid-19 positifs dont 43 prenaient des bloqueurs du SRAA et 83 n'en prenaient pas, a montré que les paramètres inflammatoires étaient significativement plus bas dans le groupe traité, avec une tendance non significative à une sévérité diminuée et une baisse de la mortalité dans le groupe traité par IECA ou sartans.²⁴ Une étude cas-témoin en Lombardie, comprenant 6272 patient-es positifs pour le Covid-19 comparé-es à 30759 contrôles appariés, a montré que l'utilisation des IECA et des ARAII était plus fréquente dans le groupe Covid-19 positif, mais n'était pas associée à un risque augmenté d'infection par Covid-19, y compris pour les formes sévères après ajustement multivarié.²⁵ Une autre étude observationnelle émanant de 3 continents, et portant sur 8910 patient-es infecté-es par Covid-19 totalisant 6% de décès, n'a pas observé de risque de décès augmenté avec la prise de bloqueurs du SRAA.²⁶ Finalement un essai réalisé à New-York à partir de données électroniques, a recensé 12594 personnes dont 47% étaient positives pour le Covid-19, et 17% avec une présentation sévère. Après analyse avec score de propension, aucune association entre la prise d'IECA ou d'ARAII ou toute autre classe antihypertensive n'a été mise en évidence.²⁷

Au final, ces études portant sur des populations différentes avec des concepts méthodologiques également différents sont rassurantes, et n'apportent aucune évidence étayant l'hypothèse que les IECA et les sartans favoriseraient une infection par Covid-19 et ses complications. Enfin, l'administration d'ACE2 recombinante s'est montrée prometteuse dans des modèles de pneumonies virales et de SDRA chez l'homme.²⁸

Au total, les connaissances actuelles démontrent sans équivoque un rôle protecteur des bloqueurs du SRAA sur le système cardiovasculaire. Par contre, l'impact des IECA/sartans sur l'ACE2 dans les autres organes, et notamment les poumons, n'est pas connu. Si les bloqueurs du SRAA stimulaient l'activité de ACE2 dans les poumons, ils pourraient alors jouer un double jeu. D'une part, un taux élevé d'ACE2 *pourrait* faciliter l'entrée du coronavirus dans les pneumocytes, mais d'autre part, l'activation d'ACE2 semble améliorer les lésions pulmonaires aiguës imputables au coronavirus.

LES RISQUES DE L'ARRÊT BRUTAL DES TRAITEMENTS PAR BLOQUEURS DU SRAA

L'interruption inopinée des traitements bloquant le SRAA chez des patient-es à risque ou atteint-es par Covid-19 est hasardeuse. Nombre d'études ont montré, en cas de cardiopathie ou en post-infarctus, que des moments d'instabilité tensionnelle même de courte durée, sont grevés d'une augmentation du risque cardiovasculaire.²⁹

RECOMMANDATIONS

À l'heure actuelle, et c'est l'écho unanime de toutes les sociétés savantes internationales d'hypertension et de cardiologie, le traitement par bloqueurs du SRAA ne doit pas être interrompu chez les personnes non infectées par le coronavirus. Il en est de même pour les individus infectés par le SARS-CoV-2, sauf si leur état hémodynamique le requiert, évidemment.

CONCLUSION

Sur la base des données scientifiques actuelles, qui sont pour la plupart soit animales soit observationnelles, nous pensons, à l'instar de toutes les sociétés savantes internationales, que les bloqueurs du système rénine angiotensine doivent être poursuivis chez les patient-es stables à risque de développer un Covid-19, ou chez celles et ceux qui en sont déjà atteint-es. L'interruption brutale de ces traitements est elle-même grevée de complications.³⁰

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES REFLÉTANT LES ÉVIDENCES (MANQUANTES) ACTUELLES*

- Pendant la pandémie Covid-19, le traitement antihypertenseur doit être poursuivi
- Chez les patient-es stables Covid-19 positifs ou à risque de développer une infection : les IECA et les ARA2 doivent être prescrits selon les recommandations des sociétés européennes d'hypertension et de cardiologie 2018
- Les données scientifiques actuelles disponibles ne permettent pas de dire que les IECA sont à préférer aux sartans, ou l'inverse, chez les patient-es qui présentent un Covid-19
- Chez les patient-es présentant un Covid-19 sévère aux soins intensifs, les bloqueurs du SRAA peuvent être utilisés, ou arrêtés selon l'état hémodynamique

* en cas de nouvelles preuves, mise à jour nécessaire

1 Wang Z, Chen Z, Zhang L et al. Status of hypertension in china: Results from the china hypertension survey, 2012-2015. *Circulation*. 2018;137:2344-2356

2 *Wu C, Chen X, Cai Yet al. Risk factors

associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA Intern Med*. 2020

3 *Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical

course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in wuhan, china: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062

4 Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence

and impact of cardiovascular metabolic diseases on covid-19 in china. *Clin Res Cardiol*. 2020

5 Lu J, Lu Y, Wang X et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of

- hypertension in china: Data from 1.7 million adults in a population-based screening study (china peace million persons project). *Lancet*. 2017;390:2549-2558
- 6 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020 [J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122. commons.wikimedia.org/wiki/File:Visualization_of_covid-19_data_in_China_CDC_Weekly_2020_2(8).pp_113-122.png (consulté le 18 avril 2020)
- 7 Gutierrez F, Masia M, Mirete C et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. *J Infect*. 2006;53:166-174
- 8 Diao B, Wang S, Wang R et al. doi: doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120 medRxiv preprint, not peer reviewed
- 9 Rice GI, Thomas DA, Grant PJ et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ace), its homologue ace2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383:45-51
- 10 Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the covid-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020:HYPERTENSIONAHA12015082
- 11 Yan R, Zhang Y, Li Y et al. Structural basis for the recognition of sars-cov-2 by full-length human ace2. *Science*. 2020;367:1444-1448
- 12 Hofmann H, Geier M, Marzi A et al. Susceptibility to sars coronavirus s protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319:1216-1221
- 13 Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD et al. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ace2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens*. 2004;22:1971-1976
- 14 Luque M, Martin P, Martell N et al. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens*. 1996;14:799-805
- 15 **Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020
- 16 Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L et al. Human intestine luminal ace2 and amino acid transporter expression increased by ace-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47:693-705
- 17 Furuhashi M, Moniwa N, Mita T et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin ii receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28:15-21
- 18 Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ace2) in sars coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875-879
- 19 Zhang H, Baker A. Recombinant human ace2: Acing out angiotensin ii in ards therapy. *Crit Care*. 2017;21:305
- 20 Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-ncov infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63:364-374
- 21 Meng J, Xiao G, Zhang J et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of covid-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:757-760
- 22 Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4260
- 23 Zang P, Zhu L, Cai J et al. Association of Inpatients use of ACEI and AARB with mortality among patients with hypertension hospitalized with Covid-19. *Circulation Research*, avril 2020. doi 10.1161/circresAHA.120.317134
- 24 Yang G, Tan Z, Zhou L et al. Hypertension, doi: 10.1161/HYPERTENSION.120.15143
- 25 Mancia G, Rea F, Ludergrani M et al. *N Engl J Med*. 2020 May. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
- 26 Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. *N Engl J Med*. 2020 May doi: 10.1056/NEJMoa2007621
- 27 Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C et al. *New Engl J Med* 2020 May. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
- 28 Khan A, Benthin C, Zeno B et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21:234
- 29 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The value randomised trial. *Lancet*. 2004;363:2022-2031
- 30 Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG et al. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: Implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123:649-658

* à lire

** à lire absolument

Recommandations des sociétés internationales

- Swiss society of Hypertension. swisshypertension.ch
- Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician (consulté le 18 avril 2020).
- European Society of Hypertension. ESH Statement on COVID-19. [eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/](https://ehonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/) (consulté le 18 avril 2020).
- International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/ (consulté le 18 avril 2020).
- Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang) (consulté le 18 avril 2020).
- Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf (consulté le 18 avril 2020).