

SARS-CoV-2, COVID-19 et inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone

Léa CACOUB*, Patrice CACOUB*

CARDIOLOGIE PRATIQUE. Actualités ; 7 AVRIL 2020

* Université Paris VII, Denis Diderot ; INSERM UMRS 942 ; Paris ; AP-HP, Hôpital Lariboisière, Département de cardiologie.

** UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris ; INSERM, UMR_S 959, F-75013, Paris ; CNRS, FRE3632, Paris ; AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology

Les premières études épidémiologiques chinoises publiées après l'épidémie asiatique à SARS-CoV-2, ont mis en évidence un lien entre l'hypertension artérielle (HTA) et la morbi-mortalité liée au COVID-19. En effet, Wu et coll. ont rapporté un risque relatif à 1,7 pour la mortalité et à 1,82 pour les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA), dans une cohorte de 201 patients COVID-19⁽¹⁾. D' autre part, Zhou et coll. ont objectivé un risque relatif de 3,05 pour la mortalité hospitalière, dans une cohorte de 191 patients⁽²⁾.

L'hypothèse soulevée et beaucoup discutée, était qu'un des facteurs confondants pourrait être le traitement de l'HTA par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou inhibiteur du récepteur AT-1 à l'angiotensine II (ARA II). Cette hypothèse est née du lien déjà connu entre le SARS-CoV-1, responsable de l'épidémie de SRAS (*severe respiratory adult syndrome*) en 2003, et l'enzyme ACE2 (angioconvertase de type 2) impliquée dans le SRAA. L'ACE2, en tant que récepteur membranaire des virus SARS-CoV-1 et 2, participerait à leur rôle pathogène^(3,4).

Mais, aucune de ces études n'a donné de résultat en analyse multi variée, après ajustement sur les variables confondantes, ne permettant pas de déterminer si l'association constatée est liée à l'HTA elle-même, ou à une comorbidité (telle que l'âge) ou un traitement associé. Il est important aussi de noter que chez les patients chinois des études épidémiologiques, seulement 30 à 40 % des hypertendus étaient traités, et parmi eux seuls 25 à 30 % recevaient des inhibiteurs du SRAA^(1,2). La proportion des patients chinois hypertendus COVID-19 traités avec des inhibiteurs du SRAA devait donc être très faible.

Dans cette revue, nous allons replacer les liens entre SARS-CoV-2, COVID-19 et inhibiteurs du SRAA à partir des éléments connus et publiés, pour essayer d'avoir une vision globale et en tirer des conclusions pratiques.

Interactions entre SARS-CoV-2 et son récepteur ACE2

La liaison et l'entrée de certains coronavirus, SARS-CoV et SARS-CoV-2, dans les cellules humaines sont facilitées par l'interaction entre une partie du virus (domaine de liaison au récepteur de la sous-unité S1 sur la spicule virale glycoprotéique) et l'ecto-domaine de l'AngioConvertase de type 2 (ACE2)⁽⁵⁾. Après son entrée par endocytose, l'ACE2 couplée à la particule virale en endosomes réduit l'expression de l'ACE2 à la surface de la cellule infectée. Ceci représente une première attaque contre le système de protection tissulaire médié par l'ACE2. Les voies de rétrocontrôle activées pour diminuer l'expression d'ACE2 après le processus d'endocytose initial concourent aux dommages tissulaires et au déséquilibre du SRAA créé par le SARS-CoV-2.

L'entrée du virus dans la cellule hôte est facilitée par l'activité de deux protéases ADAM17 et TMPRSS2. L'ADAM17 est régulée à la hausse par le virus, et contribue à la perte d'ACE2 à la surface des cellules, donc à une diminution de l'effet

protecteur de l'axe ACE2/angiotensine 1-7/Mas récepteur et à une accumulation d'angiotensine II (**figures 2 et 3**).

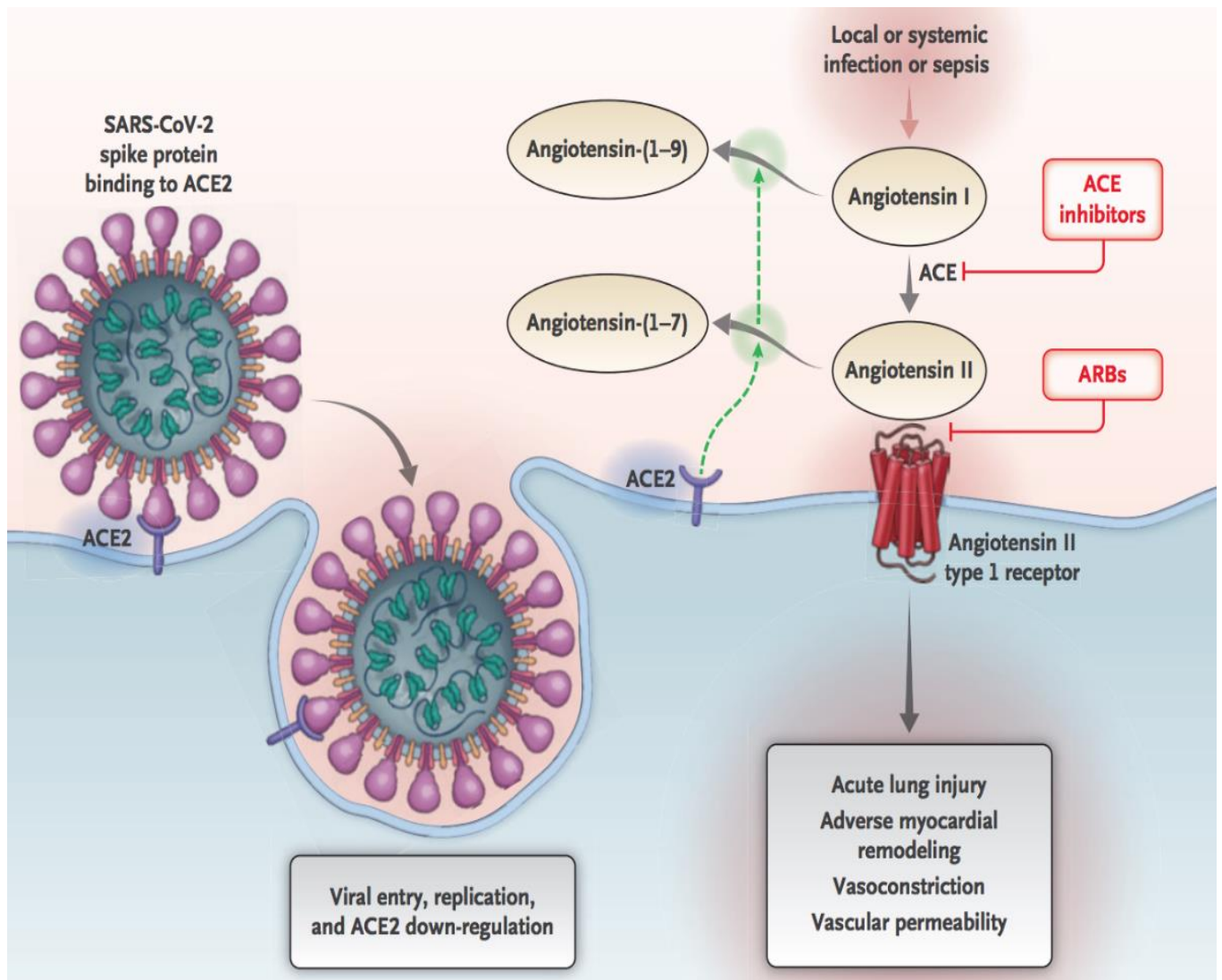


Figure 2. Interaction entre le SARS-CoV-2 et le SRAA; effets des inhibiteurs du SRAA (ACE inhibitors = IEC ; ARBs = ARA II). D'après Vaduganathan M *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19, *NEJM* 2020.

La figure montre l'entrée initiale du SARS-CoV-2 dans les cellules, principalement les pneumocytes de type II, après s'être fixé à son récepteur fonctionnel, l'ACE2. Après endocytose du complexe viral, il y a moins d'ACE2 à la surface cellulaire, ce qui entraîne une accumulation de l'angiotensine II circulante. L'activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone pourrait être à l'origine des lésions pulmonaires secondaires à l'agression virale.

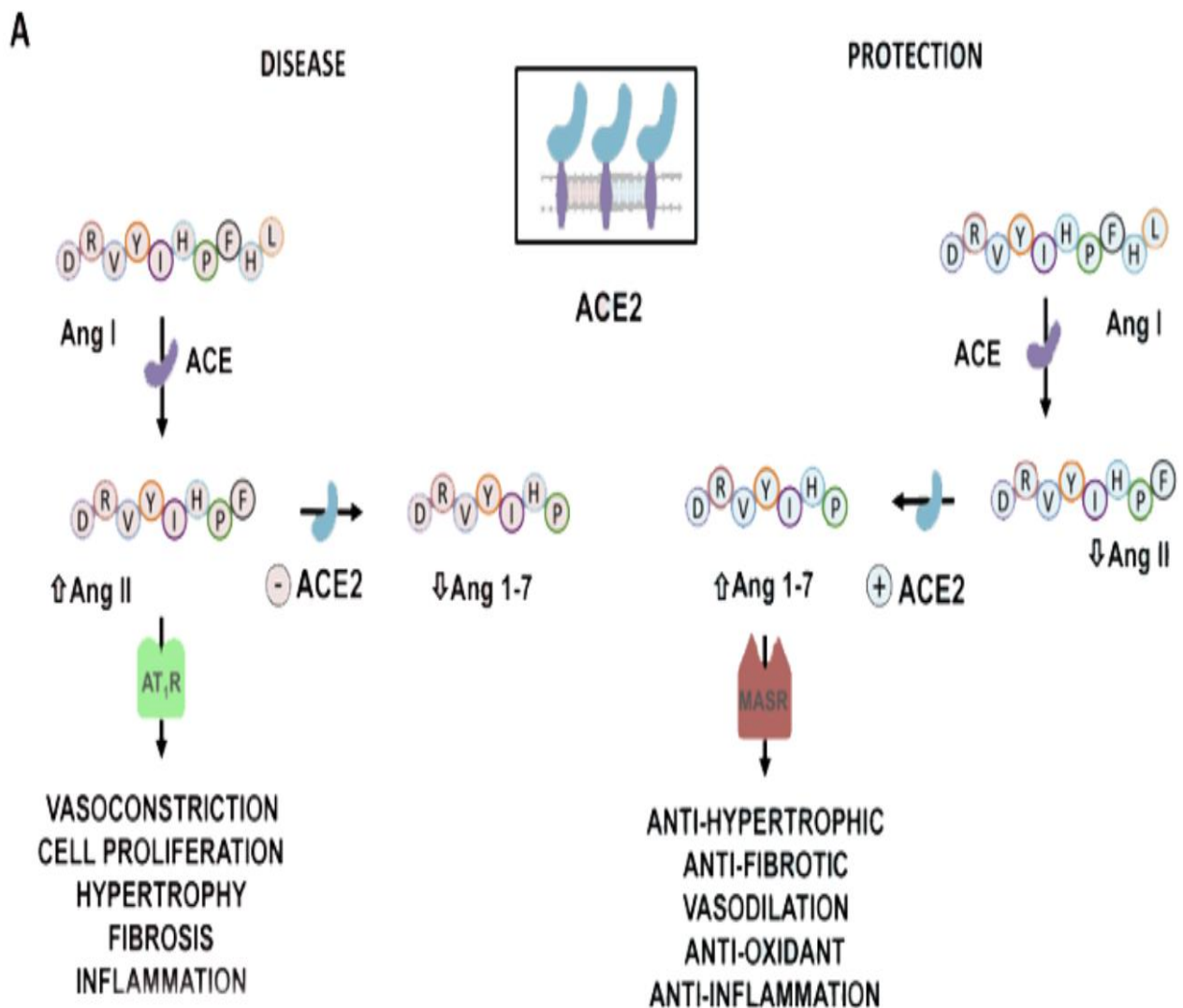


Figure 3A. Rôle de l'ACE2 dans le système rénine-angiotensine-aldostérone et mécanisme proposé pour la régulation de l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules au cours de l'infection à SARS-CoV-2. D'après Wang *et al.* ACE2: A Double-Edged Sword, *Circulation* AHA March 2020.

L'ACE2 peut agir sur les deux axes du SRAA. L'augmentation de l'ACE2 favorise l'axe protecteur ACE2/Ang 1-7/Mas. La perte d'ACE2 entraîne un glissement vers des états pathologiques caractérisés par une suractivation de l'axe ACE/Ang II/AT1.

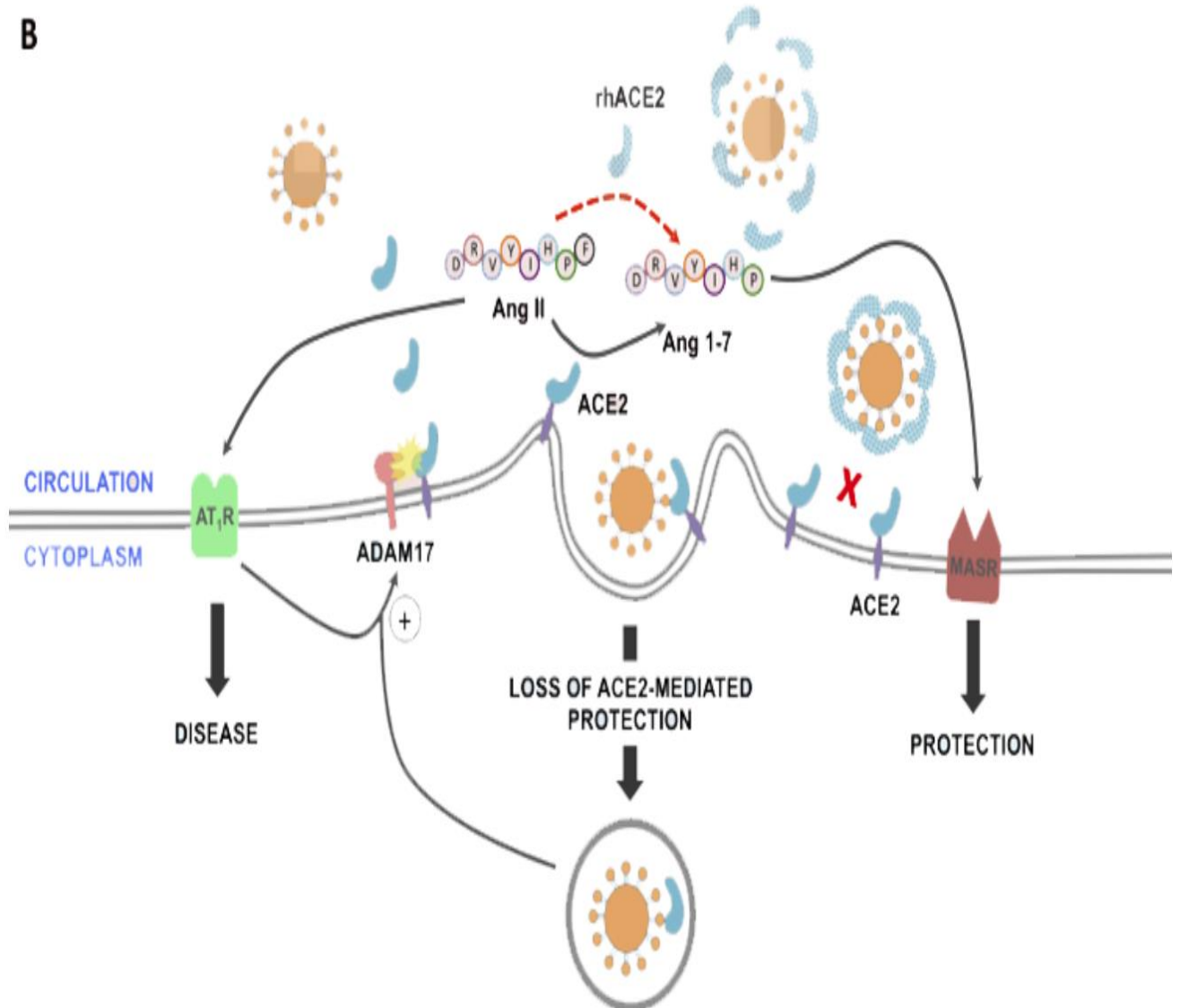


Figure 3B. Rôle de l'ACE2 dans le système rénine-angiotensine-aldostérone et mécanisme proposé pour la régulation de l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules au cours de l'infection à SARS-CoV-2. D'après Wang *et al.* ACE2: a double-edged sword, *Circulation* AHA March 2020.

La glycoprotéine virale du SARS-CoV-2 interagit avec l'ACE2 à la surface des cellules infectées par endocytose, entraînant une diminution de l'expression de l'ACE2 de surface. Cette endocytose augmente l'activité de l'ADAM17, qui clive l'ACE2 de la membrane cellulaire, aggravant encore la perte d'ACE2 au niveau du tissu concerné. La perte d'ACE2 entraîne l'accumulation d'angiotensine II, qui par l'intermédiaire des récepteurs AT1, régule également l'ADAM17, ce qui entraîne un clivage supplémentaire d'ACE2

L'IL-4 et l'IFN γ diminuent l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules et réduisent les niveaux d'ARNm de l'ACE2 ; ainsi s'installe une autre voie de perte d'ACE2 due à l'inflammation systémique induite par le SARS-CoV-2. La sérine protéase TMPRSS2, dont une extrémité émerge à la surface des cellules, active les coronavirus SARS-CoV-1 et 2. Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ACE2 pour l'entrée et la sérine protéase TMPRSS2 pour l'amorçage de la protéine S⁽⁴⁾. Un inhibiteur de la TMPRSS2, approuvé pour une utilisation clinique, bloque l'entrée du virus et pourrait constituer une option de traitement ⁽⁴⁾

Dans les cas de lésions pulmonaires induites par le SARS-CoV, la baisse de l'ACE2 augmente la perméabilité vasculaire, l'œdème pulmonaire et la gravité des lésions. Dans des échantillons autopsiques de tissu cardiaque de patients ayant succombé au SARS-CoV, ont été retrouvées une augmentation de la fibrose myocardique et de l'inflammation avec une réduction de l'expression de l'ACE2 et du génome de SARS-CoV, évoquant des lésions myocardiques induites par le virus⁽⁶⁾. Bien que les symptômes respiratoires et les lésions pulmonaires prédominent, des lésions cardiaques et rénales aiguës, des myocardites, des arythmies, et des anomalies intestinales et hépatiques sont présentes chez les patients atteints de COVID-19, cohérentes avec l'expression généralisée de l'ACE2.

Ainsi, la perte de protection du système cardiovasculaire par l'ACE2 liée à l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait contribuer à l'apparition des événements cardiovasculaires observés chez les patients COVID-19⁽⁷⁾. L'ACE2 humain recombinant a été proposé dans un essai clinique préliminaire chez 10 patients en SDRA, mais n'avait pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence un bénéfice sur la fonction pulmonaire⁽⁸⁾.

Inhibiteurs du SRAA et COVID-19

La crainte d'un lien entre IEC et ARA II et le rôle pathogène du SARS-CoV-2 repose sur deux mécanismes hypothétiques. Première hypothèse, les IEC/ARAII pourraient inhiber de façon directe l'ACE2 (bien qu'aucune preuve clinique n'existe pour étayer cette hypothèse). En inhibant l'ACE2, ils priveraient l'individu des propriétés protectrices de l'ACE2 (vasodilatation, action anti-inflammatoire). Seconde hypothèse, plus probable car déjà prouvée dans certains modèles animaux, les IEC/ARAII pourraient augmenter l'expression de l'ACE2, et donc augmenter la sensibilité des cellules du patient à la pénétration intracellulaire du virus.

Dans un modèle de lésion pulmonaire acide chez la souris, la baisse de l'expression à la surface de la cellule d'ACE2 causée par le SARS-CoV-1 (coronavirus responsable du SRAS-CoV de 2003) aggravait les lésions pulmonaires, alors que celles-ci étaient améliorées par l'introduction d'un inhibiteur du SRAA (IEC ou ARAII). Ceci suggère que le coronavirus pourrait aggraver les lésions pulmonaires en diminuant l'expression d'ACE2 à la surface des cellules ; cet effet pourrait être contrebalancé par les inhibiteurs du SRAA, leur conférant alors un rôle « protecteur »⁽⁸⁾. Ces données précliniques suggèrent qu'une augmentation de l'expression de l'ACE2 pourrait atténuer les lésions pulmonaires induites par le SARS-CoV-2. Cependant, il n'existe aucune preuve clinique que l'ACE2 pourrait être un traitement efficace dans le SDRA induit par le virus ni qu'un traitement par inhibiteur du SRAA pourrait réduire la gravité de l'atteinte pulmonaire du SARS-CoV-2. Le lien entre l'importance de l'expression de l'ACE2 et la morbi-mortalité n'a jusqu'ici pas été démontré chez les patients COVID-19.

Conclusion

- Au cours du COVID-19, le rôle de l'ACE2 apparaît complexe : d'un côté plutôt bénéfique en régulant à la baisse le SRAA, d'un autre côté délétère en rendant le système pulmonaire et cardiovasculaire plus sensible et en servant de corécepteur d'entrée cellulaire au SARS-CoV-2.
- Malgré le manque de preuve clinique, il y a eu débat sur la nécessité de poursuivre ou d'arrêter les IEC/ARAII chez les patients hypertendus COVID-19.
- Ces éléments ont pu semer le trouble chez les patients (sollicitant des changements dans leur traitement antihypertenseur), et une incertitude croissante des médecins. En réponse, le Conseil de l'hypertension de la Société européenne de cardiologie recommande vivement aux médecins et aux patients de poursuivre le traitement avec leurs antihypertenseurs habituels, car il n'y a aucune preuve clinique ou scientifique suggérant que le traitement IEC/ARAII devrait être interrompu en raison du COVID-19⁽¹⁵⁾. D'autres sociétés savantes suggèrent que les patients poursuivent leur schéma thérapeutique antihypertenseur habituel par les IEC ou les ARAII (*American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology*)⁽¹²⁾.
- Pour les patients les plus graves, en état de choc, la poursuite ou l'arrêt des IEC/ARAII reste à la discrétion du médecin en charge du patient en soins intensifs⁽¹¹⁾.
- La communauté scientifique devra mieux décrire le rôle du SRAA et spécifiquement de l'ACE2 dans la pathogenèse du COVID-19, tandis que les données cliniques accumulées et une étude française prospective randomisée en cours (ACORES 2) devraient permettre de déterminer s'il existe un lien entre IEC/ARAII et la morbi-mortalité du COVID-19.

REFERENCES

1. Wu C et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* Published online March 13, 2020.
2. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 ; S0140-6736(20)30566-3.
3. Li W et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426:450
4. Hoffmann M et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 March 4.
5. Walls AC et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020 Mar 6.
6. Oudit GY et al. SARS coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009 ; 39 : 618-25.
7. Clerkin KJ FJ et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 Mar 21.
8. Khan A et al. A pilot clinical trial of recombinant an angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017; 21(1): 234.

9. Patel VB et al. Role of the ACE2 /angiotensin1-7 axis of the renin- angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016 ; 118 : 1313-26.

10. Zhong J et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation* 2010; 122: 717-28.

11. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020.

12. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020.