



L'Orage des cytokines les traitements anti hypertenseurs et L'infection à COVID-19

L'UPGCS tente de faire le point !

En ces moments d'épidémie une salve d'articles et de données scientifiques sont publiées partout et dans les quatre coins du monde, toutes les grandes universités et centres d'études et de recherches tentent de répondre aux différentes questions posées.

Au sein de l'UPGCS nous voulons participer à ce débat scientifique en soulevant un aspect des plus délicat et complexe, celui de l'orage cytokine , de certains antihypertenseurs et l'infection COVID 19.

L'association entre la mortalité ou la morbidité liée au Covid-19 et l'hypertension artérielle a retenu l'attention à la lueur de plusieurs études épidémiologiques réalisées en Chine au début de l'épidémie. Aucune d'entre elles n'a procédé aux ajustements statistiques qui auraient permis d'y voir plus clair en évacuant les nombreux facteurs de confusion potentiels. La question s'est rapidement posée sur l'éventualité d'un lien entre certains antihypertenseurs et le risque précédemment évoqué.

Les traitements anti hypertenseurs et l'infection au COVID-19

Physiologie du système renine angiotensine aldosterone (Figure 1)

LE SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONÉ : désigne un système hormonal localisé dans le rein et dont le rôle est de maintenir l'homéostasie hydrosodée.

1- Le système rénine angiotensine (Figure 1) est considéré comme un système hormonal : la rénine circulante provenant des cellules juxta-glomérulaires rénales agit sur l'angiotensinogène produit par le foie pour produire de l'angiotensine I. Cette angiotensine I est convertie à son tour en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine endothéliale. L'angiotensine II est alors distribuée dans les organes via le courant sanguin et induit des réponses physiologiques. Ce système (système extrinsèque) est responsable des principales réponses physiologiques. Il existe cependant également un système tissulaire (système intrinsèque) indépendant de l'enzyme de conversion de l'angiotensine



circulante, responsable d'effets physiologiques tissulaires (effets sur les fonctions cardiaque, vasculaire et rénale).

2- L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une glycoprotéine comportant deux domaines homologues avec chacun un site catalytique. L'ECA est présente principalement sur la surface membranaire des cellules endothéliales, en particulier du lit vasculaire pulmonaire, mais peut être retrouvée dans le plasma. Il s'agit d'une enzyme non spécifique, dont les substrats principaux sont l'angiotensine I et la bradykinine.

Certains tissus contiennent des enzymes permettant la conversion d'angiotensinogène en angiotensine (protéases non rénine), directement en angiotensine II (cathepsine G, tonine), ou permettant la conversion non ACE dépendante d'angiotensine I en angiotensine II (cathepsine G, chymases). Il est en particulier mis en évidence que dans le cœur et le rein, les chymases contribuent à la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

3- Les récepteurs de l'angiotensine. Les effets de l'angiotensine II s'exercent sur des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G. Les deux sous-types de récepteurs sont les récepteurs AT1 et AT2. Ces deux récepteurs ont peu d'homologie de séquence. La plupart des effets physiologique de l'angiotensine II est médiée par la stimulation des récepteurs AT1. Le rôle fonctionnel des récepteurs AT2, considérés parfois comme des récepteurs cardioprotecteurs, est moindre, consistant en un effet antiproliférant, proapoptotique, vasodilatateur et antihypertenseur.

4- Effets physiologiques

L'effet principal du système rénine-angiotensine est d'assurer la régulation à court et long terme de la pression artérielle. L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur très puissant. De plus, elle est responsable d'une hypertrophie vasculaire et cardiaque, et d'une augmentation de la synthèse et du dépôt de collagène.

Les mécanismes responsables de l'augmentation des résistances artérielles périphériques induite par l'angiotensine II sont :

- a. Une vasoconstriction directe, générale, mais plus puissante au niveau rénal
- b. Une augmentation de la neurotransmission adrénergique.
- c. Une augmentation des décharges sympathiques liée à un effet direct sur le système nerveux central
- d. Une libération d'adrénaline par la médullosurrénale.

L'angiotensine II a pour effet rénal de diminuer l'excrétion urinaire de Na⁺ et d'augmenter l'excrétion urinaire de K⁺. Les mécanismes responsables de la modification des fonctions rénales par l'angiotensine

5- Les médicaments du système Rénine Angiotensine classés en trois catégories, on en citera que deux qui nous intéressent ici :

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). dont deux actions :

- 1- Ils inhibent la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Leur effet est donc d'inhiber les effets liés à la synthèse d'angiotensine II.
- 2- Ils augmentent les concentrations de bradykinine

Les antagonistes des récepteurs AT₁ de l'angiotensine (ARA)

Ces médicaments sont 10 000 fois plus sélectifs pour le récepteur AT1 que le récepteur AT2

Il s'agit d'inhibiteurs compétitifs, cependant leur antagonisme est souvent insurmontable (irréversible en présence d'angiotensine II) du fait de leur lente dissociation du récepteur. Ceci est un avantage en



cas d'activation du système rénine angiotensine et permet une relative tolérance pour les oublis de dose.

Les antihypertenseurs IEC et ARA et le COVID19 :

Concernant les patients souffrant d'hypertension et de diabète sucré la revue « the Lancet » révèle que ces patients présentent un risque accru d'infection à Covid19 [1]

Il ressort dans une première étude d'observation rétrospective monocentrique portant sur 52 patients adultes gravement atteints de pneumonie SRAS-CoV-2 et admis en unité de soins intensifs de l'hôpital Wuhan Jin Yin-tan (Wuhan, Chine) entre fin Décembre 2019 et le 26 janvier 2020, que les comorbidités les plus distinctives des 32 non-survivants étaient des pathologies cérébro-vasculaires (22%) et un diabète (22%)[2]

Une 2ème étude incluant 1099 malades a confirmé 173 cas graves avec des comorbidités d'hypertension (23,7%), de diabète sucré (16,2%), de maladies coronariennes (5,8%) et des pathologies cérébro-vasculaires (3%). [3]

Une troisième étude portant sur 140 patients indique que 30% des malades souffraient d'hypertension et 12% de diabète. [4]

La conclusion qui ressort de toutes ces études est que l'utilisation de thérapeutiques à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est la plus fréquemment retrouvée. Cependant il est important de noter que les conséquences de ces traitements n'ont pas été évaluées, notamment par d'étude épidémiologique pouvant confirmer ou infirmer des effets délétères.

Nous rappelons tout de même que les coronavirus pathogènes humains se lient à leurs cellules cibles via les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est exprimée par les cellules épithéliales du poumon, de l'intestin, du rein, et les vaisseaux sanguins. [5]

L'expression de l'ACE2 est considérablement augmentée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou 2, traités avec des inhibiteurs de l'ECA et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II de type (ARA). (Figure 2)

L'hypertension est également traitée avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA, ce qui entraîne une régulation positive de l'ACE2, **laquelle peut également être augmentée par les thiazolidinediones et l'ibuprofène.**



En se référant à La base de donnée publiques des médicaments on note que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent parfois provoquer une neutropénie, une agranulocytose, une thrombopénie, une anémie, on pourra penser que l'association à une infection par le Covid19 pourrait éventuellement aggraver ses anomalies et expliquer que certains patients peuvent présenter des infections sérieuses, qui, dans quelques cas, ne répondraient pas à une antibiothérapie intensive. [7,8]

Ces données suggèrent que l'expression d'ACE2 est augmentée dans le diabète et le traitement avec cette classe thérapeutique ce qui faciliterait selon certaines études préliminaires mais non validées, l'infection par COVID-19. Il est cependant admis une hypothèse selon laquelle les patients atteints de maladies cardiaques, d'hypertension ou de diabète, traités par des médicaments augmentant l'ECA2, pourraient courir un risque plus élevé d'infection grave.

D'après une autre étude menée par des scientifiques de l'hôpital universitaire de Bâle, en Suisse, et de l'université de Thessalonique en Grèce, les personnes souffrant d'hypertension artérielle pourraient être plus à **risque de présenter des symptômes graves ou mortels en cas d'infection au virus SARS-CoV-2, en raison de l'action de leurs médicaments.**

Cette étude explique concrètement, que le virus adhérerait davantage aux cellules en les attaquant en se fixant sur une enzyme bien spécifique : l'enzyme de conversion de l'angiotensine. [9]

Sur la base d'une recherche PubMed nous n'avons trouvé aucune preuve suggérant que les inhibiteurs des canaux calciques vasodilatateurs antihypertenseurs augmentaient l'expression ou l'activité de l'ACE2, donc en cas de doute et à l'appréciation des traitants, les inhibiteurs calciques pourraient être un traitement alternatif approprié chez les malades symptomatiques au COVID-19.

La Société Française de pharmacologie et de Thérapeutique a émis un avis sur l'état actuel des connaissances entre système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en particulier l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), puis entre médicaments bloqueurs du SRAA et COVID-19. [6]

Ces préoccupations théoriques entre ACE2, médicaments IEC/ARAI et le COVID-19 méritent des recherches beaucoup plus détaillées et dédiées. L'ACE2 pourrait être une porte d'entrée du COVID-19 et nous pouvons donc légitimement nous poser la question de cibler pharmacologiquement ACE2 (diminuer son expression tissulaire, en particulier pulmonaire ?) dans l'optique d'une prévention des infections à COVID-19 ou d'une diminution de la sévérité en cas d'infection déjà contractée.

Une suggestion provisoire basée sur les thérapeutique, qui serait probablement résistante aux nouvelles mutations des coronavirus, consiste à utiliser les inhibiteurs disponibles du récepteur 1 de l'angiotensine (AT1R), tels que le losartan, pour réduire l'agressivité et la mortalité dues aux infections par le virus du SRAS-CoV-2. Cette idée est basée sur des observations que l'enzyme de conversion de



l'angiotensine 2 (ACE2) qui sert probablement de site de liaison pour le SRAS-CoV-2, similaire à la souche SARS-CoV impliquée dans l'épidémie du SRAS en 2002-2003. Ce commentaire développe l'idée de considérer les bloqueurs des récepteurs AT1R comme traitement provisoire des infections à SRAS-CoV-2, et propose une recherche en ce sens .

A l'inverse, une fois l'infection contractée, favoriser la voie angiotensine ACE2/MasR par rapport à la voie angiotensine II/ACE/AT1R/aldostérone par une activation d'ACE2 et/ou une inhibition des effets de l'angiotensine II, pourrait représenter une cible pharmacologique et thérapeutique potentielle. Toutes ces questions sont actuellement non résolues et sont étudiées scrupuleusement dans des essais cliniques en cours. Au fur et à mesure de l'évolution des recherches et des développements liés à cette question, des mises à jour de ces recommandations seront effectuées.

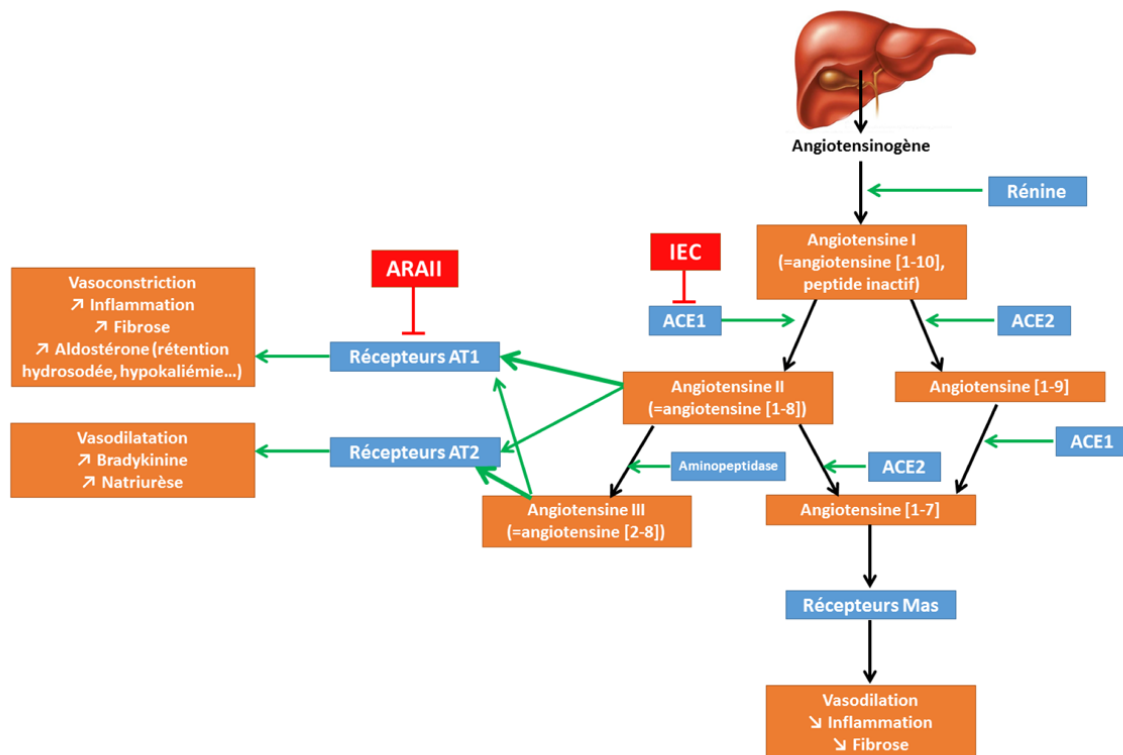


Figure 1-Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique.

ACE1, enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ARaII, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.



Figure 2

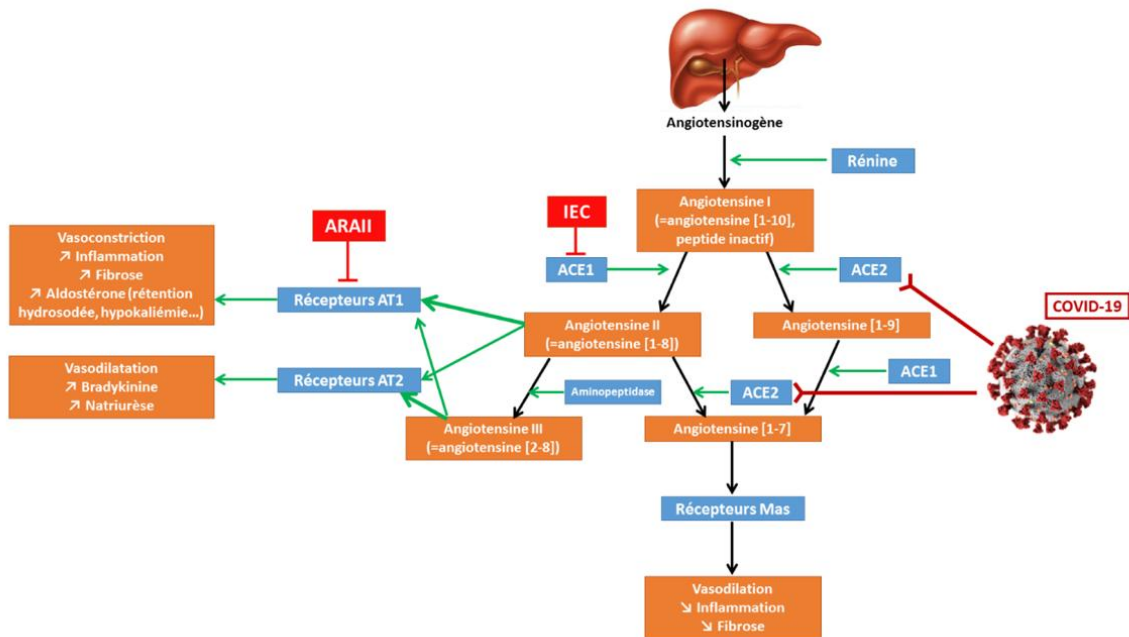


Figure 2- Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19.

ACE1, enzyme de conversion de l'angiotensine 1 ; ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ARAlI, antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Orage des cytokines et Syndrome inflammatoire

L'une des particularités du Covid-19, est dans une proportion notable de cas le déclenchement d'un « orage de cytokines » (on parle aussi de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire), c'est-à-dire la libération massive de ces molécules impliquées dans l'activation et le contrôle de l'immunité. Il s'agit en quelque sorte d'une hyper-inflammation qui peut être fatale. La biologie des cytokines explique également, du moins en partie, le fait que nous ne sommes pas tous égaux face aux infections : pour certains, le Covid-19 est bénin, pour d'autres, il prend des formes sévères.



Beaucoup de patients meurent plus d'une réponse immunitaire et inflammatoire incontrôlée que du virus lui-même.

Dans le cas de l'infection par COVID-19, ce phénomène inflammatoire pourrait être à l'origine de la plupart des décès en soins intensifs. Chez eux, l'emballement des cytokines entraîne un syndrome de détresse respiratoire et la défaillance de plusieurs organes. Ce phénomène a déjà été observé pendant la pandémie de grippe de 1918 et plus récemment lors d'infections par le virus H5N1 de la grippe aviaire. Dans ces deux cas, les cytokines ont concerné les plus jeunes. La dégradation de leur état de santé a découlé d'une réaction immunitaire excessive à l'infection.

Physiopathologie :

Les cytokines sont une famille de petites protéines sécrétées par les cellules et qui servent à la fois à la signalisation cellulaire et la communication entre cellules. Elles contrôlent la prolifération et la différenciation de nos cellules, mais aussi les réponses immunitaires et inflammatoires.

Le système immunitaire doit être capable de s'activer face à des antigènes étrangers, mais doit tolérer les antigènes du soi, c'est-à-dire les antigènes naturellement présents dans l'organisme. Lorsqu'un antigène est présenté dans un contexte naturel – non agressif –, il n'active pas les cellules immunitaires qui le reconnaissent, mais, au contraire, les désensibilise, les plaçant dans un état de somnolence, d'«anergie». Deux cytokines favorisent cette inactivation : le TGF bêta et l'interleukine 10. Selon les proportions respectives, sur le site de présentation de l'antigène, des cytokines stimulant les mécanismes immunitaires et favorisant l'inflammation ou, au contraire, des cytokines de la tolérance, le système immunitaire est activé ou mis au repos.

Ainsi, notre organisme tolère les bactéries du tractus digestif, ignorées par le système immunitaire. Klaus Rajewski et Werner Müller, de l'Université de Cologne, ont montré que, chez des souris dont le gène de l'interleukine 10 a été inactivé, une inflammation du tube digestif se développe rapidement. L'absence du facteur de tolérance déclenche une inflammation chronique face aux bactéries du tube digestif ; bien qu'elles ne soient pas pathogènes, le système immunitaire les reconnaît comme étrangères. De même, des souris dont le gène du TGF bêta a été inactivé *in utero* meurent peu après la naissance d'une inflammation diffuse, notamment cardio-pulmonaire.

Outre les mécanismes de rétroaction qui contrôlent l'efficacité des réactions inflammatoires et les cytokines de la tolérance, un troisième mécanisme module les réactions immunitaires, les orientant vers des réactions de défense ou des réactions de type allergique. Dès l'étape de présentation des antigènes de l'agent pathogène, trois cytokines sont produites par les cellules présentatrices d'antigènes, l'interféron alpha, l'interleukine 12 et l'interleukine 18 (voir la figure 3). Les cellules présentatrices d'antigènes stimulent les lymphocytes T, et leur ordonnent de devenir des lymphocytes T auxiliaires de type 1, les lymphocytes *Th1*, producteurs d'interféron gamma. Les lymphocytes *Th1* sont au cœur des réactions déclenchées par les virus, notamment. Les lymphocytes peuvent également devenir des lymphocytes *Th2*, qui, eux, produisent de l'interleukine 4, laquelle stimule la production des anticorps, et de l'interleukine 5, activant les polynucléaires éosinophiles. Les lymphocytes *Th2* sont indispensables aux réactions de défense contre les parasites et participent aux réactions allergiques.



Comment le système immunitaire choisit-il entre les lymphocytes *Th1*, la voie des défenses contre les virus et contre les bactéries, ou les lymphocytes *Th2*, la voie de l'allergie? Ce choix semble dépendre de la nature de l'intrus. Par exemple, certains parasites portent des antigènes capables d'orienter immédiatement la réaction lymphocytaire vers les lymphocytes *Th2*. Une fois cette réaction auxiliaire engagée dans un sens *Th1* ou *Th2*, elle s'auto-amplifie ; la production de lymphocytes *Th1* stimule la production de lymphocytes *Th1* (de même pour les lymphocytes *Th2*), tandis que ces deux populations cellulaires s'inhibent réciproquement. Ces interactions sont contrôlées par les cytokines produites par les deux populations de lymphocytes T auxiliaires : l'interféron gamma, qui inhibe la production des lymphocytes *Th2*, et l'interleukine 4, qui inhibe celle des lymphocytes *Th1*.

Dans une tempête de cytokines, celles-ci sont, soit pro-inflammatoires, soit anti-inflammatoires. L'inflammation initialement locale se propage dans tout le corps par la circulation, y compris en l'absence de réplication du virus. Elles sont associées à des œdèmes, une diminution de la pression artérielle, une hémorragie et, finalement, la défaillance d'un ou plusieurs organes.

Les lésions pulmonaires aiguës sont la conséquence classique dans l'environnement alvéolaire des poumons et la circulation systémique ; elles sont le plus souvent associées à des infections touchant les poumons ou d'autres organes. Chez l'homme, elles se caractérisent par une réponse inflammatoire avec afflux de globules blancs suivie d'un dépôt progressif de collagène dans le poumon, **qui constitue la fibrose**.

Les lésions induites par des agents pathogènes peuvent évoluer vers une forme plus grave, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

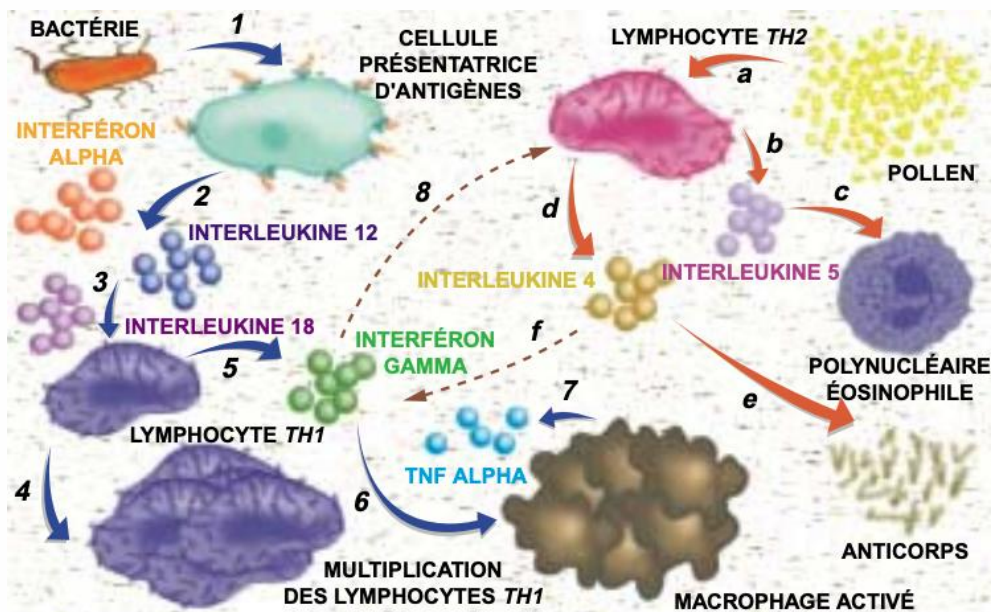


Figure 3 : Etape de présentation des antigènes de l'agent pathogène, trois cytokines sont produites par les cellules présentatrices d'antigènes, l'interféron alpha, l'interleukine 12 et l'interleukine 18

Angiotensine II, inflammation et athérosclérose : (Fig 4)



De multiples données suggèrent que le système rénine-angiotensine contribue à la pathogenèse de l'athérosclérose. L'effet athérogène du système rénine-angiotensine ne s'explique qu'en partie par l'influence de son effecteur angiotensine II sur la tension artérielle, la croissance des cellules des muscles lisses (SMC) ou l'activité antifibrinolytique. Les données démontrent la capacité de l'angiotensine à provoquer une réponse inflammatoire dans les Cellule musculaire lisse vasculaires humaines par stimulation de la production de cytokines et activation de l'énergie nucléaire facteur-kB. [10]

L'angiotensine II circulante peut interférer avec les éléments figurés du sang, en particulier avec les monocytes-macrophages. L'angiotensine II active les monocytes, mais également les polymorphonucléaires neutrophiles, via leur récepteurs AT-1 [11]. L'angiotensine II induit une dégranulation partielle des polymorphonucléaires neutrophiles, ainsi que la production d'ions superoxydes et la sécrétion de leucotriènes.

Un exemple de cet effet sur les leucocytes a été apporté par une étude menée chez des souris invalidées pour le gène de l'apolipoprotéine E (Apo E^{-/-}), donc susceptibles à l'athérosclérose: la perfusion directe d'angiotensine II n'induit qu'une augmentation très limitée de la pression artérielle, mais provoque la formation d'anévrismes de l'aorte .

Ces derniers sont associés à une disparition des cellules musculaires lisses artérielles, à une destruction de la matrice extracellulaire et à une infiltration importante de cellules inflammatoires productrices de protéases (activateurs du plasminogène, métalloprotéinases) .

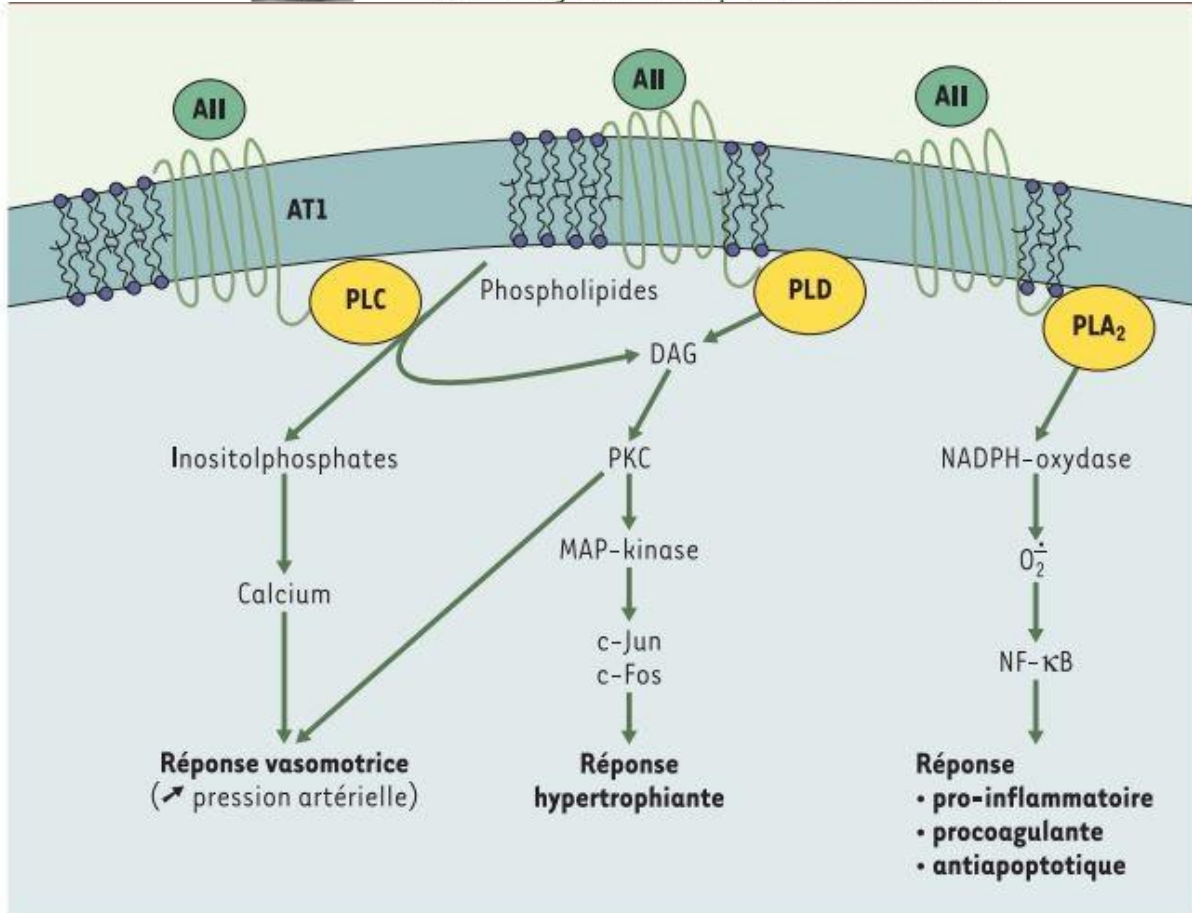


Figure 4 : Signalisation intracellulaire par l'angiotensine II. AII: angiotensine II; AT1: récepteur de type 1 de l'angiotensine II; PL: phospholipases; DAG: diacylglycérol; PK: protéine kinase; MAP-kinases: *mitogen-activated protein-kinases*; NF-κB: *nuclear factor κB*.

Un autre aspect physiopathologique vient d'être découvert grâce à une étude dernièrement publiée ayant utilisé la bioinformatique pour analyser le rôle de nouvelles protéines du coronavirus (telles que l'ORF8 et les glycoprotéines de surface). [11]

Les résultats de l'étude montrent que l'ORF8 et les glycoprotéines de surface pourraient se combiner à la porphyrine pour former un complexe. En même temps, les protéines orf1ab, ORF10 et ORF3a pourraient coordonner et attaquer l'hème sur la chaîne 1-bêta de l'hémoglobine pour dissocier le fer de la porphyrine. L'attaque entraînera donc moins d'hémoglobine pour transporter l'oxygène et le dioxyde de carbone.

Les cellules pulmonaires présentant une inflammation extrêmement intense due à l'incapacité d'échanger du dioxyde de carbone et de l'oxygène, ce qui finit par aboutir à des images pulmonaires en



verre dépoli relativement pathognomonique de l'infection Covid19. Les patients souffrant de détresse respiratoire seront aggravés.

Au fur et à mesure de l'augmentation des complexes porphyrine- virus produits dans le corps humain ils vont inhiber la voie anabolique de l'hème et provoquer une extension très large de l'infection. [12]

Traitement et Prévention :

La difficulté vient du fait qu'au cours d'une infection aiguë sévère, certains éléments de la réponse immunitaire doivent être renforcés à certains moments et supprimés à d'autres. **Au début de l'infection**, lorsqu'un virus se multiplie rapidement et que la charge infectieuse est élevée, certains traitements sont utiles, mais ils peuvent devenir néfastes **quelques heures ou quelques jours plus tard**, lorsque le système immunitaire ou les médicaments ont contenu l'infection, et qu'un orage de cytokine se développe. Par exemple, on a beaucoup parlé des effets potentiellement indésirables des anti-inflammatoires au début d'une infection, en particulier parce qu'ils peuvent freiner la prolifération des lymphocytes. Mais des anti-inflammatoires ont été utilisés avec un certain succès pour augmenter la survie d'animaux infectés.

L'association de zanamvir, un inhibiteur de la neuraminidase du virus de la grippe, de célécoxib et de méosalazine, des anti-inflammatoires inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (anti-COX2), a augmenté la survie des souris infectées par une souche hautement pathogène du virus de la grippe H5N1. De même, les glucocorticoïdes sont déconseillés en cas d'infection parce qu'ils diminuent l'immunité ; mais des doses élevées permettraient d'atténuer une réponse immunitaire préjudiciable dans des situations désespérées.

Actuellement, les médicaments utilisés pour contenir les cytokines visent à bloquer certains récepteurs à l'aide d'immunosuppresseurs prescrits en cas de maladies auto-immunes. Les premiers rapports venant de Chine évoquent des résultats favorables chez une série de patients COVID-19 gravement malades. [13]

Un quart des effets indésirables graves rapportés chez les utilisateurs d'antihypertenseurs correspondent à une association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène...) selon l'analyse des données françaises de pharmacovigilance réalisée par l'Unité Inserm 1027 de la Faculté de médecine de Toulouse. Ces effets délétères concernent en priorité les bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone, IEC, ARA II et les diurétiques. [14]

Conclusion



Après cette revue de la littérature et des récentes études sur le Covid 19 , l'utilisation du récepteur ACE2 , l'interaction avec certaines classes thérapeutiques , l'analyse du rôle de nouvelles protéines du coronavirus ; l'orage cytokine il reste encore de nombreuses questions qui a notre sens doivent être élucidées :

► **Le vrai lien entre COVID-19 et l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2**

► la recherche d'autres alternatives thérapeutiques préventives permettant de diminuer la sévérité de l'infection au Covid 19 en pensant bloquer les récepteurs ACE2

► Une fois l'infection contractée , favoriser pharmacologiquement la voie angiotensine ACE2/MasR par rapport à la voie angiotensine II/ACE/AT1R/aldostérone par une activation d'ACE2 et/ou une inhibition des effets de l'angiotensine II.

► Les personnes souffrant d'hypertension sont plus à risque ou est-ce le traitement

► les effets secondaires des IEC en l'occurrence les agranulcytoses (neutropénie thrombopénie et anémie) et leurs relation avec la sévérité de l'infection au covid19

► L'association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène...) et les IEC ET ARA2 est elle-même génératrice d'effets secondaires graves .

► Il est difficile de déterminer que l'augmentation de mortalité chez les hypertendus est liée à l'HTA, aux comorbidités associées ou aux traitements.

► Sous traitement par IEC ou Sartan, les études actuelles ne permettent aucune recommandation à ce stade. Il n'y a actuellement pas suffisamment d'évidence scientifique permettant de conclure que l'infection par Covid-19 est plus importante chez les patients sous IEC ou sartans.

► Dans une perspective plus globale peut on considérer le syndrome inflammatoire réactionnel à la pneumopathie, la chute de l'immunité, les AINS administrés conjointement aux IEC / ARA2 et les effets secondaires des Hypotenseurs comme une situation plus complexe ou s'interfèrent de nombreux facteurs et qu'il va falloir encore approcher.

En raison d'un manque de preuves solides, En l'état actuel, et selon les recommandations du Comité Français de lutte contre l'hypertension et la Société Européenne de cardiologie les patients hypertendus sous sartan (ARA2) ou inhibiteur d'enzyme de conversion (IEC) présentant une infection par Covid-19 ou à risque d'infection, doivent garder le même traitement et donc ni l'arrêter, ni le modifier sans avis médical éclairé. A notre sens cette ligne de conduite nous paraît sage mais n'est il pas possible de confirmer voir de proposer d'autres alternatives plus objectives.

Par conséquent, une des approches la plus rapide consiste à analyser les dossiers cliniques des patients et à appliquer les technologies de datamining pour déterminer si les patients sous antagonistes AT1R avant leur diagnostic ont eu de meilleurs résultats et une meilleure évolution.



Notre travail actuel relatant un certain nombre de faits et de données scientifiques, peut-être serait-il judicieux de tenter d'établir un lien de causes à effets entre les antihypertenseurs (IEC et ARA II), les AINS, le syndrome inflammatoire ainsi que l'atteinte de l'hémoglobine et l'oxydation par le fer des poumons et une pathologie virale. Si certains faits semblent évidents, le manque d'études ne permet pas validation.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)
- [2] [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext)
.Yang X- Yu Y-Xu J et al. *Lancet Respir Med.* 2020;(publié en ligne le 24 février)
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- [3] Guan W - Ni Z - Hu Y - et al. Caractéristiques cliniques de la maladie à coronavirus 2019 en Chine. *N Engl J Med.* 2020;(publié en ligne le 28 février) DOI: [10.1056 / NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
- [4] Zhang JJ - Dong X - Cao YY - et al. publié en ligne le 19 février 2020) DOI: [10.1111 / all.14238](https://doi.org/10.1111/all.14238)
- [5] Wan Y - Shang J - Graham R - Baric RS - Li F Reconnaissance des récepteurs par un nouveau coronavirus de Wuhan: une analyse basée sur des études structurales d'une durée de dix ans sur le SRAS. *J Virologie.* 2020;(publié en ligne le 29 janvier) DOI: [10.1128 / JVI.00127-20](https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20)
- [6] <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/ace2,-iecaraii-et-infections-a-covid-19>
- [7] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63638906&typedoc=R>
- [8] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antihypertenseurs-agissant-sur-le-systeme-renine-angiotensine-rappels-des-precautions-d-emploi-et-des-regles-de-bon-usage-Point-d-information>
- [9] Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lei Fang, George Karakioulakis, *Michael Roth michael.roth@usb.ch
Published Online March 11, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- [10] Angiotensin Induces Inflammatory Activation of Human Vascular Smooth Muscle Cells
Roger Kranzhöfer, Joachim Schmidt, Carolein A.H. Pfeiffer, Siegfried Hagl, Peter Libby, Wolfgang Kübler
- [11] Système rénineangiotensine et remodelage vasculaire Jean-Baptiste Miche
MEDECINE/SCIENCES2004 ; 20 :409-13 Inserm U.460, CHU Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. jbmichel@bichat.inserm.fr



[12] COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human HemeMetabolism Wenzhong Liu 1,2,* , Hualan Li¹School of Computer Science and Engineering, Sichuan University of Science & Engineering,Zigong, 643002, China;²School of Life Science and Food Engineering, Yibin University, Yibin,644000, China; *Correspondence: liuwz@suse.edu.cn

[13] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/cytokines-et-anti-cytokines-les-points-essentiels>

[14] <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/association-ains-et-antihypertenseurs-surveiller-de-pres>

RUBRIQUES : ALLEZ PLUS LOIN

® Pour vérifier si un médicament pourrait présenter un risque potentiel d'aggraver vos symptômes, renseignez-le dans la barre de recherche ici <https://www.covid19-medicaments.com/> (Les IEC – ARA2 ne font pas partie des médicaments à considérer, des études semblent en cours).

® *The conversation : Essais cliniques : on peut concilier éthique, qualité et urgence même en temps de crise sanitaire :*

<https://theconversation.com/essais-cliniques-on-peut-concilier-ethique-qualite-et-urgence-meme-en-temps-de-crise-sanitaire-135461>

® *Poumons et médicaments : aspects utiles pour le praticien :*

<https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-23/30474>

® *Protocoles en cours actuellement :*

[-http://metaevidence.org/viewPathology2.aspx?exposition=508](http://metaevidence.org/viewPathology2.aspx?exposition=508)

[-https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(20\)30046-3/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(20)30046-3/fulltext)

® Pour ceux qui veulent comprendre le syndrome inflammatoire et de son emballement, voir le document de l'INSERM :

Ketty Schwartz Inflammation et maladies : clés de compréhension 2011-2012

® Article du monde qui évoque la responsabilité de cet emballement dans les troubles neurologiques consécutifs au Covid19 :

<https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/04/07/covid-19-les-symptomes-peuvent-etre-neurologiques/>