

Thérapies



Société Française de
Pharmacologie et de Thérapeutique

<https://sfpt-fr.org/covid19>

ACE2, IEC/ARAI et infections à COVID-19

Le 22 mars 2020

Introduction

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires semblent présenter un risque accru de développer une forme plus sévère en cas d'infection à coronavirus 2019 (COVID-19) [1,2]. Bien que les manifestations cliniques de COVID-19 soient dominées par des symptômes respiratoires, certains patients peuvent également présenter des complications cardiovasculaires [1]. L'objectif de cette synthèse est de faire le point sur l'état actuel des connaissances entre système-rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en particulier l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), et COVID-19 et entre médicaments bloqueurs du SRAA et COVID-19.

ACE2 et COVID-19

L'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) est une protéine (carboxypeptidase) homologue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (appelée historiquement ACE, qu'on devrait maintenant renommer ACE1) décrit pour la première fois en 2000 [3,4]. L'ACE2 régule négativement le système rénine-angiotensine et agit comme une protéine de clairance de l'angiotensine II (aussi appelée angiotensine [1-8], peptide actif, avec effet vasoconstricteur, pro-fibrosant, pro-inflammatoire et stimulant la sécrétion d'aldostérone *via*

une fixation sur le récepteur AT1) en la convertissant en angiotensine [1-7] qui est un peptide actif mais ayant des propriétés opposées à celles de l'angiotensine II.

En effet, plusieurs travaux expérimentaux sur l'animal ont montré que l'angiotensine[1-7], via la fixation sur son récepteur Mas, entrainerait une vasodilatation et posséderait des propriétés anti-fibrosante et anti-inflammatoire [5] (Fig. 1.). La clairance de l'angiotensine II est également assurée par une aminopeptidase qui convertit l'angiotensine II en angiotensine III qui est à l'origine d'une vasodilatation, d'une augmentation de la natriurèse et de la bradykinine via une fixation préférentielle sur les récepteurs AT2 en lien avec une affinité 30 fois plus élevée pour les récepteurs AT2 en comparaison aux récepteurs AT1 [6,7]. L'ACE2 convertit également l'angiotensine I (appelée également angiotensine [1-10]) en angiotensine [1-9] dont le rôle est inconnu et qui sera elle-même convertie en angiotensine [1-7] par l'ACE1. Le SRAA peut ainsi être divisé en un système « activateur » représenté par la voie classique et historique angiotensine II/ACE1/AT1R/aldostérone et par un système « inhibiteur » représenté par la voie angiotensine [1-7]/ACE2/MasR, cette dernière voie étant en mesure à la fois de dégrader l'angiotensine II et à la fois de s'opposer à ses effets. La voie angiotensine [1-7]/ACE2/MasR, contrairement à la voie angiotensine II/ACE1/AT1R/aldostérone, n'a été que peu explorée d'un point de vue pharmacologique mais quelques études animales ont montré des effets bénéfiques sur le système cardiovasculaire lors d'une activation de cette voie, potentiellement via une augmentation du GMPc [7–11]. Il faut également noter qu'ACE2 a été décrit comme interagissant avec le récepteur à l'angiotensine de type 1 (AT1R, cible des antagonistes du récepteurs à l'angiotensine II [ARAI]) et que les ARAII, en s'opposant aux effets de l'angiotensine II médiés par les récepteurs AT1 entraînant ainsi une stimulation de la synthèse d'angiotensine II, seraient capables d'induire en réponse à cette augmentation d'angiotensine II une augmentation de l'expression d'ACE2 [12]. ACE2 semble être exprimée par les cellules de divers organes incluant, entre autres, le cœur, les reins, les vaisseaux, le tractus digestif, les testicules, la sphère ORL et les poumons [13–17].

Pour qu'un coronavirus puisse entrer dans une cellule et l'infecter, il faut que celui-ci (par l'intermédiaire de ses protéines de spicule) reconnaisse un récepteur (protéines, lipides, carbohydrates) présent au niveau de la cellule [18]. L'ACE2 semblent être la porte d'entrée du COVID-19 dans l'organisme humain et agirait donc comme récepteur au COVID-19 [13,19] (Fig. 2.). Certaines études animales ont retrouvé une corrélation positive entre le niveau d'expression d'ACE2 et le risque de déclarer une infection à COVID-19 [20]. Ainsi, du fait

de la fixation du COVID-19 sur ACE2, le virus entraînerait une diminution de l'activité d'ACE2, cette baisse d'activité ayant été rapportée comme facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le COVID-19, en particulier pulmonaires [21]. Une étude animale a observé une diminution des taux d'ACE2 dans des poumons de souris après administration du SARS-coronavirus, concomitante d'une aggravation des fonctions respiratoires de celles-ci [13]. L'administration d'ARAII (en l'occurrence ici losartan) améliorait les fonctions respiratoires de ces souris, potentiellement en rétablissant un niveau normal d'ACE2. Ainsi, le niveau d'expression d'ACE2 pourrait jouer un rôle dans le risque de déclarer une infection à COVID-19 et le risque de développer une forme plus sévère de la maladie. De même, dans une étude rétrospective récente incluant 175 patients chinois infectés par le COVID-19 et nécessitant une hospitalisation, les auteurs ont observés que 62 % des patients présentaient une hypokaliémie. Les auteurs expliquent cette hypokaliémie par une modification de la voie de clairance de l'angiotensine II avec un déplacement de la balance ACE1/ACE2 (diminution de l'activité ACE2 causée par la COVID-19), en faveur de l'ACE1 favorisant ainsi la synthèse d'aldostérone et la survenue d'une hypokaliémie [22] (Fig. 2.).

Au total, il est clair qu'ACE2 et en particulier le niveau d'expression d'ACE2 semble jouer un rôle primordial dans l'infection à COVID-19. Cependant, son rôle exact semble complexe avec potentiellement un rôle délétère lors de la phase de contamination virale puisque servant de récepteur au COVID-19 (et niveau de sévérité corrélé au niveau d'expression d'ACE2 ?) et à la fois un rôle bénéfique lors de la phase de lésions tissulaires inflammatoires causées par le COVID-19 [23]. Beaucoup de questions restent donc sans réponse actuellement. À notre connaissance, il n'existe pas d'activateur ou d'inhibiteur pharmacologique d'ACE2 utilisable chez l'Homme à ce jour. Certaines équipes ont proposé l'administration d'ACE2 sans que l'on puisse en tirer des résultats définitifs à ce jour [24].

IEC-ARAII et COVID-19

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, appelés couramment IEC, dont l'action pharmacologique principale est une inhibition de l'ACE1 (Fig. 1, une éventuelle action également sur l'ACE2 n'a jamais été décrite à ce jour et actuellement les IEC sont donc considérés comme n'ayant aucun effet pharmacologique sur ACE2 [25]) permettant un blocage de la synthèse d'angiotensine II. Les IEC, comme les ARAII, sont prescrits très couramment dans le traitement de fond de certaines maladies cardiovasculaires chroniques incluant l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et la néphropathie diabétique. Des

modèles animaux non infectés par le COVID-19 se sont intéressés à l'impact des traitements par IEC ou par ARAII sur le niveau d'expression d'ACE2 et ont retrouvé une augmentation de l'expression tissulaire de l'ACE2, en particulier au niveau cardiaque [8,15,26]. Ces données retrouvées chez l'animal non pas actuellement étaient confirmées chez l'Homme sain (non infecté par le COVID-19) [27,28]. Certaines équipes suggèrent que l'augmentation des niveaux d'expression d'angiotensine II seraient à l'origine d'une réponse « compensatrice » à l'origine d'une augmentation du niveau d'expression d'ACE2 et que par conséquent, chez l'Homme, seuls les ARAII pourraient induire cette élévation d'ACE2 (les IEC ne seraient pas associés à une élévation du niveau d'expression d'ACE2 du fait de l'inhibition de la synthèse d'angiotensine II) [12]. De même, les ARAII, en bloquant les récepteurs AT1 pourraient également favoriser la clairance de l'angiotensine II en angiotensine III et ainsi favoriser les effets bénéfiques en lien avec l'activation des récepteurs AT2 (Fig. 2). Il faut par ailleurs souligner que les maladies cardiovasculaires elles-mêmes, en particulier l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle et le diabète, sont également associées à une augmentation de l'expression d'ACE2 dans des modèles animaux non infectés par le COVID-19 et ce indépendamment d'une prise d'IEC/ARAI [2,29,30] et que la situation clinique (infection non encore contractée/infection déjà contractée, patients sans/avec antécédents cardiovasculaires, patients avec antécédents cardiovasculaires et infection à COVID-19). À ce jour, l'impact (bénéfique/délétère) des IEC/ARAI sur l'infection à COVID-19 chez l'Homme reste donc inconnu. Certains auteurs suggèrent que les ARAII, et non pas les IEC, pourraient même avoir des effets bénéfiques chez les patients déjà infectés par le COVID-19 [31] ; ainsi, deux essais cliniques testant l'administration de losartan (ARAI) chez les patients infectés par le COVID-19, nécessitant ou non une hospitalisation, devraient démarrer prochainement (NCT04312009 et NCT04311177).

Ainsi, de nombreuses sociétés savantes, dont la société française d'hypertension artérielle et la société européenne de cardiologie (voir <http://www.sfhta.eu/?p=6670>), recommandent de ne pas arrêter ces traitements de fond dans le cadre d'un éventuel effet « préventif » sur l'infection à COVID-19, ce d'autant plus qu'un déséquilibre de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque pourrait être délétère.

Une question délicate qui reste encore moins tranchée est celle de la conduite à adopter concernant les IEC/ARAI pris de façon chronique en cas d'infection, a fortiori sévère, à COVID-19. Des décisions au cas par cas individualisées semblent être de rigueur, en

considérant les éléments suivants : présentation et gravité clinique (défaillance hémodynamique, respiratoire, rénale ; chiffres tensionnels...) et l'indication des IEC ou des ARAII (hypertension artérielle non compliquée, insuffisance cardiaque à FEVG altérée...). Il faut également garder à l'esprit que les effets des IEC/ARAII en cas d'infection à COVID-19 sont inconnus à ce jour et qu'il est possible que les IEC et ARAII n'aient pas des effets similaires. Ces recommandations pourraient être amenées à évoluer rapidement, au vu des résultats à venir concernant les essais cliniques en cours ou à venir, en particulier ceux impliquant les ARAII.

À noter que la prise d'autres médicaments antihypertenseurs ou à visée cardiovasculaire comme les dihydropyridines [32–34], l'association sacubitril-valsartan [35], les diurétiques thiazidiques [36] ou les antagonistes du récepteur aux minéralocorticoïdes [37–39] ont été associées à une modulation de l'expression tissulaire d'ACE2 au cours d'études animales. Concernant les bêtabloquants, nous avons retrouvé une seule étude animale ne montrant pas d'impact de l'aténolol sur l'expression tissulaire (aorte) d'ACE2 [40]. Nous n'avons trouvé aucune publication ayant étudié l'impact des diurétiques de l'anse sur l'expression tissulaire d'ACE2 mais physiopathologiquement cela est envisageable.

Conclusion et perspectives

Ces préoccupations théoriques entre ACE2, médicaments IEC/ARAII et le COVID-19 méritent des recherches beaucoup plus détaillées et dédiées. Il semble maintenant admis qu'ACE2 est la porte d'entrée du COVI-19 et on peut donc légitimement se 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. A l'inverse, une fois l'infection contractée, favoriser la voie angiotensine [1-7]/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

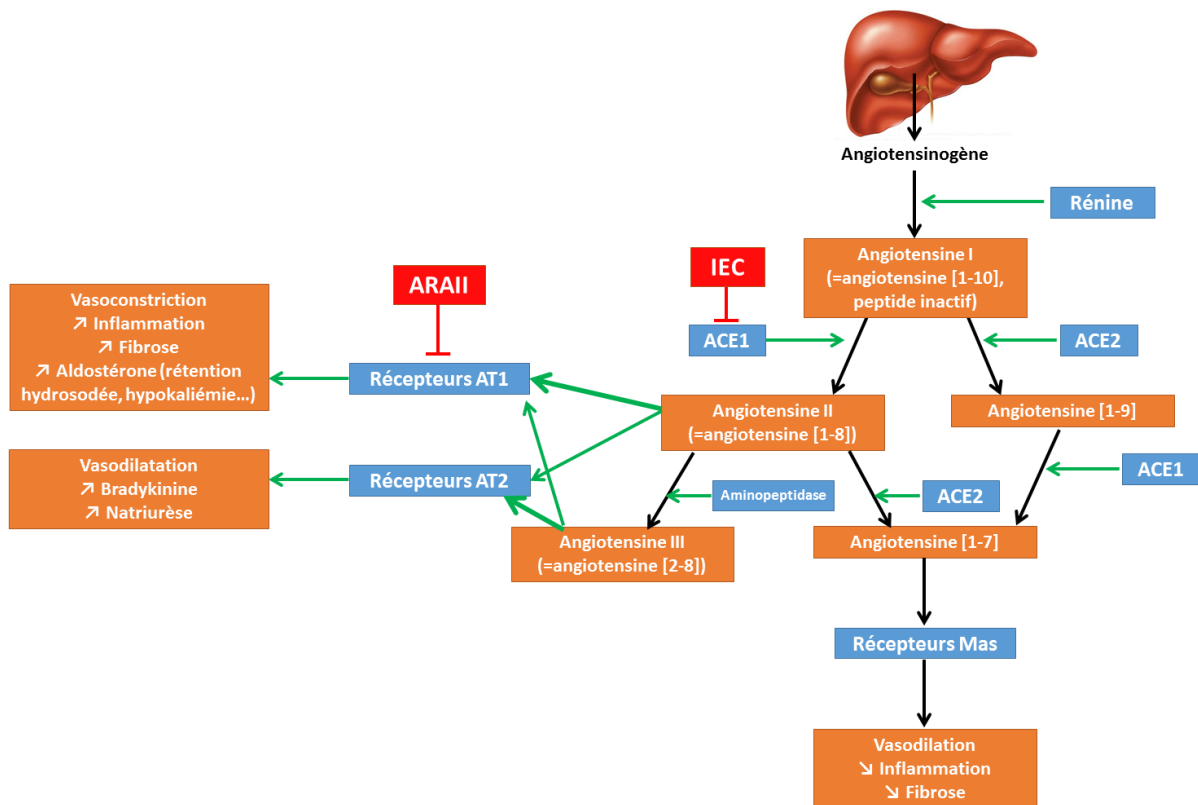


Figure 1-Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en situation physiologique.

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

Figure 2

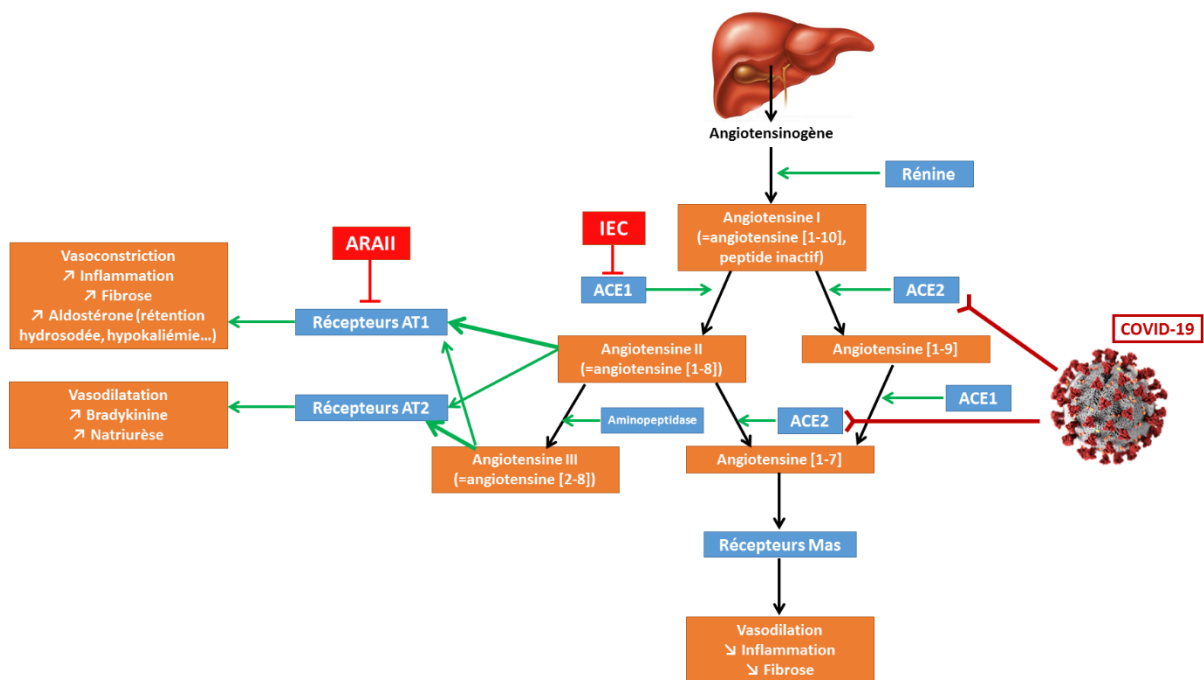


Figure 2- Vue générale du système rénine-angiotensine-aldostérone en cas d'infection par le COVID-19.

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

Références

- [1] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl* 11 mars 2020; pii: S0140-6736(20)30566-3.
- [2] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8.
- [3] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1-9.
- [4] Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238-43.
- [5] Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Sci Rep* 2020;10(1):4225.
- [6] Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PML, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic Stimuli [corrected]. *Pharmacol Rev* 2015;67(4):754-819.
- [7] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98(1):505-53.
- [8] Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48(4):572-8.
- [9] Malek V, Sharma N, Gaikwad AB. Simultaneous inhibition of neprilysin and activation of ACE2 prevented diabetic cardiomyopathy. *Pharmacol Rep PR* 2019;71(5):958-67.
- [10] Coutinho DCO, Monnerat-Cahli G, Ferreira AJ, Medei E. Activation of angiotensin-converting enzyme 2 improves cardiac electrical changes in ventricular repolarization in streptozotocin-induced hyperglycaemic rats. *EP Eur* 2014;16(11):1689-96.
- [11] Buglioni A, Burnett JC. New pharmacological strategies to increase cGMP. *Annu Rev Med* 2016;67(1):229-43.
- [12] Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 2014;64(6):1368-75.

- [13] 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.
- [14] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417(6891):822-8.
- [15] 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* 2005;111(20):2605-10.
- [16] Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436(7047):112-6.
- [17] 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. *Int J Oral Sci* 2020;12(1):8.
- [18] Kuhn JH, Li W, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2: a functional receptor for SARS coronavirus. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(21):2738-43.
- [19] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 4 mars 2020.
- [20] Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, 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(4):1216-21.
- [21] Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(3):271-6.
- [22] Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020;2020.02.27.20028530.
- [23] 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* 2020;2020;10.1007/s00134-020-05985-9.
- [24] Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci Lond Engl* 2020;134(5):543-5.
- [25] Warner FJ, Smith AI, Hooper NM, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. *Cell Mol Life Sci* 2004;61(21):2704-13.
- [26] 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* 2004;43(5):970-6.

- [27] Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PloS One* 2018;13(6):e0198144.
- [28] Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace* 2017;19(8):1280–7.
- [29] Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med* 2004;2:19.
- [30] Anguiano L, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Circulating ACE2 in cardiovascular and kidney diseases. *Curr Med Chem* 2017;24(30):3231-41.
- [31] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;10.1002/ddr.21656.
- [32] Bai S, Huang ZG, Chen L, Wang JT, Ding BP. Effects of felodipine combined with puerarin on ACE2-Ang (1-7)-Mas axis in renovascular hypertensive rat. *Regul Pept* 2013;184:54-61.
- [33] Iizuka K, Kusunoki A, Machida T, Hirafuji M. Angiotensin II reduces membranous angiotensin-converting enzyme 2 in pressurized human aortic endothelial cells. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2009;10(4):210-5.
- [34] Takai S, Jin D, Aritomi S, Niinuma K, Miyazaki M. Powerful vascular protection by combining cilnidipine with valsartan in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2013;36(4):342–8.
- [35] Zhao Y, Ma R, Yu X, Li N, Zhao X, Yu J. AHU377+valsartan (LCZ696) modulates renin-angiotensin system (RAS) in the cardiac of female spontaneously hypertensive rats compared with valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2019;24(5):450-9.
- [36] Jessup JA, Brosnihan KB, Gallagher PE, Chappell MC, Ferrario CM. Differential effect of low dose thiazides on the Renin Angiotensin system in genetically hypertensive and normotensive rats. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(2):106-15.
- [37] Dong D, Fan TT, Ji YS, Yu JY, Wu S, Zhang L. Spironolactone alleviates diabetic nephropathy through promoting autophagy in podocytes. *Int Urol Nephrol* 2019;51(4):755-64.
- [38] Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005;97(9):946-53.
- [39] Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, Abe K, Sumida H, Sugiyama S, et al. Aldosterone, but not angiotensin II, reduces angiotensin converting enzyme 2 gene expression levels in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ J* 2008;72(8):1346-50.

[40] Igase M, Strawn WB, Gallagher PE, Geary RL, Ferrario CM. Angiotensin II AT1 receptors regulate ACE2 and angiotensin-(1-7) expression in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(3):H1013-1019.