

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Bloqueurs du système rénine-angiotensine et SARS-CoV-2

RÉSUMÉ : L'ACE2 est une enzyme de clairance de l'angiotensine 2 qui clive cette dernière en un peptide (Ang 1-7) dont les effets sont inverses à ceux de l'angiotensine 2. Elle est surexprimée dans toutes les situations de risque cardiovasculaire élevé : maladies coronaires, insuffisance cardiaque, hypertension, diabète.

Le virus SARS-CoV-2 se lie à l'ACE2 pour pénétrer dans les cellules qu'il infecte. L'abondance de l'ACE2 chez les malades à risque cardiovasculaire élevé est probablement un facteur de risque d'infection virale. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'ont semble-t-il pas d'effet sur l'ACE2 alors que les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine augmentent l'activité de l'ACE2. Enfin, les premiers grands essais cliniques publiés montrent clairement que les traitements chroniques par des bloqueurs du SRA n'ont pas d'effet sur l'incidence et la gravité de l'infection virale. Ces traitements ne doivent pas être interrompus.



B. LÉVY

au nom de la Société Française d'Hypertension Artérielle, Inserm U970 (PARCC) et Hôpital Lariboisière, PARIS.



Le vecteur de la pandémie de COVID-19 est un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, "petit frère" du SARS-CoV-1 lui-même responsable de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) partie de Chine en 2002 qui avait fait 800 morts dans le monde. Ces deux virus partagent une même porte d'entrée dans les cellules humaines : l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 ou, plus communément, ACE2 [1]. Le remarquable travail qui a établi cette relation entre SARS-CoV-2 et ACE2, publié dans *Cell* le 16 avril 2020, a immédiatement soulevé les questions de savoir :

- si et comment les bloqueurs pharmacologiques du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRA) pouvaient modifier l'expression de l'ACE2 et influencer la susceptibilité à la maladie ou la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 ;
- si l'on devait interrompre les traitements au long cours par les bloqueurs du système rénine-angiotensine chez

les patients hypertendus ou insuffisants cardiaques ;

- si un bloqueur du SRA pouvait être utile dans le traitement de "l'orage de cytokines" qui survient dans les formes graves de COVID-10.

Les très nombreux articles publiés dans pratiquement tous les grands journaux du domaine cardiovasculaire ont abordé ces questions. Dans la plupart des cas, la biologie et les rôles de l'ACE2 sont abordés rapidement. Pour faire le point, il est nécessaire de rappeler quelques éléments. Une excellente revue sur tous les aspects biologiques normaux et pathologiques de l'ACE2 vient de paraître dans *Circulation Research* [2].

■ Comment le virus infecte un patient : implication du SRA

Le coronavirus SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme par voie aérienne, digestive ou conjonctivale. Au contact

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

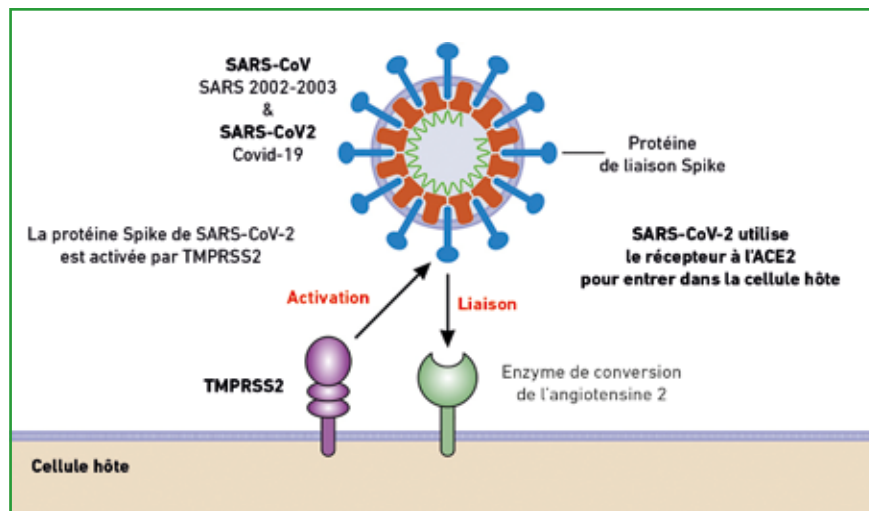


Fig. 1 : Mode d'entrée du virus dans une cellule épithéliale. D'après [3].

d'un épithélium, au niveau pulmonaire le plus souvent, il se lie aux molécules d'ACE2 transmembranaire par l'intermédiaire d'une protéine Spike (pointe) virale. Pour se lier à l'ACE2, la protéine Spike doit d'abord être activée par une protéine de la membrane cellulaire de la cellule de l'hôte : TMPRSS2. On admet sans réelle démonstration que la liaison entre le virus et l'ACE2 "consomme de l'ACE2", ce qui diminue la densité d'ACE2. Le virus, une fois dans la cellule, libère de l'ARN qui utilise la machinerie moléculaire de la cellule infectée (plus précisément son appareil de Golgi) pour se répliquer et constituer de nouveaux virus qui vont sortir de la cellule hôte et diffuser dans l'organisme (fig. 1).

Expression et fonctions enzymatiques de l'ACE2 dans les tissus

L'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2), identifiée en 2000, est une métalloprotéase dont l'homologie avec l'ACE est de 42 %. Elle est surtout exprimée dans les poumons (cellules épithéliales alvéolaires et circulation pulmonaire), le cœur (fibroblastes, cardiomyocytes, cellules endothéliales, péricytes et cellules adipeuses), les vais-

seaux sanguins (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses), les reins (cellules glomérulaires et tubulaires, podocytes), l'intestin (entérocytes), le foie (hépatocytes et cholangiocytes) et les testicules.

ACE2 active le clivage de l'Ang II pour produire de l'Ang 1-7 qui, elle-même,

active les récepteurs MAS. L'activation de MAS a des effets vasodilatateurs, antifibrosants, et anti-inflammatoires. ACE2 catalyse également, mais avec une efficacité 400 fois moindre, la formation d'Ang 1-9 à partir d'Ang I [4]. La figure 2 montre ce versant souvent méconnu du SRA et les niveaux auxquels agissent les différents bloqueurs du SRA.

ACE2 a deux fonctions parallèles dont les effets sont additifs :

- elle diminue la concentration d'angiotensine II (rôle de clairance) ;
- elle a des effets cellulaires qui s'opposent à ceux des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (rôle antagoniste).

À l'opposé de l'Ang II qui, via ses récepteurs de type 1 (AT1R), a des effets vasoconstricteurs, pro-inflammatoires, profibrosants et hypertrophiques sur les cellules cardiaques et vasculaires, ACE2 est doublement protectrice pour les organes cibles des risques cardiovasculaires en consommant l'Ang II dont la concentration locale diminue et en synthétisant de l'Ang 1-7, vasodilatateur,

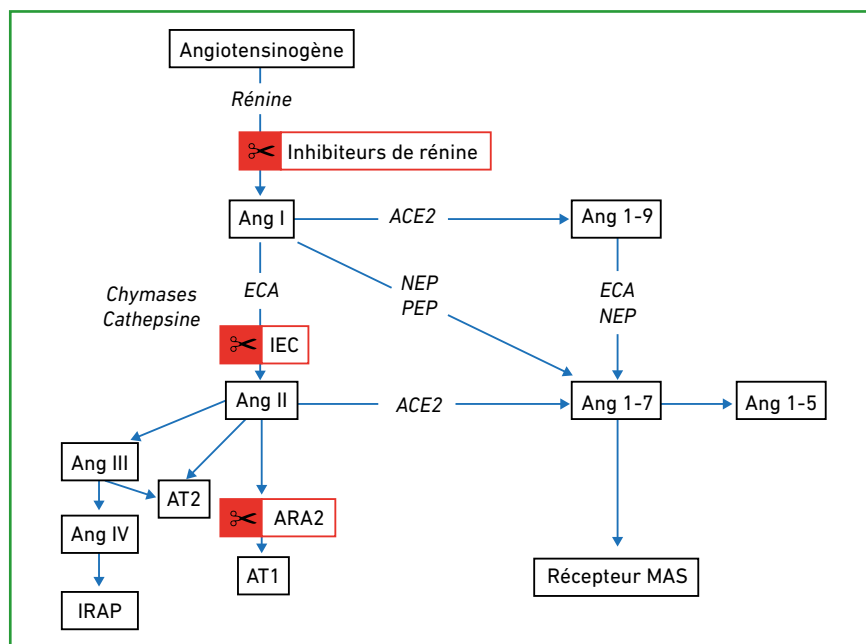


Fig. 2 : Effecteurs multiples des peptides du système rénine-angiotensine. ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; IRAP : Insulin-regulated aminopeptidase ; NEP : Neutral endopeptidase ; PEP : Prolyl endopeptidase.

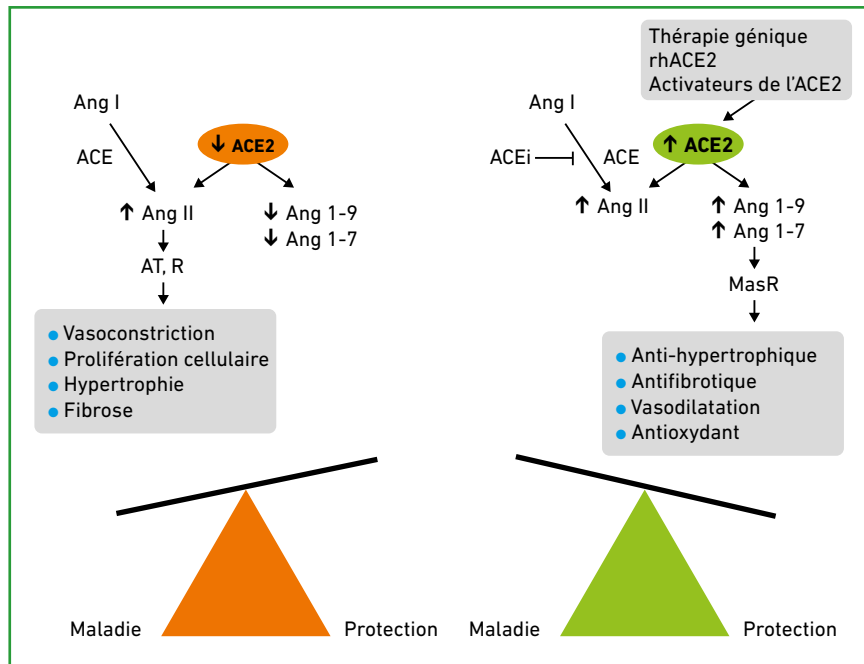


Fig. 3 : D'après [7].

antifibrosant et anti-inflammatoire *via* ses récepteurs MAS.

Chez les patients à haut risque cardiovasculaire, il existe un déséquilibre entre la voie de l'ACE et celle de l'ACE2. On a mesuré l'activité enzymatique de l'ACE2 de patients atteints de différentes pathologies cardiovasculaires [5]. Cette activité est significativement augmentée chez les patients hypertendus (+ 53 %), dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (+ 261 %) mais pas

chez les insuffisants cardiaques à fraction d'éjection préservée. Les patients diabétiques ont également une augmentation de l'activité de l'ACE2 plasmatique, d'autant plus qu'ils présentent une albuminurie [6].

On considère généralement que l'activité de l'ACE2 est augmentée dans toutes les maladies qui affectent le système cardiovasculaire, probablement par l'activation de mécanismes compensateurs s'opposant aux effets

de l'angiotensine II dont les taux sont élevés dans ces conditions. Chez ces patients, l'augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires d'Ang II entraîne une surexpression de l'ACE2 néanmoins insuffisante pour normaliser les concentrations d'Ang II et rétablir un équilibre favorable entre les deux voies.

La **figure 3** résume le déséquilibre entre la synthèse d'Ang II par ACE et celle de Ang 1-7 par ACE2 lors d'une insuffisance cardiaque (*à gauche*) et les effets bénéfiques d'un équilibre en faveur de l'ACE2 (*à droite*).

Comment les IEC et les ARA2 modifient l'expression de l'ACE2 ?

Une source majeure de la difficulté à comprendre les effets d'Ang II sur l'ACE2 tient au fait que ces effets peuvent être différents sur la transcription et sur l'activité de l'ACE2. Une excellente revue a été faite par la *task force* de l'ESH [8] : elle résume pratiquement tous les résultats expérimentaux et cliniques disponibles à ce jour.

Les taux d'ARNm et de protéine peuvent évoluer en sens inverse. Cela est illustré, chez le rat, par les résultats obtenus lors de l'administration de lisinopril et de losartan, seuls ou associés (**fig. 4**).

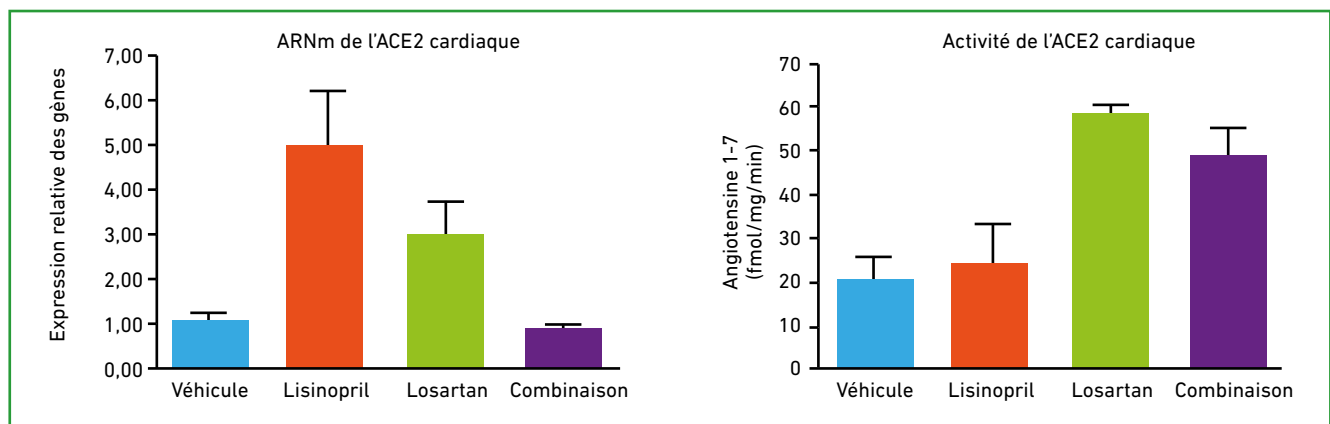


Fig. 4 : Effets d'un IEC et d'un ARA2 pendant 12 jours sur l'ARNm et l'activité de l'ACE2 dans le myocarde de rats. D'après [9].

■ Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

Les traitements par IEC et par ARA2 ont des conséquences différentes sur les composants du SRA, en particulier sur l'ACE2, soit directement, soit par rétro-contrôle. Il faut se souvenir qu'il n'y a pas d'effet biochimique direct des IEC sur l'ACE2 qui a été caractérisée, dès son identification, comme captopril-indépendante [10].

La majorité des études a été faite dans des modèles animaux qui sont très convergents en ce qui concerne les effets des ARA2 et plus variables pour les IEC. Clairement, le blocage du SRA par des ARA2 augmente la transcription, l'expression et l'activité de l'ACE2. Les résultats des effets des IEC sur ACE2 sont divergents, probablement en raison de la cinétique des effets des IEC sur les concentrations d'Ang II. L'analyse de la littérature est en faveur d'une absence d'effet des IEC sur l'ACE2. Il n'existe cependant pas de résultats publiés chez l'homme montrant l'évolution de l'expression et de l'activité de l'ACE2 lors d'un traitement par IEC.

La **figure 5** résume les deux voies du système rénine-angiotensine dépendant de l'ACE et de l'ACE2 :

– étape 1 : l'activité catalytique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

induit la formation d'angiotensine II à partir de son substrat, l'angiotensine I ;

– étape 2 : l'Ang II est clivée par ACE2 en Ang 1-7, vasodilatateur, anti-inflammatoire. Par là même, la concentration de Ang II diminue ;

– étape 3 : Ang 1-7 est clivé par ACE en Ang 1-5, peptide inactif.

Selon ce schéma, on peut déterminer les effets des bloqueurs du SRA :

– les IEC diminuent la production d'Ang II et augmentent la formation d'Ang 1-7, d'une part, par l'augmentation du niveau de Ang I et, d'autre part, par l'inhibition du métabolisme de Ang 1-7 par l'ACE. L'expression et l'activité enzymatique de l'ACE2 ne seraient pas modifiées par les IEC. Après plusieurs mois de traitement, les taux sanguins d'Ang II reviennent à leurs valeurs avant traitement ;

– le blocage des récepteurs AT1 de l'Ang II entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires d'Ang II et d'Ang I durable dans le temps, et augmente l'activité de l'ACE2.

Nous avons avancé ces conclusions dans une lettre parue dans *Nature Review Cardiology* [12] : elles ont été confirmées quelques semaines plus tard par Ferrario, l'un des rares chercheurs à avoir consa-

cré ses recherches à la biologie de l'ACE2 depuis 20 ans, dans la même revue [13]. Ce dernier conclut sa lettre de cette façon : les IEC et les ARA2 ont des effets différents sur l'ACE2 en raison de leurs effets inverses sur la concentration de Ang II.

En toute logique, les bloqueurs des récepteurs des minéralocorticoïdes augmentent l'expression de l'ACE2 chez l'animal [14] et chez le patient insuffisant cardiaque [15].

Des données préliminaires, parfois contradictoires, laissent penser qu'il est possible que l'aliskiren modifie l'expression et l'activité de l'ACE2 [16, 17].

La liste et les résultats des effets des IEC et des ARA2 sur l'expression et l'activité de l'ACE2, aussi bien expérimentaux que cliniques, sont résumés dans un tableau très complet, publié par la Task Force Review of Evidence de la Société Européenne d'Hypertension [18].

■ Comment les bloqueurs du système influent sur la COVID-19

Dès le début de l'épidémie de COVID-19, on s'est interrogé sur un risque plus élevé d'infection chez les patients dont l'expression et l'activité enzymatique de l'ACE2 sont augmentées [19]. En effet, les maladies cérébrovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies coronaires sont des facteurs majeurs de comorbidités rapportés dès le début de l'épidémie [20, 21]. Immédiatement, le lien, logique – mais pas vraiment démontré aujourd'hui – entre l'augmentation de l'ACE2 dans ces maladies et l'entrée de SARS-CoV-2 a amené la question de savoir si les traitements chroniques par des bloqueurs du système rénine-angiotensine augmentaient le risque et/ou la gravité de la maladie COVID-19.

L'hypothèse admise est que SARS-CoV-2 non seulement utilise l'ACE2 pour entrer dans les cellules mais aussi diminue les

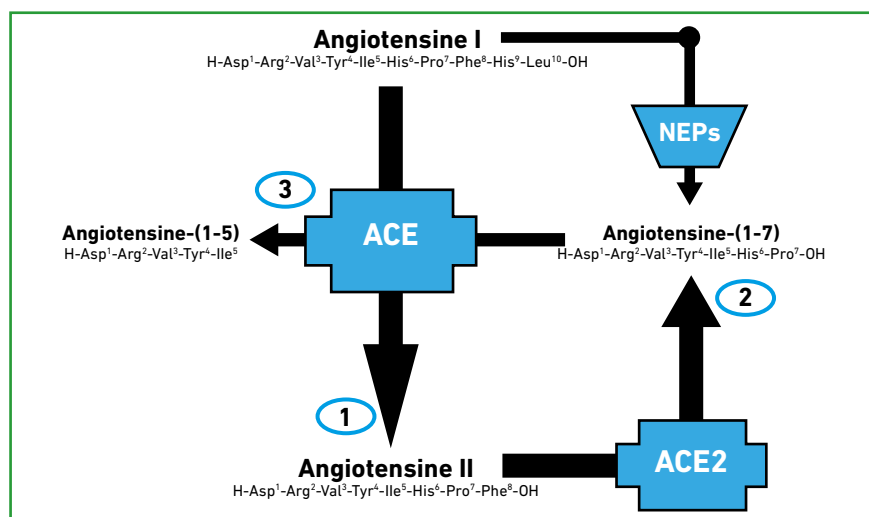


Fig. 5 : Représentation schématique des interactions entre les différents composants du système rénine-angiotensine. D'après [11].

concentrations d'ACE2 dont les effets protecteurs sont donc réduits [22]. Il a été avancé que des concentrations élevées d'Ang II au cours de la COVID-19 sont en partie responsables des complications inflammatoires [23]. Dans une étude portant sur un petit nombre de patients infectés, les concentrations plasmatiques élevées d'Ang II étaient corrélées à la charge virale et à la gravité des lésions pulmonaires [24]. L'administration d'ACE2 recombinant pourrait être une réponse rationnelle [25, 26] ; elle fait l'objet d'un essai clinique en cours en Autriche [27]. D'autres équipes testent le losartan chez les patients hospitalisés [28] ou non [29]. Leurs auteurs font l'hypothèse que, à côté des cytokines inflammatoires, l'Ang II joue un rôle majeur dans les manifestations de l'orage immunitaire des stades graves de COVID-19.

Dans le doute, on a d'abord recommandé de modifier le traitement des patients recevant des IEC ou des ARA2 et de prescrire des inhibiteurs calciques qui n'ont pas d'effet démontré sur l'ACE2. Certains ont discuté la possibilité d'un effet potentiellement délétère des ARA2 lors d'une infection par SARS-CoV-2 [30]. Très sagement, toutes les sociétés savantes, aux États-Unis, en Europe et en France, ont recommandé de ne pas interrompre les traitements par IEC ou ARA2. On connaît en effet très bien les risques d'un arrêt de ces traitements alors qu'on ne connaissait pas leur influence sur la maladie virale.

Les différents essais publiés donnent heureusement une réponse simple et cohérente à ces questions. Les résultats de ces études observationnelles, obtenus et publiés en un temps record, sont concordants ; un éditorial du NEJM en a fait la synthèse début mai [31].

Mancia *et al.* [32] ont conduit une étude cas-témoins sur 6 272 patients atteints de COVID-19 en Lombardie entre le 21 février et le 11 mars 2020 comparés à 30 759 témoins appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Ni les traite-

ments par IEC ni ceux par ARA2 n'étaient associés à la probabilité d'une infection par SARS-CoV-2. Une analyse supplémentaire portant sur les cas d'infection sévère ou mortelle a également montré que les bloqueurs du SRA n'étaient pas associés à l'évolution et à la gravité de l'infection virale.

Reynolds *et al.* [33] ont utilisé les dossiers médicaux informatisés de la New York University. 12 594 patients ont été testés pour une suspicion de COVID-19 entre le 1^{er} mars et le 15 avril 2020 : 5 894 d'entre eux étaient positifs parmi lesquels 1 002 ont présenté des formes sévères définies par une admission en soins intensifs ou la nécessité d'une ventilation mécanique, ou par le décès du patient. Les liens entre les traitements pharmacologiques antérieurs et la probabilité et la gravité de l'infection ont été testés dans toute la population puis chez ceux qui étaient hypertendus. Aucune relation n'a été retrouvée, en particulier pour les traitements par IEC ou par ARA2.

Mehra *et al.* [34] ont étudié un fichier de 8 910 patients hospitalisés dans 11 pays de 3 continents entre le 20 décembre 2019 et le 15 mars 2020. L'analyse multivariée a montré que, chez les patients âgés de plus de 65 ans, les maladies coronaires, l'insuffisance cardiaque, les arythmies, les maladies pulmonaires obstructives, le tabagisme et le genre masculin étaient associés à un risque de décès plus élevé. Ni les traitements par IEC ni ceux par ARA2 étaient associés à un risque de décès hospitalier, que ce soit pour l'ensemble des patients ou pour ceux qui étaient hypertendus. De plus, l'analyse de Mehra *et al.* suggère qu'un traitement par IEC ou par statine était associé à une moindre mortalité chez les patients atteints de COVID-19. Ces résultats n'ont pas été confirmés par les deux autres études et devront faire l'objet d'études complémentaires.

Une revue européenne [35] démontre qu'il n'y a pas de preuve réelle pour affirmer que l'hypertension artérielle est,

per se, un facteur de risque d'infection et de gravité pour la COVID-19. Il semble même, dans cette étude, que les IEC et les ARA2 pourraient être associés à une relative protection contre l'infection par le SARS-CoV-2 et, chez les patients atteints, à un meilleur pronostic.

Enfin, des équipes italiennes ont lancé une nouvelle étude multicentrique (NCT04318418) [36]. 3 000 patients hospitalisés atteints de COVID-19 avec symptômes pulmonaires seront recrutés. Les patients seront classés en fonction du degré de gravité de la maladie pulmonaire. Ils seront comparés à des patients "témoins" infectés par SARS-CoV-2 mais sans aucun symptôme pulmonaire ou avec une forme d'atteinte pulmonaire mineure. L'association entre les traitements par IEC ou ARA2 et la gravité de COVID-19 sera évaluée par analyse multivariée.

Quoi qu'il en soit, et à la lumière des études disponibles à ce jour, il est recommandé de ne pas modifier les traitements par IEC ou ARA2 chez les patients hypertendus pendant l'épidémie de COVID-19. Il n'existe, en l'état, aucune relation démontrée entre ces traitements et la gravité des complications de l'infection virale. Toutes les sociétés savantes européennes, américaines et françaises sont en accord sur ce point.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020;181:271-280.e8.
2. GHEBLAWI M, WANG K, VIVEIROS A *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*, 2020; 126:1456-1474.
3. CLERKIN KJ, FRIED JA, RAIKHEKAR J *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2020;141:1648-1655.

Numéro thématique : La COVID-19 pour le cardiologue

4. GUANG C, PHILLIPS RD, JIANG B, MILANI F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012;105:373-385.
5. ÜRI K, FAGYAS M, KERTÉSZ A *et al*. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2016;17:1470320316668435.
6. SORO-PAAVONEN A, GORDIN D, FORSBLOM C *et al*. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*, 2012;30:375-383.
7. PATEL VB, ZHONG JC, GRANT MB *et al*. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res*, 2016;118:1313-1326.
8. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. [Epub ahead of print]
9. FERRARIO CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*, 2006;47:515-521.
10. TIPNIS SR, HOOPER NM, HYDE R *et al*. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*, 2000;275:33238-33243.
11. FERRARIO CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7): an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension*, 2006;47:515-521.
12. MOURAD JJ, LEVY B. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17:313.
13. FERRARIO CM, AHMAD S, GROBAN L. Mechanisms by which angiotensin-receptor blockers increase ACE2 levels. *Nat Rev Cardiol*, 2020;17:378.
14. ZHONG JC, YE JY, JIN HY *et al*. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept*, 2011;166:90-97.
15. KEIDAR S, GAMLIEL-LAZAROVICH A, KAPLAN M *et al*. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*, 2005; 97:946-953.
16. DING W, LI X, WU W *et al*. Aliskiren inhibits angiotensin II/angiotensin 1-7 (Ang II/Ang1-7) signal pathway in rats with diabetic nephropathy [Chinese]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2018;34:891-895.
17. HSU CN, WU KL, LEE WC *et al*. Aliskiren Administration during Early Postnatal Life Sex-Specifically Alleviates Hypertension Programmed by Maternal High Fructose Consumption. *Front Physiol*, 2016;7:299.
18. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. [Epub ahead of print].
19. FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020;8:e21.
20. YANG X, YU Y, XU J *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 2020;8:475-481.
21. GUAN WJ, NI ZY, HU Y *et al*. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020;382:1708-1720.
22. LAMBERT DW, YARSKI M, WARNER FJ *et al*. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*, 2005;280:30113-30119.
23. GURWITZ D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*, 2020. [Epub ahead of print]
24. 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.
25. ZOU Z, YAN Y, SHU Y *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*, 2014;5:3594.
26. GU H, XIE Z, LI T *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*, 2016;6:19840.
27. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19 (APN01-COVID-19) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04335136.
28. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009.
29. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177.
30. ESLEIR M, ESLEIR D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*, 2020;38:781-782.
31. JARCHO JA, INGELFINGER JR, HAMEL MB *et al*. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and COVID-19. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print].
32. MANCIA G, REA F, LUDERGNIANI M *et al*. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. [Epub ahead of print]
33. REYNOLDS HR, ADHIKARI S, PULGARIN C *et al*. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa2008975. [Epub ahead of print]
34. MEHRA MR, DESAI SS, KUY S *et al*. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. [Epub ahead of print]
35. KREUTZ R, ALGHARABLY EAE, AZIZI M *et al*. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*, 2020. pii: cvaa097. doi: 10.1093/cvr/cvaa097. [Epub ahead of print]
36. DI CASTELNUOVO A, DE CATERINA R, DE GAETANO G *et al*. Controversial Relationship between Renin-Angiotensin System Inhibitors and Severity of COVID-19: Announcing a Large Multicentre Case-Control Study in Italy. *Hypertension*, 2020. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15370. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.