



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



DONNÉES FONDAMENTALES

# Effet protecteur des alpha-bloquants dans la Covid-19



*A protective effect of alpha-blockers in COVID-19*

S. Bouchareb<sup>a</sup>, C. Bouyahia<sup>b</sup>, E. Baudouin<sup>c</sup>, M. Neiss<sup>a</sup>,  
E. Duron<sup>a</sup>, N. Brunetti<sup>a</sup>, M. Guichardon<sup>a</sup>, C. Trivalle<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service gériatrie SSR Alzheimer, CHU Paul Brousse, groupe hospitalier Paris-Saclay AP–HP, 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

<sup>b</sup> Service médecine interne, CHU Bichat, groupe hospitalier Paris-Nord AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris

<sup>c</sup> Service gériatrie aiguë, CHU Paul-Brousse, groupe hospitalier Paris-Saclay APHP, 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France

Disponible sur Internet le 25 avril 2022

## MOTS CLÉS

Antagoniste des récepteurs adrénergiques ; Covid-19 ; Tempête cytokinique ; SARS-CoV-2 ; Sujet âgé

## Résumé

**Introduction.** – Des données suggèrent que les antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques peuvent être efficaces pour réduire la mortalité liée à l'hyperinflammation et les infections pulmonaires. Nous avons souhaité vérifier cette hypothèse. Notre étude avait pour objectif d'examiner le lien entre l'association des alpha-bloquants et la diminution de la mortalité liée au Covid-19, dans une population gériatrique de l'hôpital Paul Brousse.

**Patients et méthodes.** – C'est une étude rétrospective de 193 patients de sexe masculin hospitalisés pour Covid-19 entre mars 2020 et mars 2021. Deux groupes ont été constitués selon le facteur d'exposition à un alpha-bloquant. Soixante-et-un patients étaient sous alpha-bloquant et 132 patients n'avaient pas d'alpha-bloquant dans leur traitement habituel.

**Résultats.** – Les patients sous alpha-bloquant présentaient significativement plus de pathologies cardiovasculaires ( $p=0,0198$ ), de diabète ( $p=0,0337$ ), et d'insuffisance rénale ( $p=0,0224$ ). Le taux de mortalité était de 29,5 % dans le premier groupe et de 33,33 % dans le groupe sans alpha-bloquant ( $p=0,5967$ ). Nous avons noté une symptomatologie modérée chez 66 (34,2 %) patients dont 22 (36 %) dans le premier groupe et 44 (33,3 %) dans le groupe sans alpha-bloquant. Un tableau clinique sévère a été observé chez 73 (37,8 %) patients dont 20 (33 %) dans le groupe avec alpha-bloquant et 53 (40 %) patients dans l'autre groupe.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [christophe.trivalle@aphp.fr](mailto:christophe.trivalle@aphp.fr) (C. Trivalle).

*Conclusion.* — Nous avons constaté l'absence de réduction de taux de mortalité dans le groupe sous alpha-bloquant mais également l'absence de surmortalité dans ce même groupe alors qu'il présentait plus de fragilité et plus de risque de décès. Nous ne pouvons donc pas exclure un effet bénéfique des alpha-bloquants dans la Covid-19.

© 2022 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## KEYWORDS

Adrenergic receptor antagonist;  
COVID-19;  
Cytokine storm;  
SARS-CoV-2;  
Elderly subject

## Summary

*Introduction.* — Research data suggests that alpha-1 adrenergic receptor antagonists may be effective in reducing mortality from hyper-inflammation. We set out to verify this hypothesis. Our study aimed to examine the link between the use of alpha blockers and reduction in the mortality linked to COVID-19 in a geriatric population at Paul Brousse Hospital.

*Patients and methods.* — This was a retrospective study of 193 male patients hospitalized for COVID-19 between March 2020 and March 2021. Two groups were formed according to exposure to an alpha-blocker. 61 patients were on alpha-blockers and 132 patients had no alpha-blocker in their usual treatment.

*Results.* — The mortality rate was 29.5% in the first group and 33.33% in the group without alpha-blockers, with a p-value of 0.5967. We noted moderate symptomatology for 66 patients (34.2%), with 22 patients (36%) in the first group and 44 patients (33.3%) in the group without alpha-blocker. A severe clinical profile was observed for 73 patients (37.8%) including 20 (33%) in the group with alpha-blocker and 53 (40%) in the other group.

*Conclusion.* — We observed the absence of a reduction in the mortality rate in the group on alpha-blockers, and also the absence of excess mortality in this same group although they were more frail and at greater risk of dying. We therefore cannot exclude a beneficial effect of alpha-blockers in COVID-19.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Depuis décembre 2019, un coronavirus est apparu dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, identifié chez des patients présentant une pneumopathie sévère inexpliquée [1].

En janvier 2020, les autorités chinoises confirment qu'il s'agit bien d'un nouveau virus de la famille des coronavirus, baptisé temporairement « 2019-nCoV » [1,2]. Et l'OMS lance une alerte internationale [3] et indique que les modes de transmission de la maladie sont probablement les mêmes que pour d'autres coronavirus : contact direct via les gouttelettes respiratoires éjectées lors de la parole (postillons), la toux et les éternuements ou via des objets contaminés par ces gouttelettes.

Le virus s'est diffusé au monde entier, créant la plus grande pandémie infectieuse depuis la grippe espagnole de 1918. Il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [4].

Ce coronavirus, nommé SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*) par l'OMS en février 2020 [5,6], est responsable d'un tableau clinique associant plusieurs atteintes d'organes mais principalement une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures.

La phase de réplication virale peut engendrer une réaction inflammatoire intense pouvant aller jusqu'à « l'orage cytokinique », avec une atteinte pulmonaire sévère et un

tableau de coagulopathie intravasculaire pulmonaire. Cela peut mener à un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale et au décès [7,8].

Si les catécholamines majorent l'inflammation en augmentant la production des cytokines par les cellules immunitaires [9], chez la souris, les alpha-bloquants peuvent prévenir le syndrome de tempête cytokinique et ainsi le décès en inhibant la signalisation délétère des catécholamines [10].

Nous avons souhaité vérifier cette hypothèse. Notre étude avait pour objectif d'examiner le lien entre l'association des alpha-bloquants et la diminution de la mortalité liée au Covid-19, dans une population gériatrique de l'hôpital Paul Brousse.

## Patients et méthodes

Cette étude a été réalisée à l'hôpital Paul Brousse (AP-HP). Notre principal questionnaire était de savoir si les alpha-bloquants pouvaient prévenir la forme grave du Covid-19 et ainsi réduire la morbidité et la mortalité.

## Présentation de l'établissement

Situé à Villejuif, l'hôpital Paul Brousse fait partie du groupe hospitalier universitaire Paris-Saclay. Il est spécialisé dans

la prise en charge complète des patients ayant des pathologies liées au grand âge, depuis l'hospitalisation de jour (HDJ) jusqu'aux soins de longue durée (USLD). Le secteur gériatrique comprend 360 lits dont 34 pour les hospitalisations de courte durée (UGA), 170 pour les USLD, 156 pour les SSR (soins de suite et réadaptation), et 12 pour l'UCC (unité cognitivo-comportementale).

## Population étudiée et critères d'inclusion

C'est une étude rétrospective réalisée sur des patients d'un âge moyen de 85 ans hospitalisés en gériatrie à l'hôpital Paul Brousse (UGA, UCC, SSR et USLD) entre mars 2020 et mars 2021 et chez qui le diagnostic de Covid-19 a été confirmé par PCR.

Les critères d'inclusion étaient le sexe masculin et le fait d'être hospitalisé pour une infection au SARS-COV2. Les critères d'exclusion étaient le sexe féminin et une PCR Covid-19 négative.

Les données ont été récupérées via le dossier médical informatisé (ORBIS).

Nous avons fait le choix de garder uniquement les hommes pour deux raisons :

- un alpha-bloquant est plus fréquemment prescrit chez un homme pour des problèmes urinaires (adénome de prostate, HBP) que chez la femme (rares prescriptions pour rétention d'urines). Leur utilisation en dehors de cette indication (i.e. hypertension) reste rare. Nous avons donc fait le choix dans notre étude de garder uniquement les hommes afin d'obtenir deux groupes comparables;
- par ailleurs, le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic dans la Covid-19. Un nombre croissant de preuves indique une différence entre les sexes dans les résultats cliniques de la Covid-19 [11,12]. De nombreuses études ont montré que les femmes ont des réponses immunitaires innées et adaptatives plus élevées que les hommes, ce qui accélère la clairance des virus et contribue au développement accru de l'immunité [13,14]. Après l'infection virale, on a observé que les femmes montraient des réponses immunitaires humérales et adaptatives plus robustes que les hommes [15]. Donc s'il y a un effet des alpha-bloquants, il serait plus facilement détectable dans une population masculine.

## Méthode

Deux groupes de patients ont été identifiés selon l'exposition à un alpha-bloquant avant l'infection par la Covid-19. Les patients étaient considérés comme exposés, s'ils étaient traités par un alpha-bloquant avant et pendant leur hospitalisation. Nous avons identifié 3 types d'alpha-bloquant dans notre population : tamsulosine, doxazosine et alfuzosine.

## Données recueillies

Pour l'analyse des dossiers-patients, nous avons procédé à la création d'une grille anonymisée en format Excel, centralisant les informations nécessaires pour répondre aux objectifs de l'étude, ainsi nous avons pris en considération : l'âge, les comorbidités, la fonction rénale de base, l'autonomie, l'état nutritionnel, le score de Charlson, la polymédication, la symptomatologie (légère,

modérée ou sévère) liée au Covid, l'oxygénothérapie et le décès.

## Stratégie de l'analyse

C'est une étude rétrospective qui consiste à comparer 2 groupes de patients recevant ou non un alpha-bloquant avant l'atteinte par la Covid-19. Nous avons analysé la gravité de l'infection au SARS-CoV-2 ainsi que le taux de mortalité dans ces deux groupes.

Les tests statistiques ont été effectués sur le Logiciel BiostaTGV en réalisant des tests de Chi 2 pour les variables qualitatives. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme significatif.

## Résultats

Cent quatre-vingt-treize patients de sexe masculin ayant une infection à SARS-CoV-2 confirmée ont été inclus pendant la période étudiée.

L'âge moyen était de 85 ans, un tiers des patients était autonome pour les activités de la vie quotidienne. Soixante-seize pour cent avaient une démence, 48,7 % avaient une dénutrition sévère, 29,53 % avaient des troubles de déglutition, 68,91 % avaient une pathologie cardiovasculaire, 32,12 % étaient diabétiques, 67,35 % avaient une insuffisance rénale, 47,15 % étaient polymédiqués, et 67,35 % avaient un score de Charlson > 6 (Tableau 1).

Dans notre population, 37,82 % des patients avaient développé une forme sévère de Covid-19, 34,19 % une forme modérée, 8,8 % une forme légère, et 19,17 % une forme asymptomatique.

Soixante-et-un patients avaient un traitement par alpha-bloquant ce qui correspond à 31,60 % de notre échantillon et 132 patients n'avaient pas d'alpha-bloquant dans leur traitement habituel (68,39 %). Les patients sous alpha-bloquant présentaient significativement plus de pathologies cardiovasculaires ( $p=0,0198$ ), de diabète ( $p=0,0337$ ), et d'insuffisance rénale ( $p=0,0224$ ).

Quatre-vingt-trois pour cent des patients étaient sous alfuzosine, 13,11 % sous tamsulosine et 3,29 % sous doxazosine.

Trente-sept (19,17 %) patients au total sont restés asymptomatiques avec 13 (21,3 %) dans le groupe sous alpha-bloquant et 24 (18,18 %) dans le deuxième groupe. Dix-sept (8,8 %) patients avaient une symptomatologie clinique légère, ceci correspond à 6 (9,83 %) patients dans le groupe des alpha-bloquants et 11 (8,3 %) dans le groupe sans alpha-bloquant. Nous avons noté une symptomatologie modérée chez 66 (34,2 %) patients au total avec 22 (36 %) dans le premier groupe et 44 (33,3 %) patients dans le groupe sans alpha-bloquant. Un tableau clinique sévère a été observé chez 73 (37,8 %) patients dont 20 (33 %) dans le groupe avec alpha-bloquant et 53 (40 %) dans l'autre groupe. Le taux de mortalité globale était de 32,12 % dans notre étude avec un taux de mortalité de 29,5 % dans le groupe avec alpha-bloquant contre 33,33 % dans le groupe sans alpha-bloquant. La différence de taux de mortalité entre les deux groupes n'était pas significative (Tableau 2).

**Tableau 1** Caractéristiques générales des 193 patients.

	Total n = 193	Groupe sous alpha-bloquant n = 61	Groupe sans alpha-bloquant n = 132	p
Autonomie	60 (31 %)	18 (29,5 %)	42 (31,81 %)	0,7471
Albumine $\leq 30$	94(48,7 %)	29 (47,54 %)	65 (49,24 %)	0,8259
AVC	60 (31 %)	25 (41 %)	35 (26,51 %)	0,0434
Démence	147(76,16 %)	51 (83,6 %)	96 (72,72 %)	0,0990
Trouble de la déglutition	57 (29,53 %)	19 (31,14 %)	38 (28,78 %)	0,7383
Cardiopathie Ischémique	72 (37,3 %)	29 (47,54 %)	43 (32,57 %)	0,0456
Insuffisance cardiaque	44 (22,79 %)	13 (21,31 %)	31 (23,48 %)	0,7379
FA	67 (34,71 %)	23 (37,7 %)	44 (33,33 %)	0,5530
AOMI	30 (15,54 %)	11 (18 %)	19 (14,39 %)	0,8333
Toute pathologie cardio-vasculaire	133 (68,91 %)	49 (80,32 %)	84 (63,63 %)	0,0198
Maladie pulmonaire	42 (21,76 %)	17 (27,86 %)	25 (19 %)	0,1621
Diabète	62 (32,12 %)	26 (42,62 %)	36 (27,27 %)	0,0337
IR modérée	88 (45,59 %)	30 (49,18 %)	58 (43,93 %)	0,4967
IR sévère	42 (21,76 %)	18 (29,5 %)	24 (18,18 %)	0,0762
Total IR	130(67,35 %)	48 (78,68 %)	82 (62,12 %)	0,0224
HBP	91 (47,15 %)	61 (100 %)	30 (22,72 %)	0,5468
Cancer	37 (19,17 %)	11 (18 %)	26 (19,69 %)	0,7848
Score de Charlson > 6	130(67,35 %)	47 (77 %)	83 (62,87 %)	0,0509
Polymédication ( $\geq 10$ )	91 (47,15 %)	35 (57,37 %)	56 (42,42 %)	0,0530

AVC: accident vasculaire cérébral; FA: fibrillation auriculaire ; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; IR: insuffisance rénale ; HBP: hypertrophie bénigne de prostate.

**Tableau 2** Comparaison selon les formes cliniques et la gravité.

	Total n = 193 (%)	Groupe sous alpha-bloquant n = 61 (%)	Groupe sans alpha-bloquant n = 132 (%)	p
COVID asymptomatique	37 (19,17 %)	13 (21,31 %)	24 (18,18 %)	0,6075
COVID léger	17 (8,8 %)	6 (9,83 %)	11 (8,33 %)	0,7319
COVID modéré	66 (34,19 %)	22 (36 %)	44 (33,33 %)	0,7098
COVID sévère	73 (37,82 %)	20 (32,78 %)	53 (40,15 %)	0,3266
Oxygénothérapie	109 (56,47 %)	32 (52,45 %)	77 (58,33 %)	0,4440
Antibiothérapie	123 (63,73 %)	34 (55,73 %)	89 (67,42 %)	0,1164
Corticothérapie	48 (24,87 %)	12 (19,67 %)	36 (27,27 %)	0,2560
Décès	62 (32,12 %)	18 (29,5 %)	44 (33,33 %)	0,5967

## Discussion

Le virus du SARS-CoV-2 est l'un des sept coronavirus qui causent des infections chez l'homme, il a eu un impact considérable à l'échelle mondiale en provoquant une pandémie en peu de temps [11].

L'insuffisance respiratoire due au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est la principale cause de mortalité dans la Covid-19 [16]. La tempête cytokinique est l'un des principaux mécanismes du SDRA. La réponse inflammatoire systémique incontrôlée entraîne la libération d'une grande quantité de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires par les cellules effectrices immunitaires [13,17].

Plusieurs données suggèrent que des antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques peuvent prévenir le syndrome de tempête cytokinique et ainsi la mortalité.

Les cellules immunitaires peuvent exprimer tous les sous-types des récepteurs adrénergiques  $\alpha 1$  ( $\alpha 1A$ -,  $\alpha 1D$ - et  $\alpha 1B$ -AR), et la signalisation des catécholamines à travers les récepteurs individuels peut être hautement redondante [7,8].

Des données précliniques émergentes suggèrent que les alpha-bloquants avec des effets non sélectifs sur  $\alpha 1A$ -,  $\alpha 1D$ - et  $\alpha 1B$ -AR peuvent être puissants pour atténuer l'hyperinflammation et le syndrome de tempête cytokinique et ainsi prévenir la mortalité dans les modèles animaux [9].

Des analyses rétrospectives ont été effectuées dans deux cohortes de patients présentant une détresse respiratoire aiguë (DRA) ( $n=18\ 547$ ) et trois cohortes avec une pneumonie ( $n=400\ 907$ ) [18]. Sur les deux cohortes de DRA, il a été constaté que les patients prenant des antagonistes alpha-1 adrénergiques, par rapport aux



non-utilisateurs, présentaient une réduction relative du risque de 34 % pour la ventilation mécanique et la mortalité (OR = 0,70;  $p = 0,021$ ). Ces méthodes ont été reproduites sur trois cohortes de pneumonie, toutes ayant des effets similaires sur les deux critères de jugement [18]. Ce qui suggère que l'inhibition initiale de la signalisation des catécholamines peut améliorer les résultats cliniques dans les infections ou inflammations aiguës des voies respiratoires inférieures [19].

Dans une étude de cohorte [20] portant sur 528 467 adultes danois d'un âge moyen de 70 ans hospitalisés pour grippe ou pneumonie entre 2005 et 2018, la prise d'alpha-bloquant a été associée à une réduction de 14 % du risque relatif de mortalité à 30 jours. Les résultats de cette étude suggèrent que les alpha-bloquants peuvent avoir des avantages protecteurs chez les patients atteints d'infections graves des voies respiratoires.

Une autre étude rétrospective de cohorte a porté sur 12 266 patients d'âge moyen de 70 ans admis dans un hôpital de la *Veterans Health Administration* du 20 février 2020 au 5 août 2020 avec un diagnostic confirmé de Covid-19, chez lesquels des antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques étaient couramment utilisés pour traiter l'HBP, le trouble de stress post-traumatique (SSPT) ou l'hypertension artérielle. Les patients sous alpha-bloquant avaient une diminution significative de la mortalité hospitalière (réduction du risque relatif de 18 %) et du risque de décès dans les 28 jours suivant l'admission (réduction du risque relatif 17 %) [21]. Dans cette étude, les patients de plus de 85 ans ont été exclus, étant donné la forte relation entre la gravité du Covid-19 et l'âge. Dans cette étude 2 555 patients prenaient un antagoniste de récepteur alpha-bloquant à l'admission, 72 % étaient sous tamsulosine et 4 % sous doxazosine [21]. L'utilisation initiale de la doxazosine était associée à une réduction significative de la mortalité à l'hôpital avec une réduction du risque relatif de décès de 43 %. En revanche, l'utilisation initiale de la tamsulosine était associée à des réductions significatives, mais moins prononcées de la mortalité avec une réduction du risque relatif de décès de 10 % ( $p = 0,01$ ) [21]. Une tendance similaire a déjà été observée chez les patients atteints de pneumonie chez lesquels l'utilisation de la doxazosine était associée à un risque plus faible de ventilation mécanique et de décès que la tamsulosine [22]. La tamsulosine, par comparaison, est un antagoniste  $\alpha 1$ -AR « urosélectif » avec un antagonisme à la fois sur les  $\alpha 1A$ - et  $\alpha 1D$ -AR exprimés dans le tissu prostatique, sans inhibition cliniquement significative des  $\alpha 1B$ -AR exprimés par les cellules immunitaires et le système vasculaire périphérique. Cela correspond à une augmentation potentielle de la signalisation des catécholamines via le  $\alpha 1B$ -AR [23].

Dans notre étude rétrospective de 193 patients hospitalisés pour la Covid-19 entre mars 2020 et mars 2021, nous n'avons pas retrouvé de différence significative de la mortalité dans le groupe sous alpha-bloquant par rapport au groupe sans alpha-bloquant. Le taux de mortalité était de 29,5 % dans le premier groupe et 33,33 % dans le groupe sans alpha-bloquant avec un  $p$  de 0,5967. Nous n'avons également pas observé de différence statistique par rapport à la gravité de la symptomatologie et au recours à l'oxygénothérapie, l'antibiothérapie ou les corticoïdes.

On peut remarquer que l'âge moyen dans notre étude est significativement plus élevé que celui des autres études publiées. Ceci peut expliquer une mortalité plus importante. Par ailleurs, l'alpha-bloquant le plus utilisé dans notre population n'est pas celui qui donne les résultats les plus significatifs. La majorité de nos patients étaient sous alfuzosine (83,6 %), alors que la tamsulosine représentait 13 % et doxazosine que 3,29 %.

L'alfuzosine est un antagoniste  $\alpha 1A$ -AR ayant une spécificité urologique, cela pourrait probablement expliquer l'absence d'association significative négative avec la mortalité dans le groupe sous alpha-bloquant par rapport au groupe sans alpha-bloquant.

Dans une étude de cohorte internationale [24] portant sur des dossiers de santé électroniques d'Espagne (SIA-DIP) et des États-Unis entre novembre 2019 et janvier 2020, qui a suivi plus de 3,1 millions d'hommes atteints d'HBP, aucune association n'a été trouvée entre l'utilisation d'alpha-bloquant et le risque d'hospitalisation en soins intensifs.

L'absence d'un effet protecteur des alpha-bloquants dans notre étude peut être expliquée aussi par les comorbidités plus fréquentes dans le groupe sous alpha-bloquant. Les affections préexistantes, telles que l'AVC, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales chroniques, les maladies pulmonaires chroniques, le diabète, l'immunosuppression et l'obésité, prédisposent les patients à une évolution clinique défavorable et augmentent le risque d'intubation et de décès dans le SARS-CoV-2 [25,26].

L'*American College of Cardiology* a publié un bulletin clinique en mars 2020 [27], qui a signalé une augmentation des taux de létalité chez les patients atteints de maladies préexistantes par rapport à ceux qui n'en n'avaient pas. Les taux de mortalité étaient plus élevés pour les maladies cardiovasculaires (10,5 %) par rapport au diabète (7,3 %), à la maladie pulmonaire (6,3 %), à l'hypertension (6,0 %) et au cancer (5,6 %). En revanche, les patients sans comorbidités préexistantes avaient un taux de mortalité < 1 %.

Dans notre étude, il y a plus d'AVC (+14,5 %), de cardiopathies ischémiques (+15 %), de pathologies cardiovasculaires (+16,7 %) et de diabète (+15,3 %) dans le groupe avec alpha-bloquant, ce qui en fait des patients plus fragiles et éventuellement plus susceptibles de décéder. Cette fragilité plus importante a pu masquer un éventuel effet bénéfique des alpha-bloquants. Cependant, l'existence de cette fragilité significativement plus importante n'a pas conduit à une augmentation de la morbi-mortalité dans ce groupe, ce qui permet de suggérer la possibilité d'un effet bénéfique des alpha-bloquants dans la Covid-19.

Les limites de notre étude consistent essentiellement dans le fait que c'est une étude rétrospective dont les données sont dépendantes de la tenue des dossiers médicaux. Nous manquons également de données sur la poursuite des alpha-bloquants pendant la phase aiguë de la pneumopathie à SARS-CoV-2. Nous n'avons pas pu réaliser de comparaisons selon le type d'alpha-bloquant pour vérifier s'il y avait un effet dépendant en fonction de la molécule utilisée, c'est une piste intéressante à explorer.

Notre effectif était peut-être trop faible pour arriver à mettre en évidence une efficacité des alpha-bloquants (manque de puissance). Une étude sur un échantillon plus

grand pourrait être intéressante. Ce type d'étude pourrait être fait sur l'entrepôt de données (EDS) de l'AP-HP.

## Conclusion

L'insuffisance respiratoire due au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans la Covid-19 est la principale cause de mortalité et le mécanisme est principalement lié à une réponse inflammatoire systémique incontrôlée de l'organisme.

Des données suggèrent que les antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques peuvent être efficaces pour réduire la mortalité liée à l'hyperinflammation indépendamment de l'étiologie.

Dans notre étude malgré l'absence de réduction du taux de mortalité dans le groupe sous alpha-bloquant, nous avons constaté l'absence de surmortalité dans ce groupe alors que ces patients sous alpha-bloquant étaient nettement plus fragiles et plus à risque de décès que les patients sans alpha-bloquant. Nous ne pouvons donc pas exclure un effet bénéfique des alpha-bloquants dans la Covid-19.

Nous pensons que des essais cliniques prospectifs ou sur une base de données plus importante (EDS) doivent être menés pour vérifier la validité de cette hypothèse.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
- [2] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061–9.
- [3] WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report 1, 21 January 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4) Consulté le 2 mars 2022.
- [4] Wong G, Liu W, Liu Y, et al. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18(4):398–401.
- [5] Wu Y, Ho W, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020;395(10228):949–50.
- [6] Covinfo. Bulletin situation mondiale SARS-CoV-2 Coronavirus. <https://www.covinfo.fr/monde> Consulté le 2 mars 2022.
- [7] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–4.
- [8] König MF, Powell M, Staedtke V, et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using  $\alpha$ -1 adrenergic receptor antagonists. *J Clin Invest* 2020;130:3345–7.
- [9] Heijnen CJ, van der Voort CR, Wulffraat N, et al. Functional  $\alpha$ 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol* 1996;71:223–6.
- [10] Staedtke V, Bai R-Y, Kim K, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature* 2018;564:273–7.
- [11] Sun Y, Dong Y, Wang L, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* 2020;112:102473.
- [12] Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8:152.
- [13] Boissier J, Chlichli K, Digon Y, et al. Preliminary study on sex-related inflammatory reactions in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasitol Res* 2003;91:144–50.
- [14] Melgert BN, Oriss TB, Qi Z, et al. Macrophages: regulators of sex differences in asthma? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:595–603.
- [15] Klein SL, Huber S. Sex differences in susceptibility to viral infection. In: Klein S, Roberts C. Sex hormones and immunity to infection. Springer: Berlin Heidelberg; 2010. p. 93–122.
- [16] Wang F, Hou H, Luo Y, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight* 2020;5(10):e137799.
- [17] Castelli R, Gidaro A. Abnormal hemostatic parameters and risk of thromboembolism among patients with COVID-19 infection. *J Hematol* 2020;9(1–2):1–4.
- [18] Koenecke A, Powell M, Xiong R, et al. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists to prevent hyperinflammation and death from lower respiratory tract infection. *Elife* 2021;11(10):e61700.
- [19] Zhang F, Wu R, Qiang X, et al. Antagonism of  $\alpha$ 2A-adrenoceptor: a novel approach to inhibit inflammatory responses in sepsis. *J Mol Med (Berl)* 2010;88(3):289–96.
- [20] Thomsen RW, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Association of  $\alpha$ 1-Blocker receipt with 30-day mortality and risk of intensive care unit admission among adults hospitalized with influenza or pneumonia in Denmark. *JAMA Network Open* 2021;4(2):e2037053.
- [21] Rose L, Graham L, Koenecke A, et al. The association between alpha-1 adrenergic receptor antagonists and in-hospital mortality from COVID-19. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:637647.
- [22] Vogelstein JT, Powell M, Koenecke A, et al. Alpha-1 adrenergic receptor antagonists for preventing acute respiratory distress syndrome and death from cytokine storm syndrome. *ArXiv* 2020;arXiv, 2004.10117v5.
- [23] Grisanti LA, Woster AP, Dahlman, et al.  $\alpha$ 1-adrenergic receptors positively regulate toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;338:648–57.
- [24] Nishimura A, Xie J, Kostka K, et al. Alpha-1 blockers and susceptibility to COVID-19 in benign prostate hyperplasia patients: an international cohort study. *medRxiv* 2021, 2021.03.18.21253778.
- [25] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–62.
- [26] C.D.C. Transcript for the CDC telebriefing Update on COVID-19: press briefing transcript; 2020, <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89843> Consulté le 2 mars 2022.
- [27] ACC. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team, march 2020. <https://www.acc.org/~/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf> Consulté le 2 mars 2020.