



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.

Hypertension artérielle et COVID-19

Alexandre Cinaud, Emmanuel Sorbets, Vincent Blachier, Alexandre Vallee, Sandrine Kretz, Hélène Lelong, Jacques Blacher

Disponible sur internet le :
 12 août 2020

AP-HP, université de Paris, Hôtel-Dieu, centre de diagnostic et de thérapeutique, unité hypertension artérielle, prévention et thérapeutique cardiovasculaires, 75004 Paris, France

Correspondance :

Jacques Blacher, AP-HP, université Paris Descartes, hôpital Hôtel-Dieu, centre de diagnostic et de thérapeutique, 1, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75004 Paris, France.
jacques.blacher@aphp.fr

■ Points essentiels

L'âge et les comorbidités cardiovasculaires sont des facteurs indépendants de mortalité et d'hospitalisation en unité de soins intensifs chez les patients atteints de coronavirus 19 (COVID-19), contrairement à l'hypertension artérielle (HTA).

La forte prévalence de l'HTA chez les personnes âgées, coronariens ou insuffisants cardiaques, explique l'importante prévalence de l'HTA parmi les patients hospitalisés et présentant des formes sévères de COVID-19.

L'HTA, en tant que premier facteur de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, constitue le lit des comorbidités cardiovasculaires qui favorisent les formes sévères de COVID-19.

L'hypothèse d'une surexpression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, favorisant l'invasion cellulaire par le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) reste hypothétique, est insuffisante pour expliquer la pathogénie de ce virus, et ne doit pas amener à interrompre ces traitements.

Les patients hypertendus et cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une surveillance particulière en raison de leur susceptibilité aux formes graves de COVID-19, de leur risque accru de complications cardiovasculaires aiguës ou de décompensation de maladies cardiovasculaires chroniques. Le risque d'infection par le SARS-CoV-2 ne doit pas détourner les soignants et les patients de la prise en charge des urgences cardiovasculaires, même en temps d'épidémie.

■ Key points

High blood pressure and COVID-19

Age and cardiovascular comorbidities, but not hypertension, are independent risk factors of mortality and hospitalization in intensive care units in coronavirus 19 (COVID-19) patients.

The high prevalence of hypertension in elder people, coronary heart diseases, and heart failure may explain the high prevalence of hypertension among patients hospitalized for severe forms of COVID-19.

Hypertension, as the main risk factor of cardiovascular morbidity and mortality, contributes to underlying cardiovascular comorbidities associated with severe presentations of COVID-19.

The over-expression of angiotensin-converting enzyme 2 in patients taking angiotensin receptor blockers (ARB) and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) that favor severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) entrance in host cells, remains hypothetical to explain SARS-CoV-2 pathogenic development, and shouldn't call for ARB and ACEi discontinuation. Patients with hypertension or cardiovascular diseases should be particularly followed-up because of their predisposition to severe forms of COVID-19, acute major cardiovascular events, and decompensation of chronic cardiovascular conditions.

The risk of SARS-CoV-2 infection should not turn health caregivers and patients away from cardiovascular emergencies, even during epidemic periods.

Introduction

Découvert pour la première fois à Wuhan en Chine, le coronavirus 19 (COVID-19) s'est propagé depuis décembre 2019 sur un mode pandémique à l'échelle mondiale. Il semble exister un lien particulier entre son agent causal, le *severe acute respiratory syndrom coronavirus 2* (SARS-CoV-2), et l'hypertension artérielle (HTA) et ses complications cardiovasculaires. En effet, sur le plan épidémiologique, au premier abord, l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont surreprésentées dans la population des patients hospitalisés en soins intensifs et décédés du COVID-19 [1]. Sur le plan physiopathologique, l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait via son association avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) membranaire impliquée dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'hypothèse d'une augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), utilisés entre autres dans le traitement de l'HTA, dans le post-infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque, a provoqué une défiance vis-à-vis de ces classes d'antihypertenseur, accusées de favoriser les infections au SARS-CoV-2 [2]. L'objectif de cet article est d'abord de faire le point sur l'impact de l'HTA et des antihypertenseurs sur le risque d'infection à SARS-CoV-2 et le risque de formes sévères de COVID-19, puis d'établir des recommandations sur la prise en charge des patients hypertendus et cardiovasculaires, à la lumière des données les plus récentes de la littérature disponible au moment de la rédaction de cet article.

HTA et sévérité du COVID-19

HTA, COVID-19 et comorbidité cardiovasculaire

Les études actuellement disponibles semblent indiquer une forte prévalence de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19, indépendamment du foyer géographique de

l'épidémie [1,3,4], variant de 15 à plus de 50 % dans la littérature. Cette prévalence semble plus importante dans les séries européennes, probablement du fait d'une population plus âgée. La surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour COVID-19 reste très marquée chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (58 %) et parmi les non-survivants (25-38 %) [1,4].

D'une façon plus générale, l'HTA est la comorbidité la plus fréquemment retrouvée dans les infections respiratoires basses, virales ou bactériennes, concernant jusqu'à 36 % de cette population de patient [5].

Néanmoins, le caractère rétrospectif et les faiblesses méthodologiques inhérentes aux études observationnelles (biais de confusion, biais d'échantillonnage) ne permettent pas d'établir de liens de causalité entre HTA et COVID-19.

Ainsi, l'apparente surreprésentation de l'HTA chez les patients hospitalisés pour forme grave de COVID-19 doit être mise en parallèle avec l'âge et les complications cardiovasculaires pré-existantes de ces patients.

D'une part, contrairement à l'HTA, l'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité liée au COVID-19 [6] et, de même que la prévalence de l'HTA est plus importante chez les personnes âgées [7], la mortalité liée au COVID-19 augmente fortement avec l'avancée en âge, avec un taux de létalité croissant et exponentiel à partir de 60 ans observé sur les populations italiennes et chinoises [8].

D'autre part, l'HTA n'est pas la seule comorbidité fortement représentée dans les formes sévères de COVID-19, ces formes s'associant fréquemment au diabète, aux maladies cardiaques et neurovasculaires, à la bronchopathie chronique obstructive [9] et à l'obésité [10] dans les études observationnelles et séries de cas. Il existe donc de manière générale une surreprésentation des facteurs de risque cardiovasculaire ou des complications cardiovasculaires qui en découlent, souvent coexistants, chez les patients hospitalisés pour COVID-19, expliquant la prévalence de l'HTA dans cette population.

Dans ce sens, une étude observationnelle multicentrique internationale a identifié comme facteurs de risque indépendants de mortalité intra-hospitalière lié au COVID-19 un âge supérieur à 65 ans, les antécédents de cardiopathie ischémique ou d'insuffisance cardiaque, mais pas l'HTA isolée [11]. Ces mêmes facteurs indépendants de mortalité ont été identifiés pour les infections respiratoires basses bactériennes ou virales non COVID-19 [5].

HTA, COVID-19 et lésions myocardiques aiguës

Si la manifestation caractéristique des formes mortelles de COVID-19 est le syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) [12], il existe une relation étroite entre COVID-19 et atteinte myocardique attestée par la fréquence des complications cardiaques rencontrées en pratique : syndrome coronarien aigu athéro-thrombotique (infarctus du myocarde de type 1) ou non (infarctus du myocarde de type 2, myocardite, cardiopathie de stress), insuffisance cardiaque [13] et troubles du rythme ventriculaire [14].

Les lésions myocardiques aiguës induites par le SARS-CoV-2, définies par une élévation de troponine supérieure au 99^e percentile de la limite supérieure de la normale, ont été rapportés chez 20 à 28 % des patients hospitalisés pour COVID-19 [14,15].

Les patients présentant ces marqueurs de souffrance myocardique aiguë ont en commun un âge plus avancé, sont plus hypertendus, ont plus de comorbidités cardiovasculaires (coronopathie, insuffisance cardiaque), et ont une élévation significative des marqueurs biologiques de l'inflammation.

La présence de ces lésions myocardiques grève le pronostic des patients infectés par le SARS-CoV-2. En effet, les lésions myocardiques aiguës s'associent à une incidence significativement plus élevée de SDRA et sont un facteur indépendant de mortalité dans cette population [15]. La surmortalité liée aux lésions myocardiques aiguës est d'autant plus importante que ces lésions surviennent sur un terrain de maladie cardiovasculaire sous-jacent (HTA, cardiopathie ischémique, cardiomyopathie) [14].

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces lésions myocardiques liées à l'infection au SARS-CoV-2 et leurs manifestations cliniques.

L'atteinte myocardique et vasculaire peut être directe, par myocardite et dysfonction endothéliale, ou indirecte [13]. L'inflammation systémique associée aux orages cytokiniques et hypercoagulabilité peuvent favoriser les ruptures de plaques d'athérome instables. De même, l'hyperactivité sympathique et l'hypoxémie, en déséquilibrant le rapport apport/consommation en oxygène du myocarde, favorisent l'ischémie myocardique et la dysfonction ventriculaire.

Au total, c'est plutôt l'importante prévalence de l'HTA chez les sujets âgés, chez les patients coronariens et insuffisants cardiaques qui explique la surreprésentation de l'HTA chez les patients

présentant des formes sévères ou létales de COVID-19 plutôt qu'un lien causal direct entre HTA et COVID-19. Mais l'HTA, en tant que premier facteur de risque réversible de morbi-mortalité cardiovasculaire (associée à environ 40 % des cardiopathies ischémiques et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques) [7], contribue au développement d'un terrain cardiovasculaire et de lésions myocardiques aiguës favorisant les formes sévères et mortelles de COVID-19.

Antihypertenseur et COVID-19

Enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 et SARS-CoV-2

À l'état physiologique, les effets antagonistes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 1 (ACE) et de type 2 (ACE2) maintiennent l'homéostasie. L'angiotensine 1, transformé en angiotensine 2 sous l'effet de l'ACE, lorsqu'il se lie à son récepteur AT1, est responsable d'inflammation, de stress oxydatif, de fibrose, de vasoconstriction et d'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine des SDRA. L'ACE2, présente sous forme circulante ou membranaire à la surface de nombreux tissus dont le poumon, le rein et le myocarde, contrebalance les effets de l'ACE en catalysant l'angiotensine 1 en angiotensine 1-9 puis angiotensine 1-7, et en catalysant l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7. L'angiotensine 1-7 active les récepteurs MAS, aux effets opposés au récepteur AT1 (effet anti-inflammatoire, anti-fibrosante, anti-oxydante et vasodilatateur) [5,16] (figure 1a).

La particularité du SARS-CoV-2 est de pénétrer dans la cellule hôte via l'association entre sa protéine S et l'ACE2 transmembranaire des cellules épithéliales respiratoires de type 2. Cette invasion intracellulaire permet secondairement sa réplication virale. En réaction à cette invasion, les cellules respiratoires diminuent leur expression d'ACE2 transmembranaire, ce qui a pour conséquence une augmentation d'angiotensine 2 circulante disponible pour activer le récepteur AT1 et sa voie de signalisation pro-inflammatoire, se traduisant cliniquement par des lésions pulmonaires aiguës et un SDRA [16] (figure 1b).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 et ACE2 dans le COVID-19

Les IEC, inhibant l'ACE mais pas l'ACE2, et les ARA2, bloquant spécifiquement l'AT1, pourraient stimuler l'expression et/ou l'activité de l'ACE2 transmembranaire, d'où l'hypothèse selon laquelle ces bloqueurs du SRAA rendraient les patients hypertendus traité par IEC ou ARA2 plus à risque d'infection et de formes graves de COVID-19 [2] (figure 2). Cet élément, associé à la large utilisation de ces antihypertenseurs en première ligne dans l'HTA, le diabète, l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, l'infarctus du myocarde et les insuffisances rénales chroniques, ont fait suggérer leur éviction et/ou leur arrêt, provoquant confusion dans la communauté médicale et la population générale.

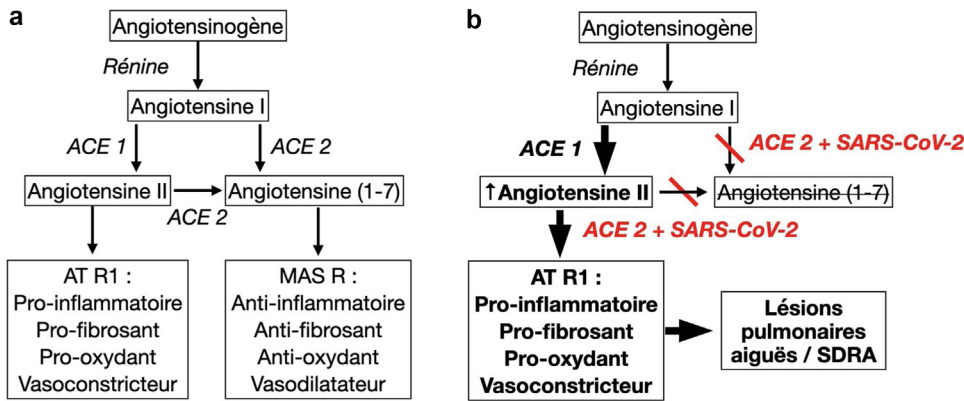


FIGURE 1
a : rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; b : effet du SARS-CoV-2 sur le système rénine-angiotensine

ACE 1 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 1 ; ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 ; AT R1 : récepteur de l'angiotensine 1 ; MAS R : récepteur MAS.

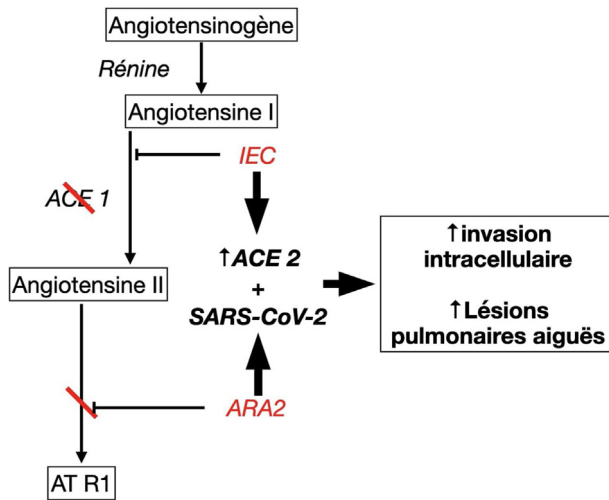


FIGURE 2
Potentiels effets délétères des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ACE 1 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 1 ; ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 ; ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; AT R1 : récepteur de l'angiotensine 1 ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MAS R : récepteur MAS.

A contrario, d'autres mécanismes physiopathologiques sont plutôt en faveur d'un effet bénéfique des IEC et ARA2 en cas d'infection au SARS-CoV-2 :

- l'augmentation de l'expression de l'ACE2 transmembranaire par les IEC et ARA2, notamment au niveau des cellules épithéliales pulmonaires de type 2 humaine, n'est pas certain, les résultats étant disparates selon l'organe et l'espèce concernée [5] ;
- la liaison ACE2 membranaire et SARS-CoV-2 seule est insuffisante pour permettre l'invasion intracellulaire du SARS-CoV-2.

La pénétration dans la cellule hôte nécessite, en plus de cette association, le clivage par une sérine protéase TMPRSS2 de la protéine S du virus. Or, l'augmentation potentielle de l'expression de l'ACE2 membranaire liée au IEC et ARA2 n'implique pas nécessairement l'augmentation de l'expression de la TMPRSS2 ;

- le SRAA et la voie de l'ATR1 seraient spontanément suractivés chez les patients hypertendus, les plaçant d'emblée à plus haut risque de complications pulmonaires lorsqu'exposés au SARS-CoV-2 [17]. Dans ce cas, les IEC et ARA2, en bloquant respectivement la transformation de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ou en prévenant la liaison entre l'angiotensine 2 et le récepteur AT1, diminueraient l'activation de la voie de signalisation de l'ATR1 et diminueraient le risque de SDRA. La possible augmentation de l'expression de l'ACE2 membranaire induite par les IEC et les ARA2 serait alors bénéfique, favorisant la voie de signalisation protectrice du récepteur MAS (figure 3). Sur des modèles murins, la sous-expression de l'ACE2 induite par le virus grippal H5N1 est associée à des lésions pulmonaires plus sévères, et les SDRA viro-induits par le SARS-CoV-1 sont atténués par l'administration d'ARA2, confirmant leur effet bénéfique [18,19] ;
- enfin, les formes circulantes d'ACE2 pourraient jouer un rôle de neutralisation du SARS-CoV-2 circulant.

L'effet de l'interaction entre les IEC/ARA2 et l'ACE2 dans le COVID-19 est donc relativement complexe et à double tranchant : soit délétère en favorisant l'invasion cellulaire, la réplication virale et l'activation de la voie de l'ATR1, soit protecteur en favorisant la voie de l'angiotensine 1-9 et 1-7 et l'activation de la voie du récepteur MAS. L'effet délétère des IEC et des ARA2 dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2 chez l'humain ne reste donc qu'une hypothèse à confirmer.

En pratique clinique, des données rétrospectives, américaines et chinoises, récentes et plus anciennes, allant dans le sens d'une

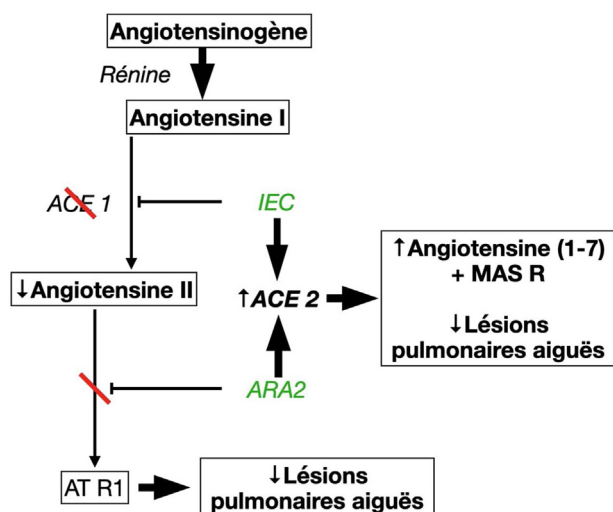


FIGURE 3

Potentiels effets bénéfiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2

ACE 1 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 1 ; ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 ; ARA2 : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ; AT R1 : récepteur de l'angiotensine 1 ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; MAS R : récepteur MAS.

mortalité plus élevée chez les patients hypertendus sous IEC ou ARA2 atteints de COVID-19 ont été rapportées. Les auteurs respectifs ont toutefois pris soin de ne pas conclure à une relation causale entre IEC/ARA2 et mortalité, et ont plutôt attribué ces résultats aux pathologies cardiovasculaires sous-jacentes qui justifient l'utilisation de ces classes pharmacologiques [3,14].

Ce flou sur le potentiel effet délétère des IEC et des ARA2 dans le cadre du COVID-19 semble peu à peu être invalidé par les dernières données de la littérature.

Trois larges études publiées le même jour dans le *New England Journal of Medicine* vont à l'encontre de l'hypothèse d'un effet délétère des IEC et ARA2 au cours des infections à SARS-CoV-2. Mancia et al., dans une large étude cas-témoin Lombarde incluant 6272 patients appariés sur l'âge, le sexe, la date du diagnostic de COVID-19 et la municipalité de résidence, ne retrouve pas d'association entre l'utilisation des IEC et ARA2 en mono- ou poly-thérapie antihypertensive et le risque de COVID-19, après ajustement sur la sévérité de l'infection, le sexe et l'âge. Dans le groupe COVID-19, il existait une plus fréquente utilisation des IEC et ARA2, mais aussi des autres classes d'antihypertenseurs, expliquée par une plus grande prévalence de l'HTA, des cardiopathies ischémiques, des insuffisances cardiaques et des insuffisances rénales chroniques dans ce groupe [20].

Dans l'étude observationnelle New Yorkaise de Reynolds et al. incluant 12 594 patients, un score de propension a été utilisé pour les patients en un pour un sur la classe d'antihypertenseur reçu et le degré de sévérité du COVID-19. Aucune association positive entre sévérité de la maladie et IEC ou ARA2 n'a été mise en évidence [21].

Enfin, Mehra et al. dans une étude observationnelle internationale multicentrique sur 8910 patients, évaluant les facteurs de risque de mortalité intra-hospitalière liés au COVID-19, retrouve plutôt un effet protecteur de l'utilisation des IEC, mais pas des ARA2. Néanmoins, en raison du caractère rétrospectif de l'étude et des potentiels biais de confusion, les auteurs ne concluent pas sur l'éventuel effet protecteur des IEC [11].

L'essai thérapeutique randomisé ACORES-2 (NCT04329195), comparant l'arrêt ou la poursuite des IEC et des ARA2 chez les hypertendus infectés par le SARS-CoV-2 permettra ou non de confirmer ces résultats, de même que les nombreux essais thérapeutiques en cours évaluant l'efficacité de l'introduction d'IEC ou d'ARA2 chez des patients infectés à différentes phases de la maladie (NCT04356417, NCT04353596, NCT04330300, NCT04318418).

Autres antihypertenseurs et COVID-19

Les IEC et les ARA2 ne sont pas les seuls antihypertenseurs à avoir une interaction avec le SRAA. Si les inhibiteurs calciques ont un effet neutre sur ce système, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse et les anti-aldostérone, en favorisant les pertes urinaires de sodium, favorisent la production d'angiotensine 2, qui en association avec la *down-regulation* de l'ACE2 membranaire liée au SARS-CoV-2, peut laisser supposer une sur-activation des effets pro-inflammatoires délétères de la voie de l'ATR1.

Ce n'est cependant pas ce qui est observé actuellement : les bêtabloquants, inhibiteurs calciques et diurétiques ne sont pas associés à un sur-risque d'hospitalisation en unité de soins intensifs, de ventilation mécanique ou de décès [20,21]. Dans l'étude de Mancia et al., la sous-catégorie des diurétiques de l'anse était associée en analyse multivariée à une plus grande mortalité, traduisant plutôt la plus grande fragilité des patients qui les utilisent (insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux avancés) [20].

Impact du COVID-19 sur la prise en charge et les complications de l'hypertension artérielle

Les mesures de confinement et de distanciation sociale, la crainte de consulter son médecin de ville (bien que partiellement compensée par la téléconsultation) ou de se rendre à l'hôpital par peur d'être infecté ont certainement déstabilisé la prise en charge de l'HTA et de ses complications, bien que la quantification de ces données ne soit pas encore disponible.

En France, sur la base des données de remboursement du Système national des données de santé (SNDS) hebdomadaire, un rapport de l'Agence nationale de santé du médicament

montre que la consommation des traitements cardiovasculaires incluant les antihypertenseurs, les antiagrégants, les anticoagulants, les statines, les antidiabétiques oraux et l'insuline a été moins négativement impactés par rapport à d'autres classes thérapeutiques comme les vaccins. Un surcroît de délivrance des traitements cardiovasculaires a été observé entre le 16 et le 29 mars 2020 (deux premières semaines du confinement) pouvant être expliqué par un comportement de stockage. La semaine du 6 au 12 avril 2020 a été marquée par une sous-consommation de ces traitements (entre -6,9 et -14,5 %) avant un retour à la normale la semaine suivante [22].

Concernant les complications de l'HTA, à Hong Kong, l'épidémie de COVID-19 a retardé significativement la prise en charge des infarctus du myocarde, avec un délai médian entre les premiers symptômes et le premier contact médical multiplié par 4 par rapport au délai médian hors épidémie constaté en 2018-2019 (312 minutes contre 82,5) [23]. En Italie, le taux d'angioplastie urgente pour infarctus du myocarde a diminué de 68 % en mars 2020 par rapport à mars 2019, diminution d'autant plus marquée chez les femmes, qui peuvent présenter des symptômes atypiques de syndrome coronarien aigu. Enfin, les arrêts cardiaques extrahospitaliers en Lombardie ont augmenté de 58 % en février-mars 2020 par rapport à l'an passé. Cette augmentation peut être en lien avec le COVID-19, 103 patients sur 362 présentant des symptômes compatibles les jours précédant l'arrêt cardiaque, mais est probablement aussi lié aux cas de syndromes coronariens aigus non diagnostiqués qui ne se présentent plus aux urgences [24].

Au moment de la rédaction de cet article, aucune donnée française quantifiée sur la morbi-mortalité indirecte liée au COVID-19, cardiovasculaire et non cardiovasculaire, n'est encore disponible, mais il est à craindre qu'elle sera conséquente.

Recommandation pratique pour la prise en charge des patients hypertendus et cardiovasculaires

En l'état actuel des connaissances, une hypothétique prophylaxie d'une infection à SARS-COV-2 ne peut justifier l'arrêt ou la non introduction d'IEC ou ARA2 lorsqu'indiqués, d'autant plus que ces classes sont fréquemment prescrites chez les patients à risque de formes graves de COVID-19 (insuffisance cardiaque à FEVG altérée, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, diabète, HTA), en raison de leur efficacité démontrée sur la réduction de morbi-mortalité [25,26].

L'effet délétère de l'arrêt des IEC ou ARA2 dans cette population est aussi prouvé et bien connu [27].

Les patients sous IEC et ARA2 doivent donc les poursuivre, et les IEC et ARA2 doivent être introduits lorsqu'ils sont indiqués. Cette position est soutenue par la majorité des sociétés de cardiologie et d'hypertension artérielle, dont l'European Society of Hypertension, la SFHTA et la HAS [28,29].

Quelques précautions sont à prendre chez les patients COVID-19 traités pour HTA, en raison du risque de potentialisation d'effets secondaires des antihypertenseurs.

Plusieurs situations, non spécifiques au COVID-19, mais plus fréquentes dans les contextes d'infection peuvent être rencontrées et coexister, et peuvent amener à une diminution de posologie ou une interruption temporaire des traitements antihypertenseurs :

- le risque de déshydratation extracellulaire et d'insuffisance rénale aiguë, lorsque le patient présente fièvre, diarrhée et/ou vomissement, en particulier chez les patients âgés fragiles, doit amener à suspendre transitoirement, les IEC, ARA2 et diurétiques (en particulier thiazidique et de l'anse) ;
- l'hypokaliémie doit être dépistée, à défaut, son risque doit être évalué lorsque des pertes digestive ou iatrogène médicamenteuse de potassium surviennent, et les diurétiques doivent être adaptés ou arrêtés avec une supplémentation potassique instaurée en parallèle. Des données indiquent que l'hypokaliémie serait plus fréquente chez les patients COVID-19, en raison d'un hyperaldostérionisme réactionnel à la *down-regulation* de l'ACE2 [30] ;
- l'allongement du QT doit être dépisté, en particulier dans les situations exposant à un risque d'hypokaliémie et lors d'associations médicamenteuses à risque. Il peut s'agir de traitements de pratique courante (antiarythmiques, macrolides, antipsychotiques et antidépresseurs) ou d'autres molécules, utilisées dans le cadre d'essais thérapeutiques ou hors essais sur décision médicale collégiale, pour la prise en charge du COVID-19 (cf. infra).

Concernant les traitements à l'étude pour la prise en charge du COVID-19, la plupart ont des effets cardiovasculaires à connaître et à surveiller [1] :

- hypertension artérielle sous anticorps monoclonaux (bévacizumab, éculizumab, tocilizumab) ;
- hypotension artérielle sous interféron ;
- troubles du rythme ventriculaire (tachycardie et fibrillation ventriculaire, torsades de pointes) et de conduction (bloc de branche, bloc atrioventriculaire) sous chloroquine et hydroxychloroquine, et allongement du QT et torsades de pointes en association avec l'azythromycine ;
- toxicité myocardique directe et décompensation de cardiopathie sous-jacente sous interféron, bévacizumab et éculizumab.

Enfin, dans le contexte de distanciation sociale et de limitation des visites médicales physiques, l'éducation thérapeutique et le rappel des conduites à tenir sont d'autant plus important. Il faut rappeler à nos patients hypertendus et cardiovasculaires :

- le respect et la pratique des gestes barrières et des règles de distanciation sociale, y compris après la date du déconfinement en France du 11 mai 2020, d'autant plus important chez les patients âgés, coronariens, insuffisants cardiaques et hypertendus, et d'autant plus important que le risque d'exposition au SARS-COV-2 est élevé (professionnels de santé médicaux et paramédicaux, médicosociaux par exemple) ;

- au cas par cas, enseigner aux patients à risque les symptômes évocateurs d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, éventuellement de dissection aortique si adapté, qui doivent les amener à consulter en urgence ou appeler le SAMU ;
- diminuer la crainte de consulter pour une suspicion d'urgence cardiaque vitale en raison d'une hypothétique infection au SARS-CoV-2. Rappeler que la survie et les séquelles des urgences cardio- et neurovasculaires sont conditionnées par la rapidité de leur prise en charge, que le bénéfice d'être dirigé aux urgences pour confirmer ou infirmer une telle suspicion excède largement le risque d'une éventuelle d'infection à COVID-19. Certains patients peuvent ressentir une forme de culpabilité à appeler le SAMU « pour rien », occupé à la gestion des patients COVID-19 : il faut les déculpabiliser et leur rappeler que les services hospitaliers public ou privés restent disponibles pour la prise en charge des patients non COVID. Les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès à l'échelle mondiale, et en France, la première cause de décès chez la femme, et la seconde chez l'homme après les cancers ;
- rappeler aux patients hypertendus et cardiovasculaires de ne pas interrompre ou modifier leurs traitements sans avis médical, sur la base d'informations scientifiques non confirmés ou de *fake news*.

Conclusion

La forte prévalence de l'HTA dans les formes sévères de COVID-19 semble plus être expliquée par la corrélation étroite entre HTA et âge, d'une part, et HTA et maladies cardiovasculaires, d'autre part, que par une relation causale, directe. En revanche, l'HTA est le lit de comorbidités cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, cardiopathie ischémique) favorisant les hospitalisations en soins intensifs et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19. L'implication de l'ACE2 dans l'entrée intracellulaire du SARS-CoV-2 est reconnue mais insuffisante pour expliquer la pathogénie du

SARS-CoV-2. Les mécanismes d'*up-* ou de *down-regulation* de l'ACE2 sous IEC et ARA2 sont encore mal connus, ne permettant pas d'établir formellement un effet protecteur ou délétère des IEC et ARA2 dans le contexte de COVID-19. Dans l'attente d'essais thérapeutiques randomisés, les dernières larges études observationnelles vont dans le sens d'un effet neutre voire bénéfique des IEC ou des ARA2 sur la mortalité et la sévérité du COVID-19. En pratique, les IEC et ARA2, ainsi que les autres antihypertenseurs, doivent être poursuivis ou introduits lorsqu'ils sont indiqués. L'importance des gestes barrières et de la distanciation sociale en prévention primaire d'une infection à SARS-CoV-2 doit être rappelée et particulièrement appliquée chez les patients à risque (âgés, coronariens et insuffisants cardiaques). Les patients cardiovasculaires doivent être éduqués à consulter en cas de symptômes évocateurs d'urgences cardiovasculaires (douleur thoracique, dyspnée aiguë, déficit neurologique focal) : les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès à l'échelle mondiale, et le risque d'une infection à SARS-CoV-2, bien que potentiellement grave, ne doit pas occulter une prise en charge rapide des urgences cardiaques et vasculaires engageant le pronostic vital, même en temps d'épidémie.

Déclaration de liens d'intérêts : Alexandre CINAUD : AstraZeneca, Bristol-Mayer Squibb, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Medtronic, MSD, Novartis Pharma SAS, Pfizer. Emmanuel SORBETS : AstraZeneca, Bayer Healthcare SAS, Bristol-Myers Squibb, Les laboratoires Servier, MSD France, Novartis Pharma SAS. Vincent BLANCHIER : Alexion Pharma, Bayer Healthcare SAS, LivaNova, MedDay Pharmaceuticals. Sandrine KRETZ : Abbott, All global, AstraZeneca, B3TSI, Becton Dickinson, Icomed, Lifescan, IMS medical Radar, Lilly France, M3 Global research, Novartis Pharma, Novo Nordisk, Pascaleo, P/S/L group services, Roche Diabetes Care, Sanofi Aventis, Servier, ViiV healthcare SAS, World one group BV. Hélène LELONG : Abbott, GE Medical Systems SCS, Novo Nordisk, Servier. Jacques BLACHER : Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Böttu, Bouchara, Daiichi Sankyo, Egis, Ferring, Ipsen, Lilly, Le Quotidien du Médecin, Medtronic, Menarini, MSD, Novartis, Pharmalliance, Pierre Fabre, Pileje, Quantum genomics, Sanofi Aventis, Saint Jude, Servier, Takeda. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720346374>].
- [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;8(4):e21.
- [3] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>].
- [4] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323(16):1574.
- [5] Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <https://academic.oup.com/circvascres/advance-article/doi/10.1093/cvr/cvaa097/5819836>].
- [6] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>].
- [7] Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 2017;317(2):165.
- [8] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* [Internet]

- 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>].
- [9] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
- [10] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/oby.22831>].
- [11] Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007621>].
- [12] 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* 2020;395(10229):1054-62.
- [13] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of Corona viruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>].
- [14] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>].
- [15] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>].
- [16] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653-9.
- [17] Tignanelli CJ, Ingraham NE, Sparks MA, Reilkoff R, Bezdicsek T, Benson B, et al. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020301533>].
- [18] 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.
- [19] Zou Z, Yan Y, Xu Y, Gao R, Sun Y, Li X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun* 2014;5:3594.
- [20] Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 1; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2006923>].
- [21] Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrurte E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2008975>].
- [22] Weill A, Drouin J, Desplas D, Cuenat F, Dray-Spira R, Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 - point de situation après 5 semaines de confinement (jusqu'au 19 avril 2020) : étude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS.. Agence nationale de santé et de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]; 2020 [Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-Covid-19-point-de-situation-apres-cinq-semaines-de-confinement-Point-d-information>].
- [23] Tam C-CF, Cheung K-S, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet] 2020;13(4) [cited 2020 May 7; Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>].
- [24] Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020 May 7; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM2010418>].
- [25] Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147,020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342(apr 26 2):d2234.
- [26] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- [27] Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2019;393(10166):61-73.
- [28] Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. *JAMA Cardiol* [Internet] 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2764299>].
- [29] Haute Autorité de santé, Société française d'hypertension artérielle, Collège de la médecine générale. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - HTA - suivi des patients [Internet]. HAS; 2020 [Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/reco_392_reponse_rapide_covid-19_suivi_hta_mel.pdf].
- [30] Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Infectious diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 [cited 2020 May 3; Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.27.20028530>].