

IECA, ARA et COVID-19 : où en sommes-nous ?

Article d'intérêt :

Emil L. Fosbøl, MD, PhD; Jawad H. Butt, MD; Lauge Østergaard, MD; et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality, JAMA. 2020 June 19th;324(2):168-177. doi:10.1001/jama.2020.11301, PMID: 32558877 (online ahead of print)

Il apparaît maintenant bien établi que le récepteur ACE2, qui participe à la conversion de l'angiotensine et est distribué dans différents tissus humains, est la principale cible d'adhésion du virus SARS-COV2 et des autres coronavirus¹⁻². Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse que les médicaments IECA/ARA pourraient faciliter le développement d'une infection en causant la multiplication du récepteur ACE2 à la surface des cellules³. **Les données publiées jusqu'à maintenant sur le sujet et citées par les auteurs du présent article n'ont pas démontré d'association significative avec l'incidence ou la sévérité de la COVID-19⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷.**



Afin d'étudier l'association entre l'utilisation de médicaments de type IECA/ARA, le risque d'infection au COVID-19 et sa sévérité, Fosbøl *et al.* ont réalisé une étude observationnelle rétrospective comprenant une analyse de cohorte de patients ayant reçu un diagnostic de COVID-19, ainsi qu'une seconde analyse de susceptibilité de type cas-témoin. Dans l'analyse de cohorte, l'issue primaire étudiée est la mortalité 30 jours après le diagnostic de COVID-19. Les issues secondaires sont 1) un composite de mortalité de toute cause à 30 jours et d'infection sévère (ARDS ou admission aux soins intensifs) et 2) une infection sévère. L'utilisation d'un IECA/ARA ou d'un autre antihypertenseur était définie comme le service d'une ordonnance en pharmacie dans les 6 mois précédant le diagnostic.

4480 patients hypertendus (utilisant au moins un antihypertenseur) ont été inclus et suivis jusqu'à l'apparition des issues recherchées, la fin de l'étude ou leur émigration du Danemark. De ce nombre, 20% utilisaient un IECA/ARA et 80% d'autres antihypertenseurs. Les patients utilisant un IECA/ARA pour une autre indication que l'HTA ont été exclus. Les deux groupes, IECA/ARA versus autre anti-hypertenseur, étaient plus ou moins comparables, puisque les utilisateurs d'IECA et d'ARA étaient significativement plus âgés et étaient plus susceptibles de souffrir de comorbidités (MCAS, IC, FA, MVAS cérébrale, MPOC, IRC, Db, néoplasie, etc). Sans surprise, considérant cette inégalité, l'utilisation d'IECA/ARA a été associée à une plus grande mortalité dans l'analyse non ajustée (HR 2,65 [95% CI; 2,18-3,23] $p < 0,001$). **L'association devient toutefois non statistiquement significative après l'ajustement pour l'âge et les comorbidités** (HR 0,83 [95% CI; 0,67-1,03] $p = 0,09$). On observe le même constat après ajustement pour l'issue composite de mortalité et d'infection sévère, ainsi que pour l'issue d'infection sévère seule.

Pour l'analyse de susceptibilité cas-témoin, 571 patients avec un diagnostic de COVID-19 ont été couplés à 5710 témoins appariés pour l'âge et le sexe (ratio 1 :10). Ces populations étaient, elles, plus comparables. **Aucune différence dans l'incidence de COVID-19 entre les utilisateurs d'IECA/ARA et d'autres antihypertenseurs n'a été être identifiée** (HR 1.05 [95% CI, 0.80-1.36] p = 0,67).

Bref, cette étude ne démontre aucune association significative, ni protectrice ni délétère, entre l'utilisation d'IECA/ARA et l'incidence de COVID-19 ou sa sévérité, une fois l'ajustement fait pour les caractéristiques démographiques et les comorbidités associées à la prise de ces médicaments.

La taille de l'échantillonnage, l'exhaustivité de la banque de données de *Statistics Denmark* et la qualité de l'appariement cas-témoins sont des atouts méthodologiques appréciables. Bien entendu, cette étude observationnelle ne peut se positionner que sur l'absence d'associations sans établir de lien causal entre les variables étudiées.

Des limitations importantes existent aussi dans les définitions établies par les auteurs. Par exemple, le choix de définir l'atteinte de COVID-19 par la présence au dossier du code diagnostic de l'ICD-10 ne nous renseigne pas sur la robustesse du diagnostic, sachant que les sensibilités des tests de détection par PCR sont limitées et que les tests sérologiques n'étaient pas cliniquement disponibles durant la période étudiée. Il faut toutefois noter que les auteurs ont remarqué que 98% patients d'un échantillon de la population totale étudiée ayant eu le code diagnostic avaient aussi été diagnostiqués par un test de détection par PCR (VPP 98%). Le choix de définir l'utilisation d'IECA/ARA comme la délivrance d'une ordonnance dans les 6 mois précédant le diagnostic de COVID19 a aussi ses limites, puisqu'il ne nous renseigne pas sur l'observance des patients ni sur la poursuite de la médication pendant leur hospitalisation.

En somme, si cette étude nous renseigne davantage sur l'impact de l'utilisation des IECA/ARA par rapport à la COVID-19, elle ne facilite pas la décision de prescrire ou non ces médicaments chez nos patients infectés, et encore moins chez ceux hospitalisés ou admis aux unités de soins intensifs. **L'ACC/AHA et l'ESC suggèrent de conserver nos mêmes stratégies de soins et d'individualiser cette décision en fonction des caractéristiques cliniques des patient⁸⁻⁹, en soupesant les effets protecteurs reconnus de ces médicaments (en MCAS et IC, par exemple)¹⁰⁻¹⁴ et leurs effets indésirables cliniques et métaboliques.**

Auteur : Jacob Courtemanche, R3 formation complémentaire en médecine d'urgence MU3

Révisé par : Laurence Baril et Hubert Dufour-Neyron, R4 MU5

Références :

1. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
2. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-454. doi:10.1038/nature02145
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMSr2005760
4. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online April 23, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
5. 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.* Published online May 1, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2006923
6. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online May 5, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1855
7. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* Published online May 1, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2008975
8. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Published 2020. Accessed May 2, 2020. https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp
9. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020. Accessed June 12, 2020. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
10. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-1675. doi:10.1056/NEJMoa010713PubMedGoogle ScholarCrossref
11. Group CTS; CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435. doi:10.1056/NEJM198706043162301PubMedGoogle ScholarCrossref
12. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1670-1676. doi:10.1056/NEJM199512213332503PubMedGoogle ScholarCrossref
13. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)32484-XPubMedGoogle ScholarCrossref
14. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B; The Quinapril Heart Failure Trial Investigators. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(6):1557-1563. doi:10.1016/0735-1097(93)90578-OPubMedGoogle Scholar

Liste des abréviations :

ACC: *American College of Cardiology*

ACE2 : *angiotensin-converting enzyme 2*

AHA : *American Heart Association*

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien

ARA : antagoniste du récepteur de l'angiotensine

ARDS : *acute respiratory distress syndrome*

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

COVID19 : *coronavirus disease 2019*

Db : diabète

ESC : *European Society of Cardiology*

FA : fibrillation auriculaire

HR : *hazard ratio*

IC : insuffisance cardiaque

ICD-10 : *International Classification of Disease 10th edition*

IDM : infarctus du myocarde

IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IRC : insuffisance rénale chronique

MVAS : maladie vasculaire athérosclérotique

PCR : *polymerase chain reaction*

SARS/SRAS : *severe acute respiratory syndrome*/syndrome respiratoire aigu sévère