



# Axe SARS-Cov2-système rénine-angiotensine-aldostérone: aspects endocrinien et perspectives

Hernan Valdes-Socin

Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, ULg

**E**n décembre 2019, une pneumonie causée par un nouvel agent viral appelé SARS-Cov-2 survient à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. En mars 2020, une pandémie virale déclenchée par le SARS-Cov-2 embrase la planète. Une des portes d'entrée cellulaire de ce virus est l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2), elle-même issue du système rénine-angiotensine-aldostérone (1-3). La voie de signalisation SARS-Cov-2/ACE-2 et ses effets, notamment sur les systèmes cardio-respiratoire et rénal, sont encore mal compris. Dans cette première mise au point, nous synthétisons les découvertes du siècle passé et récentes concernant le SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone). L'axe SARS-Cov-2/ACE-2 ainsi que les activateurs de l'enzyme ACE-2 font objet d'une étude internationale active, dont nous exposons ici au lecteur quelques pistes thérapeutiques.

## SRAA: histoire de sa découverte

C'est à partir de la recherche fondamentale sur les mécanismes de l'hypertension artérielle que la cascade du système rénine-angiotensine-aldostérone est progressivement élucidée. En 1898, le Finlandais Tigerstedt et son étudiant danois Bergmann démontrent que les injections d'extraits du cortex rénal ont un effet hypertenseur: c'est la première description des effets de la rénine (4).

La rénine, enzyme qui convertit l'angiotensinogène en angiotensine, n'est purifiée que plus de septante ans plus tard par les Français Pierre Corvol et Joël Menard, les

Japonais Murakami et Inagami, et Haber (1). Dans les années 1930, John Loesch et Harry Goldblatt mettent au point, séparément, un modèle expérimental d'hypertension rénale chez le chien (5, 6). La réduction de la perfusion artérielle rénale chez le chien s'accompagne d'une hypertension artérielle permanente. Ce modèle d'hypertension mobilise les efforts des scientifiques pour découvrir la substance rénale, différente de la rénine, responsable de l'hypertension. Les équipes de l'argentin Braun Menéndez (7-9, 12), travaillant dans l'institut de physiologie du prix Nobel Bernardo Houssay (Figure 1), et celle de l'américain Irving Page (10, 13)

(Figure 2), travaillant pour les laboratoires Eli Lilly décrivent, à deux mois d'intervalle, l'angiotensine.

Dans les années 1940, Grundy décrit un puissant minéralocorticoïde appelé électrocortine, qui sera rebaptisé aldostérone. Skeggs et al. réussissent à isoler le décapeptide Angiotensine I (Ang I) et l'octopeptide Angiotensine II. Ils identifient aussi l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou ACE-1), permettant de convertir Ang I en Ang II.

De nos jours, le système rénine-angiotensine-aldostérone peut être divisé en un sys-



## ENDOCRINOLOGIE

tème « activateur », représenté par la voie classique et historique d'angiotensine II/ ACE1/AT1R/aldostérone et par un système « inhibiteur », représenté par la voie angiotensine [1-7]/ACE2 (Figure 3).

La pandémie actuelle du CoVid-19 causée par le *Severe acute respiratory coronavirus-2* (SARS-CoV-2) et le tropisme particulier de ce même virus pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2), ont remis les feux projecteurs sur le puzzle du SRAA (3).

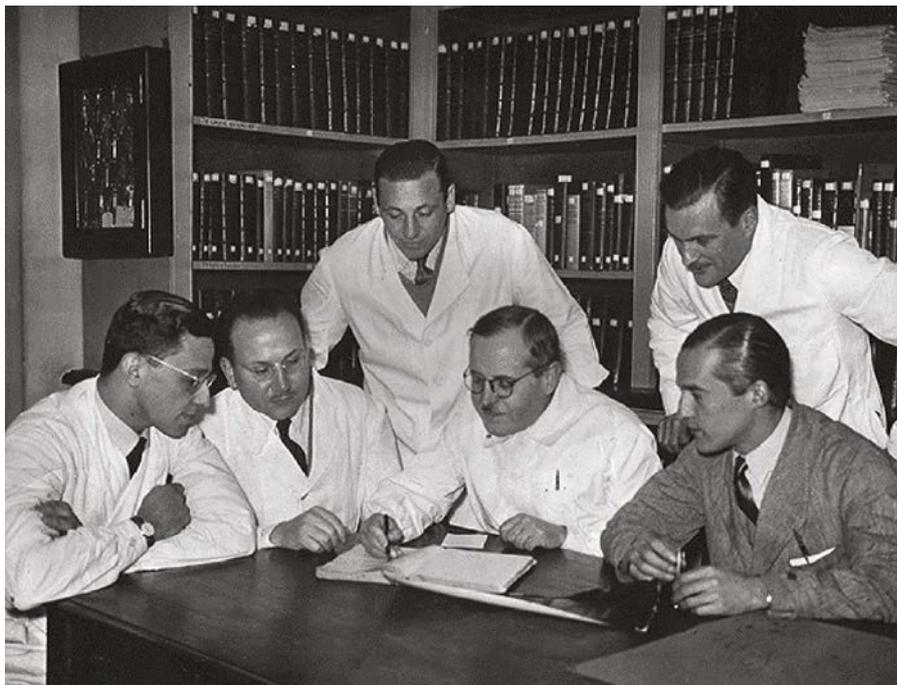
### L'axe SARS-CoV2/ACE-2

Une des portes d'entrée de ce virus dans l'organisme est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2). Le gène de la carboxypeptidase ACE-2 est localisé dans le chromosome sexuel Xp22 (15). L'ACE-2 est exprimée dans tous les tissus, en particulier dans l'endothélium pulmonaire, le tube digestif, les reins et le cerveau, qui semblent être des cibles privilégiées du virus (16, 17). Très peu d'ACE-2 est circulante. L'ACE-2 produit angiotensine 1-7 à partir de d'angiotensine 1-10 et angiotensine 1-8. Cette voie favorise une vasoconstriction et un effet anti-inflammatoire (Figure 3). L'intériorisation de l'ACE-2 par le SARS-Cov-2 réduit l'expression cellulaire en surface, en ralentissant une voie clé de dégradation de l'angiotensine II et de la formation de Ang-(1-7).

Une augmentation du ratio angiotensine II/Ang-(1-7) peut exacerber les lésions pulmonaires, endothéliales, vasculaires et tissulaires initialement provoquées par le Covid-19. À son tour, la réduction de l'ACE-2 peut contribuer à la perte chronique de la fonction pulmonaire et à l'augmentation de la fibrose tissulaire due au Covid-19. La perte d'ACE-2 pulmonaire exacerbe

**Figure 1:**

*Groupe de travail des chercheurs de l'Institut de Physiologie de l'Université de Buenos Aires qui, travaillant sur l'hypertension rénale, allaient découvrir l'angiotensine. De gauche à droite, assis: JC Fasciolo, JM Munoz, BA Houssay et LF Leloir. Debout: AC Taquini et E Braun Menéndez (1940). Extrait de: Valdes Socin H. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971), sa contribution à la physiologie hypophysaire. Histoire Des Sciences Médicales 2018- Tome LII (1):65-72.*



**Figure 2:**

*Irvine Heinly Page (1901-1991) -à droite de la photo- et un technicien, dans le laboratoire de la Cleveland Clinic, dans les années 60 (crédits: Wikipedia).*



potentiellement l'hypertension, la détresse respiratoire et la fibrose post infection virale (16, 17).

Certains auteurs avancent l'hypothèse que les inhibiteurs d'ACE (captopril, enalapril, etc.) et les antagonistes de l'angiotensine ARII (valsartan, etc.) augmentent l'expression d'ACE-2, et par voie de conséquence l'infection cellulaire du virus (17-23, 24).

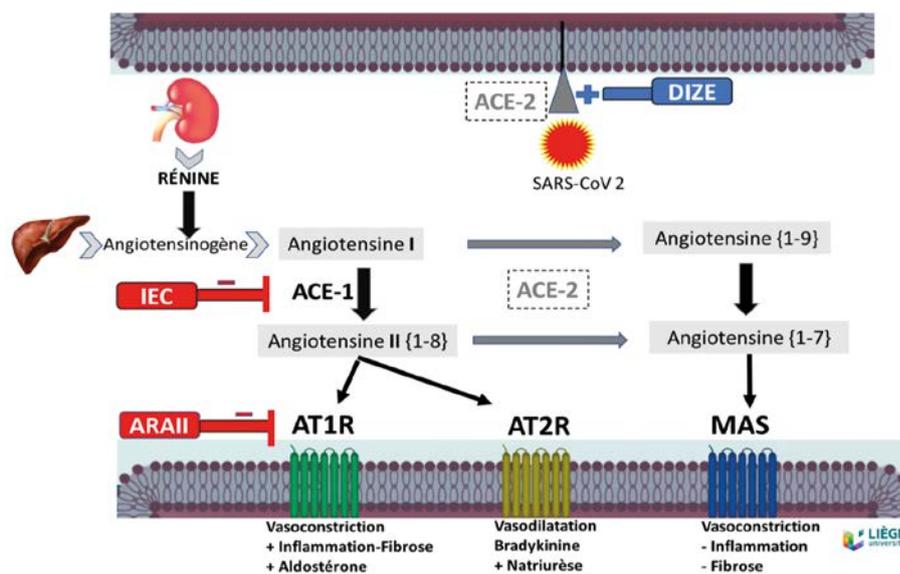
En mars 2020, l'*American College of Cardiology*, l'*American Heart Association*, la *Heart Failure Society of America* et la *European Society of Cardiology* ont émis des recommandations contraires à l'arrêt des inhibiteurs du RAAS pendant la pandémie de Covid-19, dans le cadre d'un éventuel effet «préventif» (25, 26). En effet, le risque d'un déséquilibre de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance cardiaque pourrait être davantage délétère. Deux études rétrospectives apportent des arguments qui soutiennent cette recommandation. Elles démontrent, en outre, un effet protecteur lorsque l'on bloque la voie RAAS, avec en prime une réduction significative de la charge virale (27, 28).

### ACE-2: cible thérapeutique pour le CoVid-19?

Expérimentalement, des anticorps dirigés contre le SARS-Cov-2 peuvent bloquer sa liaison avec l'ACE-2, tout comme le traitement conçu à partir du plasma des patients immunisés. Pour permettre au virus d'entrer dans la cellule, la protéine spike (S) du SARS-Cov-2 doit d'abord être activée ou maturée. Ce processus est assuré par une protéase transmembranaire de la surface de la cellule-hôte, dite TMPRSS2, qui peut aussi être une cible thérapeutique (19).

Figure 3:

Voie de signalisation du SRAA, ACE-2 et SARS-CoV2. Explications fournies dans le texte (adaptée à partir de Chappel et al. 2005, Hernandez Prada 2008, Valdes Socin H 2020)



DIZE: diminazene acéturate (activateur ACE-2), IEC: inhibiteur de l'enzyme convertase, COVID 19: *Corona Virus Infectious Disease 2019*, ARII, antagoniste du récepteur angiotensine II, AT1R et AT2R: récepteurs angiotensine I et II, MAS: (pour *mitochondrial assembly 1 receptor*).

Si l'administration exogène ou une augmentation de la fonction d'ACE-2 endogène peuvent améliorer la fonction endothéliale, la fonction rénale, l'inflammation et la fibrose des alvéoles pulmonaires est un sujet d'actualité et de controverse (18-21). Deux essais cliniques randomisés, un chinois et un autre autrichien, proposent une infusion d'ACE-2 recombinante intraveineuse (Clin Gov NCT04287686, NCT04335136). L'hypothèse de ces études est que l'ACE-2 soluble pourrait, en se liant avec le Covid-19, réduire la virémie et les lésions tissulaires.

En outre, l'injection d'ACE-2, point d'attache du virus aux cellules eucaryotes, ralentit la pénétration du virus et protégerait les poumons dans un modèle expérimental.

Le traitement a été essayé avec succès sur des souris dans le cas d'une fibrose pulmonaire. Plus récemment, une équipe japonaise a découvert une carboxypeptidase bactérienne (B38-CAP), enzyme homologue de l'ACE-2 humaine. À la différence de l'ACE-2 recombinante, B38-CAP est facilement préparée et plus rentable que la première, pouvant être utilisée pour diminuer les complications pulmonaires dues au virus (30).

Une deuxième approche est celle des agonistes ou activateurs de l'ACE-2 endogène. Le diminazene acéturate (DIZE) est à l'origine un anti protozoaire utilisé dans les années 1960, chez des milliers de patients de l'Ouganda souffrant de trypanosomiase, avec une faible toxicité (31). DIZE se lie à l'ADN protozoaire via la topo isomérase



d'ADN et inhibe sa réplication (32). Des études informatiques ont permis de découvrir que DIZE a une structure similaire à un activateur ACE-2, connu comme xanthone ou XNT (32). Depuis, l'utilisation de DIZE a démontré des effets bénéfiques dans les modèles expérimentaux d'hypertension, d'hypertension pulmonaire, d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, athérosclérose, diabète de type 1, et la maladie oculaire, via une activation de l'ACE-2 (Figure 3) (33).

### Conclusions et perspectives

L'identification de l'hypertension artérielle comme maladie s'est suivie d'une véritable «dissection» des différentes causes physiopathologiques avec, comme corollaire, la découverte du SRAA et l'identification des médicaments IEC et les bloqueurs de RAS. L'hypothèse actuelle d'une voie de signalisation Sars-Cov-2/ACE-2 rajoute une complexité supplémentaire à ce système biologique du SRAA, que nous pensions bien connaître avant le Covid-19. L'administration d'ACE-2 recombinante, ainsi que les agonistes ACE-2 ont montré déjà des résultats expérimentaux intéressants pour toute une série d'affections cardiovasculaires et pulmonaires. Ils pourraient donc avoir un effet favorable vis-à-vis de la prévention du Covid-19, en diminuant la sévérité de l'inflammation induite par l'infection et en protégeant les organes infectés. Chez les patients qui ont contracté l'infection, moduler le rapport de la voie angiotensine [1-7]/ACE2/MASr par rapport à la voie angioten-

sine II/ACE/AT1R/aldostérone pourrait aussi représenter une cible pharmacologique et thérapeutique potentielle. La saga du SRAA n'est pas prête de s'achever au cours du 21<sup>e</sup> siècle: un nouveau chapitre est en train de s'écrire dans le cadre de la pandémie Covid-19, qu'il faudra suivre avec attention.

Remerciements: À Mme Véronique Gatzweiler pour la relecture du manuscrit. Au Pr François Joutet, Service de Néphrologie du CHU de Liège, pour une discussion constructive sur le sujet.

#### Références

1. Valdes-Socin H, Cardiovascular System. In: Valdes-Socin, Joutet F. *Physiopathology for Biomedical Sciences Students* 2020:1-16. University of Liege.
2. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-43. doi:10.1074/jbc.M002615200.
3. Hoffmann M, Kleine-Wever H, Kruger N, Muller M, Drosten C, Pohlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in target cells. *Cell* 181:1-10, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.051
4. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898;8:223-71.
5. Loesch J. Further observations in experimental nephritis. *Arch Pathol* 1927;4:495-6.
6. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347-79.
7. Houssay BA, Fasciolo JC. Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrótica. *Bol Acad Nac Med* 1937;18:342-4.
8. Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1938;14:5.
9. Valdes-Socin H, Bernardo Alberto Houssay (1887-1971): sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales* 2018, 52 (1) 65-72.
10. Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1939;15:420-5.
11. Page I, Helmer O. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940;71:29.
12. Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir F, et al. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1939;15:420.
13. Page IH, Helmer OM, Plentl AA, Kohlstaedt KG, Corcoran AC. Suggested change in designation of "renin-activator" (hypertensinogen) to "renin-substrate (a2globulin)". *Science* 1943;98:153.
14. Braun-Menéndez E, Page IH. Suggested revision of nomenclature: angiotensin. *Science* 1958;127:242.
15. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310:H137-H152, 2016. doi:10.1152/ajpheart.00618.2015
16. Ondetti MA. From peptides to peptidases: a chronicle of drug discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994;34:1-16.
17. 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 Apr 23;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760. Epub 2020 Mar 30.
18. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R1, Bezdicsek T, Schacker T, Chipman JG, Tignanelli CJ, Puskarich MA. Understanding the Renin-Angiotensin-Aldosterone-SARS-CoV-Axis: A Comprehensive Review. *Eur Respir J* 2020 Apr 27. pii: 2000912. doi: 10.1183/13993003.00912-2020.
19. Ke Wang, Wei Chen, Yu-Sen Zhou et Jian-Qi Lian, « SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein », *bioRxiv, Microbiology*, 14 mars 2020 (DOI 10.1101/2020.03.14.988345
20. Keidar S, Gamlie-Lazarovich A, Kaplan M, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005;97(9):946-953. doi:10.1161/01.RES.0000187500.24964.7A 21.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W et al: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005, 11(8):875-879
22. Williams VR, 2018 Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 27:35-41, 2018. doi:10.1097/MNH.0000000000000378.
23. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4:201-215, 2014. doi:10.3389/fendo.2013.00201.
24. Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: What is the evidence? *JAMA* 2020 Mar. 24 [Epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
25. COVID-19 and Cardiology - European Society of Cardiology. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>. Accessed March 21, 2020.
26. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician - Heart Failure Society of America. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-shouldcontinue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. Accessed March 21, 2020.
27. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z et al: Renin angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020, 9(1):757-760.
28. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A, Roguski L, Noor K, Shek A, O'Gallagher K, et al. Treatment with ACE-inhibitors is not associated with early severe SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust;2020.
29. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). [Preprint]. *MedRxiv*, 2020. doi:10.1101/2020.02.27.20028530.
30. Minato T, Nirasawa S, Sato T, Yamaguchi T, Hoshizaki M, et al. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. *Nat Commun* 2020 Feb 26;11(1):1058. doi: 10.1038/s41467-020-14867-z.
31. Hutchinson MP, Watson HJ. Berenil in the treatment of Trypanosoma gambiense infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1962;56:227-30.
32. Hernández Prada JA1, Ferreira AJ, Katovich MJ, Shenoy V, Qi Y, Santos RA, Castellano RK, Lampkins AJ, Gubala V, Ostrov DA, Raizada MK. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension* 2008 May;51(5):1312-7. doi: 10.1161/HYPERTENSION-NAHA.107.108944. Epub 2008 Apr 7.
33. Qaradakhhi T1, Gadaneck LK, McSweeney KR1, Tacey A, Apostolopoulos V, et al. ACE2 Clin Exp Pharmacol Physiol 2020 May;47(5):751-758. doi: 10.1111/1440-1681.13251. Epub 2020 Jan 28. The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases.)