

SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONÉ :

BREF HISTORIQUE ET QUESTIONNEMENTS FACE À LA PANDÉMIE COVID-19

VALDES-SOCIN H (1), JOURET F (2), VROONEN L (1), SCHEEN AJ (3), LANCELLOTTI P (4)

RÉSUMÉ : La percée des secrets de l'hypertension artérielle et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est une des histoires légendaires de la médecine. Les expériences de Tigerstedt sur la rénine, puis le modèle d'hypertension rénale de Loesch et de Gollblatt, constituent un premier chapitre. La course pour élucider le mécanisme de l'angiotensine, l'angiotensinogène et l'enzyme de conversion de l'angiotensine par les équipes de Braun Menéndez et de Page est un deuxième chapitre. Le puzzle de cette élégante cascade biochimique se complète par la description de l'aldostérone isolée par les époux Tait avec Tadeus Rechstein, et, comme corollaire, la description par Conn de l'hyperaldostéronisme primaire. La compréhension physiopathologique du SRAA amène naturellement à la synthèse de l'anti-hypertenseur captopril par Ondetti et Cushman, inaugurant l'ère moderne des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2 (ARAI ou sartans). En mars 2020, une pandémie virale déclenchée par le SARS-CoV-2 embrase la planète. Ce coronavirus utilise comme porte d'entrée cellulaire l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) du SRAA. La voie de signalisation SARS-CoV-2/ACE-2 et ses effets, sur les systèmes cardio-respiratoire et rénal, ouvrent un nouveau chapitre. L'interaction de cet axe SARS-Cov-2/ACE-2 avec les anti-hypertenseurs, mais aussi les activateurs et homologues de l'ACE-2 font objet d'une étude internationale active, à la recherche de cibles thérapeutiques. Cette recherche, que nous synthétisons dans cet article, est destinée à développer notre connaissance sur le SRAA et, nous l'espérons, à améliorer peut-être la prise en charge des patients avec COVID-19.

MOTS-CLÉS : *Hypertension - ACE-2 - COVID-19 - SRAA - SARS-CoV-2*

INTRODUCTION

La percée des secrets de l'hypertension artérielle et du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) s'inscrit dans la légende des sciences du vivant. Comme dans toute légende, la saga du SRAA est rythmée par le succès, mais aussi par les échecs de nombreux chercheurs (1, 2). La pandémie actuelle de la COVID-19 (ou Coronavirus Disease 2019) et le tropisme particulier du virus SARS-CoV-2 pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) ont

RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM : BRIEF HISTORY AND QUESTIONS RELATED TO THE COVID-19 PANDEMIC

SUMMARY : The breakthrough of the secrets of hypertension and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the legends of medicine. The first chapter is the one of Tigerstedt's experiments about renin, and Loesch and Gollblatt's model of renal hypertension. The race to elucidate the mechanisms of angiotensin, angiotensinogen and the angiotensin conversion enzyme cascade, by Braun Menéndez and Page teams, is a second chapter. The puzzle of this elegant cascade is completed by aldosterone isolation by the collaboration of Tait spouses and Tadeus Rechstein. As a corollary of these findings, Conn made the first description of primary hyperaldosteronism. The elucidation of RAAS pathophysiology naturally led to the synthesis of the antihypertensive captopril by Ondetti and Cushman, thereby opening the modern era of ACE inhibitors and ARII blockers. In March 2020, a viral pandemic caused by SARS-Cov-2 ignites the entire planet. This new coronavirus uses the RAAS angiotensin conversion enzyme type 2 (ACE-2) as a gateway. The SARS-CoV-2/ACE-2 signalling pathway and its pathological effects on the cardio-respiratory and renal system of these patients initiate a new chapter. The interaction of SARS-Cov-2/ACE-2 axis with anti-hypertensive agents, as well as with ACE-2 activators and ACE-2 homologs, takes a part of an active international study searching for therapeutic targets. This modern research, summarized in this article, will further develop our knowledge of RAAS and, hopefully, will improve the management of COVID-19 patients.

KEYWORDS : *Hypertension - ACE-2 - COVID-19 - RAAS - SARS-CoV-2*

remis les feux des projecteurs sur le puzzle du SRAA (3). Maintenant, comme avant, la saga du SRAA se poursuit dans les laboratoires, à un rythme effréné et à l'échelle mondiale. Dans cette brève synthèse, il nous semble intéressant, mais aussi utile, de rappeler certains faits marquants inspirant les découvertes passées et actuelles du SRAA. En comprenant les subtilités de cette voie de signalisation, le lecteur pourra ainsi mieux saisir les enjeux et les pistes thérapeutiques qui, espérons-le, contribueront peut-être à améliorer la prise en charge des patients atteints de la COVID-19.

LA RÉGULATION DE LA PRESSION ARTÉRIELLE : LE REIN, LE FOIE ET LES HORMONES

En 1898, les expériences du Finlandais Tigerstedt et de son étudiant danois Bergmann démontrent que les injections d'extraits du cor-

- (1) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Néphrologie, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de Diabétologie, CHU Liège, Belgique.
- (4) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.

tex rénal produisent une élévation de la pression artérielle : ils appellent cette substance rénine (4). Des années passent jusqu'à ce que l'intérêt de la communauté scientifique se focalise à nouveau sur le rein et son rôle dans l'hypertension artérielle. Ainsi, les chercheurs observent que, lorsque l'on ischémié expérimentalement un rein en réduisant le calibre de l'artère rénale, on obtient, après quelques minutes, une élévation de la pression artérielle, réversible, à la levée de l'obstacle (1, 2). L'hypertension est plus importante chez le chien avec un seul rein, suggérant un effet protecteur du rein controlatéral. Dans ce modèle, la section des nerfs sympathiques n'empêche pas le développement d'une hypertension artérielle permanente. John Loesch (1897-?) né en Autriche-Hongrie, mais travaillant aux USA, et l'américain Harry Goldblatt (1891-1977) le démontrent en 1927 et en 1934, respectivement. Les travaux du premier seront ignorés (5), alors que le deuxième deviendra célèbre (6). Les deux chercheurs nous auront légué, toutefois, un modèle d'hypertension expérimentale qui permettra de notables avancées dans le domaine de l'hypertension artérielle.

À l'institut de Physiologie de Buenos Aires, dirigé par le prix Nobel argentin Bernardo Houssay (1887-1971) (7), le sujet de l'hypertension est investigué activement. Houssay et Fasciolo greffent, en 1937, un rein ischémié dans le cou de chiens préalablement néphrectomisés, induisant une hypertension chronique (8). L'expérience est renouvelée par Houssay et

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.

Taquini dans le modèle du crapaud *Bufo arenarum* Henle (9). Ces expériences suggèrent la sécrétion d'une substance hypertensive par le rein même, différente de la rénine. Elles sont confirmées par d'autres groupes, comme celui du prix Nobel Corneille Heymans, le savant gantois. Quelle est donc la nature de cette mystérieuse substance ?

Sous l'impulsion de Houssay, Eduardo Braun Menéndez (1903-1959) forme une équipe composée des Dr Juan Carlos Fasciolo, Juan Maria Muñoz, Alberto Taquini et Luis Federico Leloir (prix Nobel de Chimie en 1970) (Figure 1). En 1939, ils réussissent à extraire une substance à action vasoconstrictrice, qu'ils nomment hypertensine, à partir du sang veineux de reins rendus ischémiés (10). Ces quatre chercheurs démontrent, à leur tour, que la rénine agit comme une enzyme afin de produire de l'hypertensine (appelée aujourd'hui «angiotensine»). Ils nomment hypertensinogène (ou «angiotensinogène») le substrat protéique de la rénine et ils démontrent sa production hépatique. Le plasma inactive l'hypertensine par l'action d'autres enzymes ou hypertensinases (aujourd'hui connues comme ACE-1 ou angiotensine conversion enzyme type 1). Deux mois après la publication argentine, les Drs Irvine Henley Page (Figure 2) et OM. Helmer, travaillant pour Eli Lilly Research Laboratories, (Indianapolis), démontrent également l'existence d'une substance rénale vasoactive, en objectivant son effet vasoconstricteur dans la queue de chien et l'oreille du lapin (11). En 1940, ils isolent, par des méthodes chimiques semblables, l'angiotensine (angiotensine) (11). Pendant des années,

Figure 2. Irvine Heinly Page (1901-1991) - à droite de la photo - et un technicien, au laboratoire de la Cleveland Clinic, dans les années 1960.



il règnera une confusion sur l'identité de l'hormone découverte par les deux équipes, résolue enfin en 1957, à la Conférence de Ann Arbor, USA. En sirotant un verre de Martini, les deux responsables des équipes de recherche, jadis concurrentes, se mettent d'accord sur une nouvelle nomenclature. Un bref rapport, publié dans la prestigieuse revue Science, scelle leur accord : ils combinent les noms d'hypertensine et d'angiotonine, pour en créer celui d'angiotensine (12, 13).

LE PUZZLE DU SYSTÈME RÉNINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTÉRONE ENFIN RÉSOLU ?

Dans les années 1940, un puissant minéralocorticoïde, appelé électrocortine, est décrit par Grundy. En 1953, Sylvia Agnes Sophia Tait (1917-2003), James Tait et Tadeus Rechstein, de Bâle, cristallisent 21 mg d'électrocortine à partir de 500 kg de glandes surrénales (1, 2). Cette hormone sera, ensuite, rebaptisée aldostérone. En 1955, Jerome W. Conn (1907-1994) décrit l'hyperaldostéronisme primaire, sur un cas d'un adénome surrénalien (1). Skeggs et coll. réussissent à isoler le décapeptide Angiotensine I (Ang I) et l'octopeptide Angiotensine II (Ang II). Skeggs identifie aussi l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE-1) qui convertit Ang I en Ang II (1, 2). Puis, la génération d'angiotensine et la destruction de la bradykinine sont aussi démontrées dans la voie du SRAA (1, 2, 14, 15).

L'argentin Miguel Angel Ondetti (1930-2004) et l'américain David Cushman (1939-2000), travaillant pour le laboratoire Squibb, synthétisent en 1975 le captopril, le premier des inhibiteurs de l'ACE-1 (1, 16). Le captopril deviendra une molécule incontournable dans le traitement pharmacologique de l'hypertension et ouvrira la voie à de nombreux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) puis aux antagonistes des récepteurs AT1 de l'Ang II (sartans). Grâce à cette découverte, le prix Lasker sera attribué à ces deux chercheurs (1).

LA PANDÉMIE DE LA COVID-19 : UN NOUVEL AXE SARS-CoV-2 /ACE-2 ?

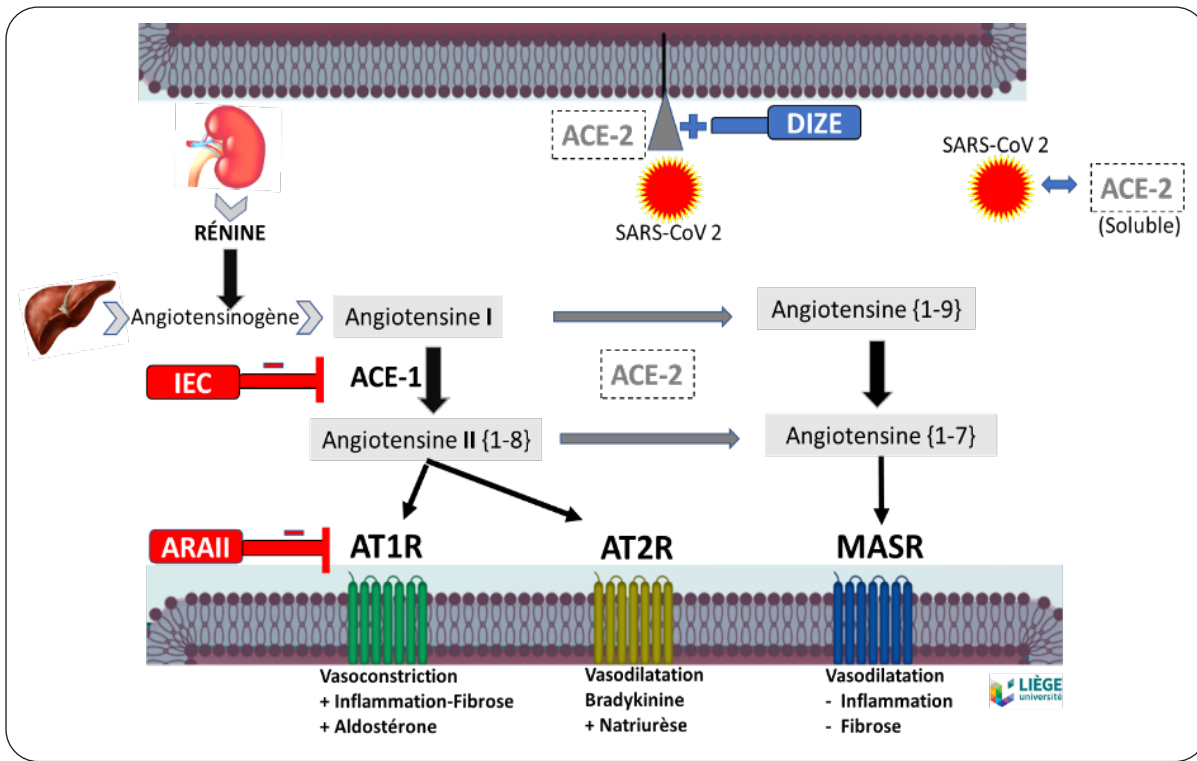
En décembre 2019, une pneumonie causée par un nouvel agent viral SARS-CoV-2 survient à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine.

Le 11 mars 2020, la pandémie virale COVID-19 embrase tour à tour l'Asie, l'Europe et les Amériques, pour devenir planétaire (17). Ce nouveau virus, comme le SARS-CoV-1, a, comme porte d'entrée dans l'organisme, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) (17, 18). L'ACE-2 est une zinc carboxypeptidase, homologue de l'enzyme de conversion (ACE-1) de l'angiotensine, découverte en 2000 (18).

De nos jours, nous savons que le SRAA se compose d'une voie « activatrice » représentée par la voie classique (1, 16, 17) et historique d'angiotensine II/ACE-1/AT1R/aldostérone et d'une voie « inhibitrice », représentée par la voie angiotensine [1-7]/ACE-2 (16, 17) (Figure 3). Alors que la stimulation des récepteurs AT1R via l'angiotensine II produit une vasoconstriction, une fibrose et la sécrétion d'aldostérone, sa liaison aux récepteurs AT2R favorise une vasodilatation, une production de bradykinine et une augmentation de la natriurèse (16, 17). L'angiotensine (1-7), produite par l'action d'ACE-2, agit sur les récepteurs MAS en favorisant une vasodilatation, une diminution de l'inflammation ainsi que de la fibrose (16, 17). L'ACE-2 contrecarre, donc, les effets de l'ACE-1 et elle catalyse le décapeptide angiotensine I et l'octopeptide angiotensine II en un heptapeptide ou angiotensine (1-7) (Figure 3). Rappelons que chez les patients avec une insuffisance cardiaque, les effets bénéfiques de la spironolactone (antagoniste de l'aldostérone) sont en rapport avec une augmentation de l'activité et de l'expression ARNm d'ACE-2 dans les macrophages (19, 20).

L'ACE-2 est exprimée dans tous les tissus, en particulier dans les poumons, le tube digestif, les reins, le pancréas et le cerveau, tissus qui semblent être des cibles privilégiées du virus (16, 17). Contrairement à l'ACE-1, la circulation endogène de l'ACE-2 soluble est assez faible. La surface virale du SARS-CoV-2 exprime une protéine appelée SPIKE (protéine S), qui se lie au domaine extracellulaire de l'ACE-2 avec une affinité élevée (21). Signalons que la souris avec une délétion du gène ACE-2 est protégée vis-à-vis de l'infection SARS-CoV-1 (22). Pour le SARS-CoV-1, mais pas formellement pour le SARS-CoV-2, il est démontré que l'infection et la protéine S ("spike") entraînent une forte diminution de l'expression d'ACE-2 (16, 17, 20). La diminution de l'activité d'ACE-2, enfin, serait ainsi un facteur aggravant les lésions inflammatoires d'organes induites par le SARS-CoV-2, en particulier des poumons.

Figure 3. Voie de signalisation du SRAA, ACE-2 et COVID-19 (explications dans le texte). Adaptée de Chappell et coll. 2005, Hernandez Prada 2008 et Valdes Socin H 2020.



DIZE : diminazène acéturate (activateur ACE-2), IEC : inhibiteur enzyme convertase, COVID 19 : COronaVirus Infectious Disease 2019, ARAII, antagoniste du récepteur angiotensine de type II, AT1R et AT2R : récepteurs angiotensine I et II, MASR : (pour mitochondrial assembly 1 receptor).

COVID-19 ET ACE-2 : DES LIAISONS DANGEREUSES

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). Cette dernière, comme décrit dans la **Figure 3**, est protectrice au niveau cardiovasculaire et tissulaire. En effet, une augmentation du ratio angiotensine II/Ang-(1-7) peut exacerber les lésions pulmonaires, endothéliales, vasculaires et tissulaires initialement provoquées par la 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 SARS-CoV-2. La perte d'ACE-2 pulmonaire exacerbe potentiellement l'hypertension, la détresse respiratoire et la fibrose post-infection virale (16, 17).

Aussi, un transfert similaire du virus au cerveau via l'ACE-2 est possible, via divers nerfs. Le syndrome d'anosmie/dysgueusie ne serait

pas étranger à ce mécanisme dans la primo-infection par SARS-CoV-2 (16, 17). ACE-2 est également exprimée dans l'épithélium tubulaire du rein. Des études cliniques ont rapporté une surexpression de l'ACE-2 dans les urines des patients diabétiques (22). Cette surexpression semble être le reflet d'une excrétion pathologique de l'ACE-2 rénale (22). La perte de l'activité enzymatique ACE-2, en cas d'infection COVID-19, peut contribuer à l'altération du transport de sodium, favorisant une rétention hydrosodée, une augmentation du volume sanguin et de la pression artérielle, voire des effets aigus et chroniques sur les lésions rénales pré-existantes (16, 17, 22).

Savoir dans quelle mesure le SARS-CoV-2 infecte le cœur ou d'autres tissus, contribuant potentiellement à une myocardite, est un sujet prioritaire à étudier (16, 17, 22, 23). L'expression réduite de l'ACE-2 dans le système vasculaire peut également favoriser le dysfonctionnement et l'inflammation endothéliale, exacerber l'athérosclérose et le diabète déjà existants (16, 17, 22, 23).

COVID-19 ET TRAITEMENTS INHIBITEURS DU SRAA : AMIS OU ENNEMIS ?

Certains auteurs avancent l'hypothèse que les inhibiteurs d'ACE-1 (captopril, énalapril, etc.) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (valsartan, etc.) augmentent l'expression d'ACE-2 et, par voie de conséquence, la pénétration intracellulaire du virus (24). Il est également suggéré, que la plus grande virulence du SARS-CoV-2 tiendrait d'une affinité 10 à 20 fois plus élevée de sa protéine S1 pour ACE-2 que celle du premier virus SARS-CoV (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 s'opposant à l'arrêt des inhibiteurs du SRAA pendant la pandémie de COVID-19, dans l'optique hypothétique 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. Plusieurs études rétrospectives ainsi qu'une méta-analyse apportent des arguments qui justifient cette recommandation (27-30). Ces dernières études semblent indiquer, en outre, un effet protecteur chez les patients avec COVID-19, lorsque l'on bloque la voie SRAA, avec, en prime, une réduction significative de la charge virale (27, 28). Signalons, enfin, une étude récente démontrant une diminution de la réponse inflammatoire et des taux de l'interleukine-6 (IL-6) chez les patients avec COVID-19 traités par des inhibiteurs du SRAA (27).

«Stopping ACE-inhibitors (or angiotensin receptor blockers) in Covid-19» (Clinicaltrials.gov NCT04353596) est une étude allemande qui teste si l'arrêt des traitements par IEC ou antagonistes des récepteurs AT1 améliore le devenir des patients. Au contraire, une étude américaine («Losartan for patients with COVID-19 requiring hospitalization» : NCT04312009) émet l'hypothèse que l'instauration d'un traitement par un antagoniste du récepteur AT1 serait bénéfique. Plus d'études épidémiologiques sont nécessaires pour évaluer les risques ou les bénéfices de l'utilisation d'inhibiteurs de SRAA chez les patients COVID-19 hypertendus, avec une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale chronique.

ACE-2 : CIBLE THÉRAPEUTIQUE DE LA 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, 35).

Le fait de savoir 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. Deux essais cliniques randomisés, un chinois et un autre autrichien, proposent une injection 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 SARS-CoV-2, 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, dès lors, être utilisée pour diminuer les atteintes pulmonaires (30).

Une deuxième approche est celle des agonistes ou activateurs de l'ACE-2 endogène. Le diminazène acéturate (DIZE) est, à l'origine, un antiprotozoaire, utilisé, dans les années soixante, 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 topoisomérase 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 xanthénone ou XNT (32). Depuis, DIZE a démontré avoir des effets bénéfiques dans les modèles expérimentaux d'hypertension, hypertension pulmonaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, athérosclérose, diabète de type 1, et maladie oculaire, via une activation de l'ACE-2 (Figure 3) (33).

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'exploration de la voie du SRAA au cours du XX^{ème} siècle est une des aventures scientifiques les plus paradigmatiques de la médecine. L'identification de l'hypertension artérielle comme maladie est suivie d'une véritable dissection physiopathologique des différentes causes avec, comme corollaire, la découverte du SRAA et l'identification des médicaments IEC et des bloqueurs du récepteur de l'angiotensine.

L'hypothèse actuelle d'une voie de signalisation SARS-CoV-2/ACE-2 ajoute une complexité supplémentaire à la biologie du SRAA, que nous pensions bien connaître. Les interactions entre ACE-2, IEC/ARAI et la COVID-19 sont encore mal comprises. Alors qu'ACE-2 est une porte d'entrée connue de la COVID-19, elle constitue une cible pharmacologique possible (32-35). L'administration de ACE-2 recombinante, ainsi que les agonistes ACE-2 ont déjà montré des résultats expérimentaux intéressants pour toute une série d'affections cardiovasculaires et pulmonaires. Ils pourraient, donc, avoir un effet favorable vis-à-vis de cette infection, 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]/ACE-2/MASR par rapport à la voie angiotensine II/ACE-1/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 XXI^{ème} siècle : un nouveau chapitre est en train de s'écrire dans le cadre de la COVID-19, qu'il faudra suivre avec attention.

BIBLIOGRAPHIE

- Valdes-Socin, H. Axe SARS-Cov2-système rénine-angiotensine-aldostérone : aspects endocriniens et perspectives. *Vaisseaux, Cœur, Poumons* 2020;**25**:1-4.
- Valdes-Socin H. *Cardiovascular System*. In : Valdes-Socin, Jouret F. Physiopathology for Biomedical Sciences Students. Université de Liège;2020:1-16.
- Hoffmann M, Kleine-Wever H, Kruger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in target cells. *Cell* 2020;**181**:1-10.
- Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898;**8**:223-71.
- Loesch J. Further observations in experimental nephritis. *Arch Path* 1927;**4**:495-6.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension : the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;**59**:347-79.
- Houssay BA, Fasciolo JC. Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrótica. *Bol Acad Nac Med* 1937;**18**:342-4.
- Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1938;**14**:5.
- Valdes-Socin H. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales* 2018;**52**:65-72.
- 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.
- Page I, Helmer O. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin activator. *J Exp Med* 1940;**71**:29.
- Braun Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir F, et al. La substancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1939;**15**:420.
- Page IH, Helmer OM, Plentl AA, et al. Suggested change in designation of "renin activator" (hypertensinogen) to "renin-substrate (a2globulin)". *Science* 1943;**98**:153.
- Braun-Menéndez E, Page IH. Suggested revision of nomenclature: angiotensin. *Science* 1958;**127**:242.
- Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;**310**:H137-52.
- Ondetti MA. From peptides to peptidases : a chronicle of drug discovery. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994;**34**:1-16.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;**382**:1653-9.
- Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV-Axis : a comprehensive review. *Eur Respir J* 2020;**56**:2000912
- Ke W, Wei C, Yu-Sen Z, Jian-Qi L. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route : CD147-spike protein. *bioRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.14.988345.
- Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, et al. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005;**97**:946-53.
- Williams VR, Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018;**27**:35-41.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;**11**:875-9.
- Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, et al. Update on the Angiotensin converting enzyme 2-Angiotensin (1-7)-MAS receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;**4**:201-15.
- Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : what is the evidence? *JAMA* 2020;**323**:1769-70.
- European Society of Cardiology. COVID-19 and Cardiology. En ligne : <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology>. Consultation du 21 mars 2020.
- Heart Failure Society of America. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. En ligne : <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. Consultation du 21 mars 2020.

27. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;**9**:757-60.
28. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:967-74.
29. Barochiner J, Rocío Martínez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity : a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020;**10**:1111/jcpt.13246.
30. Minato T, Nirasawa S, Sato T, et al. B38-CAP is a bacteria-derived ACE2-like enzyme that suppresses hypertension and cardiac dysfunction. *Nat Commun* 2020;**11**:1058.
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 JA, Ferreira AJ, Katovich MJ, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension* 2008;**51**:1312-7.
33. Qaradakhi T, Gadanec LK, McSweeney KR, et al. The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020;**47**:751-8.
34. Haeck G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Rev Med Liege* 2020;**75**:226-32.
35. Valdes-Socin H, Waltregny D. Covid-19 et TMPRSS2 : aspects endocriniens et perspectives thérapeutiques. *Urologie* 2020;**16**:6-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr H. Valdes-Socin, Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Hg.valdessocin@chuliege.be