

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

Faculté de Médecine

Année 2021

2021 TOU3 1017

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Caroline PENDARIES

Le 19 avril 2021

**Interaction entre l'hypertension et l'inflammation sur la pression
artérielle et sur le pronostic des patients atteints de la COVID-19 :**
*Une étude rétrospective des patients hospitalisés au CHU
de Toulouse entre mars et avril 2020*

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques AMAR

Jury :

Monsieur le Professeur Jacques AMAR	Président
Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC	Assesseur
Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE	Assesseur
Madame le Docteur Agnès RIBES	Assesseur
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC	Assesseur

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

Faculté de Médecine

Année 2021

2021 TOU3 1017

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement par

Caroline PENDARIES

Le 19 avril 2021

**Interaction entre l'hypertension et l'inflammation sur la pression
artérielle et sur le pronostic des patients atteints de la COVID-19 :**
*Une étude rétrospective des patients hospitalisés au CHU
de Toulouse entre mars et avril 2020*

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jacques AMAR

Jury :

Monsieur le Professeur Jacques AMAR	Président
Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC	Assesseur
Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE	Assesseur
Madame le Docteur Agnès RIBES	Assesseur
Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC	Assesseur



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul

Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques
Professeur ARLET Philippe	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur BOUTAULT Franck	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur CARATERO Claude	
Professeur CHAMONTIN Bernard	
Professeur CHAP Hugues	
Professeur CONTÉ Jean	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur GRAND Alain	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur LAGARRIGUE Jacques	
Professeur LANG Thierry	
Professeur LAURENT Guy	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur MAGNAVAL Jean-François	
Professeur MANELFE Claude	
Professeur MASSIP Patrice	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur MOSCOVICI Jacques	
Professeur MURAT	
Professeur RISCHMANN Pascal	
Professeur RIVIERE Daniel	
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUDAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements aux membres du Jury

A Monsieur le Professeur Jacques AMAR,

Un incommensurable merci de me faire l'honneur de présider ce jury, de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir fait confiance. Vos conseils bienveillants, votre vision passionnée de la médecine et de la recherche m'ont portée. Evoluer à vos côtés aura été l'une des expériences les plus enrichissantes de mon internat ; et l'arrivée de la première vague de la COVID-19 dans le service restera un moment fort et inoubliable, à jamais gravé. Je mesure la chance que j'ai eue d'être à vos côtés, en tant qu'interne et thésarde, pendant cette période. A travers vous, c'est aussi tout le service de Cardiologie de Ranguel que je remercie infiniment pour son professionnalisme et sa cohésion au quotidien comme dans l'urgence. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse et de l'intérêt que vous portez à ce travail, surtout dans ce contexte très compliqué de crise sanitaire. Je profite de cette thèse pour vous adresser mon sincère respect et ma reconnaissance pour votre investissement sans faille dans la direction de l'internat de Médecine Générale et dans l'accompagnement bienveillant de vos internes. Je vous remercie aussi pour votre implication au quotidien et votre énergie infinie pendant cette crise mais aussi au-delà, en portant sans répit la médecine de ville au cœur du système de soin.

A Monsieur le Professeur Bernard PAYRASTRE,

C'est avec une émotion particulière que je vous remercie de me faire à nouveau l'honneur de participer au jury de ma thèse de Médecine, 16 ans après ma thèse de Sciences sous votre direction. Ma reconnaissance et mon respect sont indicibles et éternels. Votre parcours, vos connaissances scientifiques et médicales, votre implication passionnée auprès des chercheurs, médecins ou étudiants sont précieux et inépuisables. Ce que vous avez construit est aujourd'hui indispensable. Vous avez su faire le lien entre la recherche publique et la médecine, mais surtout transformer des recherches fondamentales en approches appliquées, répondant ainsi aux urgences médicales comme pendant cette pandémie. J'aimerais poursuivre cette interaction depuis la médecine de ville.

A Madame le Docteur Agnès RIBES,

Un très grand merci de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. C'est avec une profonde gratitude et une grande fierté de vous savoir dans mon jury. Notre parcours commun nous a rapprochés il y a 3 ans et depuis j'ai apprécié chacune de nos discussions. C'est avec une énergie immense et une motivation sans faille que vous exercez la spécialité de Biologie Médicale et je vous souhaite le meilleur pour la suite, vous le méritez. J'aimerais sincèrement que l'on puisse poursuivre encore nos échanges autour de projets communs, professionnels ou amicaux.

A Monsieur le Docteur Thierry BRILLAC,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Un grand merci pour nos échanges concernant les données de la médecine de ville au départ de cette étude. Merci aussi pour vos enseignements et votre implication au quotidien pour l'accompagnement des internes de médecine générale, que ce soit pour leurs recherches ou pour leur pratique médicale.

Enfin, à vous tous, chers membres du Jury,

Je suis donc très honorée que vous ayez accepté de lire ces travaux et d'assister à ma soutenance. J'étais particulièrement désireuse de vous réunir tous ensemble afin de mettre l'accent, au travers de vos spécialités à chacun, sur l'importance de maintenir une collaboration étroite entre la médecine de ville, la médecine de spécialité, la biologie médicale et la recherche médicale, et ce plus que jamais pendant cette pandémie.

Je dédie cette thèse

A mes trésors, mes filles,

*Mon amour et mon admiration pour vous
sont incommensurables.*

*Vous me comblez de bonheur au quotidien,
ma fierté est indescriptible.*

*Vous faites de moi la plus heureuse des
mamans et, en vous donnant la vie, vous avez
donné un nouveau sens à la mienne...*

*Que cet ouvrage vous aide à réaliser qu'il n'y a pas
d'âge pour vous reconvertir...*

*Peu importe vos futurs choix, vos doutes, vos erreurs,
si vous écoutez votre cœur,*

si vous restez fidèles à vos belles valeurs et

si vous avancez toujours curieuses,

vous serez assurées de ne jamais être déçues...

Je vous aime fort, « plus grand que l'Univers »...

A toi, mon pilier,

Au binôme que nous formons depuis 18 ans...

Que ce travail soit le témoignage de mon amour,

l'expression de mon infinie gratitude et de ma

profonde reconnaissance pour tous les

sacrifices déployés pour la concrétisation

de cette reconversion.

Ensemble nous avons traversé d'innombrables

moments fabuleux et de nombreuses épreuves,

Ensemble nous nous sommes toujours relevés

encore plus forts...

Je mesure la chance de vivre à tes côtés,

Merci pour tout.

Oui, tu es mon pilier...

Et pensées très émues pour...

Mes parents que j'aime et toujours présents, dans les beaux moments comme dans les tempêtes, merci pour tout ce que vous m'avez transmis et donné, vous êtes formidables...

Mes grands-parents regrettés, et mes grands-mères parties pendant cet internat... vous me manquez terriblement...

Mon très cher grand frère et sa famille, mon amour de nièce déjà si grande, je me remémore encore chaque seconde du jour de ta naissance depuis ma maison en Angleterre et mon émotion si grande à l'appel de ton papa...

Ma fabuleuse belle-famille, merci pour votre soutien et votre infinie bienveillance...

Mes amies et amis, vous savez combien votre amitié me porte au quotidien, merci d'être toujours là... A vos familles et à vos petites merveilles auprès desquelles j'ai été trop peu présente ces dernières années...

Mes co-externes et co-internes, ensemble nous avons vécu une sacrée aventure, partagé des moments très forts et inoubliables...

Mes maîtres de stages ambulatoires et les services hospitaliers auprès desquels j'ai évolué et progressé pendant l'externat puis l'internat... merci pour votre « compagnonnage » et pour tout ce que vous m'avez appris... à l'avenir, gageons de rester toujours connectés, même aux 4 coins de notre beau Sud-Ouest...

Le personnel soignant qui œuvre au quotidien, et plus que jamais depuis un an pendant cette difficile période...

Les patients et leurs familles douloureusement endeuillées pendant cette triste pandémie...

La communauté des Chercheurs, et la Recherche Scientifique qui m'a toujours motivée avec passion depuis plus de 20 ans et que j'ai quitté un temps pour me consacrer à l'apprentissage de la Médecine Générale, pour être encore au plus près des patients et de leurs familles...

Je réalise, avec le recul et par cette reconversion débutée à 35 ans, que les 2 professions de Chercheur et Médecin s'animent essentiellement avec le même trépied :

Passion, Intuition et Empathie...

Avec ces 2 métiers, le questionnement et le doute sont incessants, infinis et souvent insomniants, mais la satisfaction est toujours immense quand, au bout, on parvient à comprendre, soigner, aider, soulager ou simplement accompagner son prochain...

*« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être
fidèle aux lois de l'honneur et de la probité »*

TABLE DES MATIERES

I.	ABREVIATIONS.....	2
II.	RESUME.....	3
III.	ABSTRACT	4
IV.	INTRODUCTION.....	5
V.	MATERIELS ET METHODES	9
A.	POPULATION	9
1.	<i>Critères d'inclusion.....</i>	9
2.	<i>Critères d'exclusion</i>	9
B.	CRITERES DE JUGEMENT	9
1.	<i>Objectif principal.....</i>	9
2.	<i>Objectifs secondaires</i>	9
C.	DONNEES RECUEILLIES ET MODE DE RECUEIL.....	9
D.	ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	11
E.	DEMARCHES REGLEMENTAIRES POUR LA RECHERCHE.....	12
VI.	RESULTATS.....	13
VII.	DISCUSSION	20
VIII.	FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	27
A.	FORCES DE L'ETUDE	27
B.	LIMITES DE L'ETUDE.....	27
IX.	CONCLUSION, IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES	29
X.	RÉFÉRENCES	30
XI.	ANNEXES.....	34
A.	ARTICLE DE CES TRAVAUX PUBLIES DANS « THE JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION ».....	34

I. ABREVIATIONS

- **ACE2** : Enzyme de conversion de l'Angiotensine 2
- **ARA2** : Antagoniste des récepteurs de l'Angiotensine 2
- **BP** : Blood pressure / pression artérielle
- **CEREES** : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé
- **CI** : Intervalle de confiance
- **CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- **COVID-19** : COronaVirus Disease 2019
- **CRP** : Protéine C réactive
- **eNOS**: NO-synthase endothéliale
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **LPS** : Lipolysaccharide
- **n** : Nombre de patients
- **NO** : Oxyde nitrique
- **NLR** : Rapport du nombre de Neutrophiles sur le nombre de Lymphocytes sanguins
- **p** : p-value
- **PAD** : Pression artérielle diastolique
- **PAM** : Pression artérielle moyenne = $(PAS + 2 \times PAD) / 3 = PAD + (PP / 3)$
- **PAS** : Pression artérielle systolique
- **PLR** : Rapport du nombre de Plaquettes sur le nombre de Lymphocytes sanguins
- **PP** : Pression Pulsée ou pression différentielle = $PAS - PAD$
- **SARS-CoV-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
- **r** : Coefficient de corrélation
- **RAA** : Rénine-Angiotensine-Aldostérone
- **RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données
- **RR** : Risque relatif
- **RT-PCR** : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
- **SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aigüe
- **Se** : Sensibilité
- **Sp** : Spécificité
- **SRA** : Système rénine-angiotensine

II. RESUME

Introduction: L'hypertension artérielle représente l'une des plus fréquentes comorbidités des patients atteints de formes sévères de la COVID-19. Cependant, son impact sur l'évolution clinique n'est pas clair. Un lien étroit entre l'inflammation et la pression artérielle (PA) a été décrit dans de nombreux contextes, et il semble que l'inflammation joue également un rôle clé dans le pronostic des patients COVID-19+.

L'objectif de cette étude a donc été d'analyser l'impact des interactions entre l'hypertension et l'inflammation sur la PA pendant l'hospitalisation et sur l'évolution clinique des patients.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique par le recueil des données cliniques de 129 patients hospitalisés pour COVID-19 au CHU de Toulouse de mars à avril 2020. Le critère de jugement principal de l'évolution clinique au cours de l'hospitalisation comprenait l'admission en soins intensifs, en réanimation ou le décès. L'inflammation était explorée à l'entrée par les dosages de la protéine C réactive (CRP) et les rapports Neutrophiles (NLR) ou Plaquettes (PLR) sur Lymphocytes.

Résultats: Chez les 79 patients normotendus, nous avons identifié une forte corrélation entre le taux de CRP ($p < 0.01$) ou les NLR et PLR ($p < 0.001$) et le devenir de la PA les trois premiers jours d'hospitalisation. Une corrélation non retrouvée chez les 50 patients hypertendus.

Par ailleurs, nous avons remarqué, à l'aide d'une analyse multivariée après ajustements, qu'un niveau élevé de CRP à l'entrée était prédictif d'un plus mauvais pronostic chez les hypertendus ($RR\ 2.52; 95\%CI\ (1.03- 6.17); p=0.04$) mais pas chez les normotendus.

Conclusion: Notre étude révèle que chez les patients COVID-19+, l'hypertension altère la relation entre inflammation et PA au cours de l'hospitalisation et a un impact péjoratif sur l'évolution clinique.

Ces données pourraient expliquer le lien entre l'hypertension et le pronostic des patients COVID-19+.

Mots clés: *COVID-19, hypertension, inflammation, C-reactive protein, pronostic.*

III. ABSTRACT

Introduction: Arterial hypertension represented one of the most common comorbidities in patients with COVID-19. However, the impact of hypertension on COVID-19 patients outcome is not clear. Close connections between inflammation and blood pressure (BP) have been described and inflammation plays a key role in COVID-19 patient's outcome. Whether hypertension impairs the relationship between inflammation, BP and outcomes in this context is not known. The aim of this study was to examine the interactions between inflammation and hypertension status on BP and clinical outcome in patients hospitalized with COVID-19.

Methods: We designed a retrospective study in 129 patients hospitalized with COVID-19 at Toulouse University Hospital from March to April 2020. The hospital outcome was admission to an intensive care unit or death. The inflammatory markers were blood C reactive protein level (CRP), neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio.

Results: We identified strong correlations between CRP ($p < 0.01$) and the other inflammatory markers recorded on admission ($p < 0.001$) with mean BP within 3 days after admission in the 79 normotensive patients, whereas these correlations were absent in the 50 patients with hypertension. Also, we observed after multivariate adjustment that CRP level predicted a worse prognosis in hypertensive patients ($RR\ 2.52; 95\%CI\ (1.03- 6.17); p=0.04$) whereas CRP was not predictive of outcome in patients without hypertension.

Conclusion: In conclusion, the study revealed that in COVID-19 patients, hypertension impairs the relationship between inflammation and BP and interacts with inflammation to affect prognosis. These findings provide insights that could explain the relation between hypertension and outcomes in COVID-19 patients.

Key words: *COVID-19, hypertension, inflammation, C-reactive protein, prognosis.*

IV. INTRODUCTION

L'année 2020 a été marquée par l'émergence d'une zoonose virale responsable d'une pandémie mondiale de maladie à Coronavirus 2019, la COVID-19, dont les premiers cas ont été signalés pour la première fois à Wuhan, en Chine, le 31 décembre 2019. Il s'agit d'une infection respiratoire aiguë contagieuse, potentiellement grave, due à un virus à ARN de la famille des coronavirus, le virus SARS-CoV-2 (« Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 »). La contamination interhumaine se réalise par le biais de gouttelettes de salive projetées lors de la toux, de l'éternuement, des postillons, de contact direct avec la muqueuse oropharyngée, mais aussi par contact avec des surfaces contaminées.

En une année, entre le 31 décembre 2019 et le 4 janvier 2021, le nombre de cas de COVID-19 confirmés dans le monde était de 83 715 617 (dont 2 655 728 en France) incluant 1 835 901 décès (dont 65 037 en France) d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (1).

Le taux de mortalité est particulièrement difficile à déterminer pour la COVID-19 car il repose sur la connaissance du nombre total de personnes infectées, et pas seulement des cas confirmés, ainsi que du nombre exact de décès imputables à la maladie. Or de nombreuses personnes infectées présentent des symptômes légers, voire aucun, et de ce fait ne sont pas détectées ; de plus, le délai entre l'infection et le décès peut être très long. De nombreux pays ont également du mal à compter avec précision tous les décès liés au virus et les registres de décès suggèrent que de nombreux morts ne sont pas pris en compte dans les chiffres officiels. Aujourd'hui, plusieurs études – fondées sur des méthodologies différentes et complémentaires – estiment que, dans la plupart des pays, la mortalité de la COVID-19 se situerait entre aux alentours de 1 % (1). En Europe de l'Ouest, la létalité de la COVID-19 en 2020 a été de 1,15% avec moins de 1% en dessous de 65 ans, et plus de 5% au-delà de 80 ans et 17% chez les 90 ans et plus.

Au cours de l'avancée de la pandémie durant le premier semestre 2020, il est rapidement ressorti que certaines personnes étaient plus à risque de complications que d'autres, avec plus d'hospitalisations, d'entrées en réanimation et de décès. Les personnes âgées ou avec des comorbidités étaient en effet exposées à davantage de complications.

De nombreuses études visant à déterminer les facteurs de risque d'une infection par le SARS-CoV-2 ont démarré depuis le début de la pandémie.

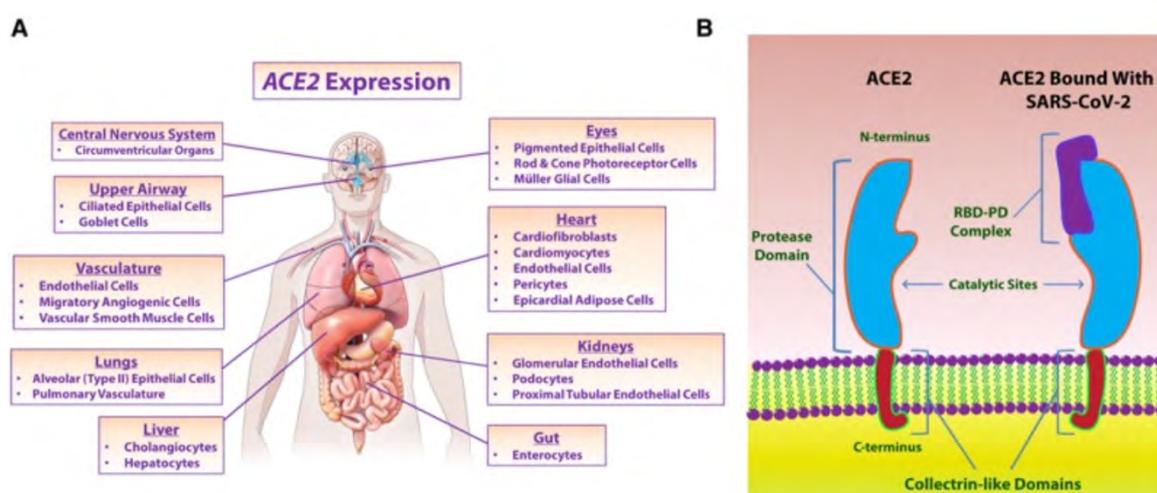
Parmi les facteurs déterminants du pronostic de la COVID-19, l'impact de l'hypertension reste controversé. Dans certaines études, il a été montré qu'elle augmenterait la sévérité de

la maladie et la mortalité des patients, surtout chez les plus de 70 ans (2–5) alors que d’autres études ne retrouvent pas de lien évident (6–8).

Les raisons de cette surmortalité chez les hypertendus ne sont donc pas claires. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées : interaction entre les bloqueurs du système rénine-angiotensine (SRA) et l’entrée du virus *via* le récepteur de l’angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), effet de l’âge, modification du microbiote associée à l’hypertension artérielle (9–14)...

Sur le plan physiopathologique, nous savons que le récepteur ACE2, porte d’entrée du virus, est exprimé par différents types cellulaires comme les cellules épithéliales pulmonaires, nasales, intestinales, rénales, neurales et endothéliales (Figure 1).

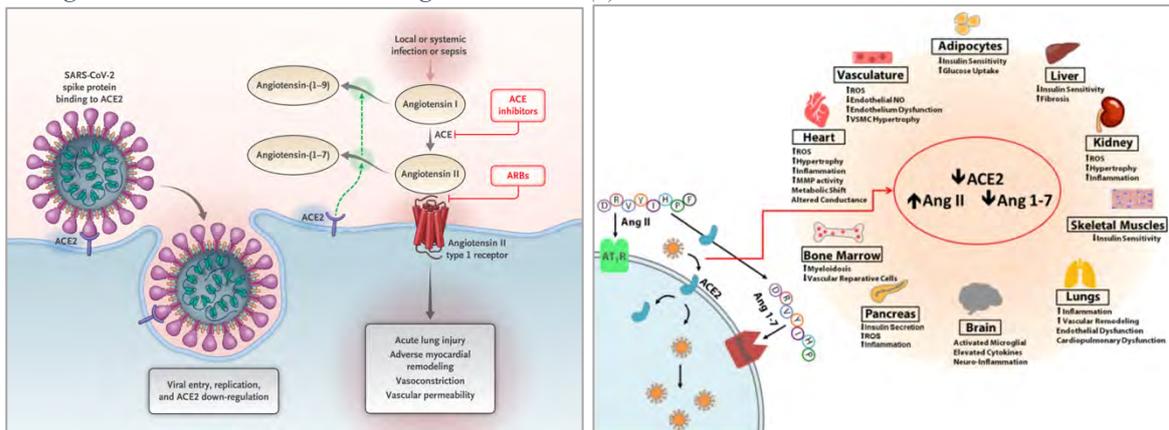
Figure 1: Expression du récepteur ACE2 dans les différents systèmes (A) et site de liaison du virus SARS-CoV2 au récepteur ACE2 (B). Images extraites de Gheblawi et al. (14).



Lorsque le virus se fixe au récepteur ACE2 *via* sa protéine Spike, il pénètre dans les cellules par endocytose. Après endocytose du complexe viral, le récepteur ACE2 est down-régulé à la surface, ce qui aboutit à l’accumulation d’Angiotensine II.

L’activation locale du système Rénine-Angiotensine (SRA) pourrait alors médier une partie de la réponse à l’invasion par le virus dans l’ensemble des systèmes exprimant ACE2 comme détaillé dans la figure 2 (9) .

Figure 2 : Interaction entre le SARS-CoV-2 et le système Rénine–Angiotensine: Infection par le SARS-CoV-2 des cellules exprimant le récepteur ACE2 et conséquences physiopathologiques. ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensine, ARBs : bloqueurs des Récepteurs de l'Angiotensine. Images extraites de la revue de Vaduganathan et al. (9)



Par ailleurs, il est également possible que le niveau de pression artérielle sous traitement intervienne aussi sur le pronostic des patients. En effet, la capacité du système cardiovasculaire à réguler la pression artérielle en cas de choc septique ou d'orage cytokinique peut dépendre du régime tensionnel des patients.

Ainsi donc, à ce jour les facteurs déterminants du pronostic des patients hypertendus atteints de la COVID-19 ne sont pas complètement identifiés.

La pneumopathie infectieuse hypoxémiante ou le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sont des complications fréquentes des patients COVID-19+ hospitalisés qui nécessitent l'admission en soins intensifs et peuvent aboutir au décès.

Le virus induit un SDRA lié à une surproduction précoce de cytokines pro-inflammatoires décrite comme un "orage cytokinique" aboutissant à des conséquences néfastes sur le système cardiovasculaire (15,16).

L'impact d'un contexte inflammatoire sur la pression artérielle avait déjà été décrit dans la littérature auparavant. Des études observationnelles et des analyses génétiques de biomarqueurs chez l'Homme ont en effet montré un lien étroit entre l'inflammation et le système immunitaire ; lien de cause à effet direct sur les pressions systoliques, diastoliques et sur le rythme cardiaque (17–19).

Des études expérimentales suggèrent aussi que l'élévation de la CRP induit une dysfonction endothéliale en inhibant directement la production d'oxyde nitrique (NO) par les cellules endothéliales (20).

Dans un contexte d'infection par le SARS-CoV-2, rien n'a encore été décrit sur l'impact d'une comorbidité telle que l'hypertension sur ce lien étroit qu'il existe entre le niveau d'inflammation et la pression artérielle.

L'objectif de cette thèse a donc été de mieux appréhender les facteurs de risque de l'infection par le virus SARS-CoV-2 et de tester l'hypertension comme élément déterminant dans le pronostic des patients.

Nous avons souhaité étudier l'interaction entre l'hypertension et l'inflammation sur la pression artérielle et sur l'évolution clinique de patients COVID-19+ pendant leur hospitalisation.

Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective en collectant les données de patients infectés par le SARS-CoV-2 hospitalisés au sein du CHU de Toulouse durant la première vague qui a touché la France, entre mars et avril 2020.

Les retombées espérées de cette étude étaient alors (i) d'améliorer la prédiction d'une évolution vers des formes graves lors de l'infection par le SARS-CoV-2; et (ii) une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'augmentation du risque chez les patients hypertendus, afin de dégager de nouvelles perspectives thérapeutiques.

V. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle monocentrique au CHU de Toulouse.

A. POPULATION

1. Critères d'inclusion

Tous les patients atteints de la COVID-19 admis au CHU de Toulouse (sites de Purpan, Rangueil et Larrey) de mars à avril 2020 étaient éligibles.

Les patients ont été inclus en suivant les critères suivants : adultes de plus de 18 ans et confirmés positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel ou après images de lésions pulmonaires typiques visualisées par scanner thoracique.

2. Critères d'exclusion

Les patients de moins de 18 ans et les patients directement admis en soins intensifs ou en réanimation furent exclus.

B. CRITERES DE JUGEMENT

1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude a été de déterminer si l'hypertension ou le niveau tensionnel au cours de l'hospitalisation pour une infection par le SARS-CoV-2 étaient prédictifs d'une évolution défavorable de la maladie. L'atteinte du critère de jugement principal était donc effective lors d'un transfert en soins intensifs ou en réanimation, d'une ventilation invasive ou d'un décès directement lié à l'infection.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de rechercher une relation entre le niveau tensionnel et d'autres facteurs analysés comme la sévérité du syndrome inflammatoire biologique (CRP, hyperleucocytose) ; la sévérité des lésions scannographiques (minimes, modérées ou sévères) ; la durée totale de ventilation non invasive et invasive ; le recours à une antibiothérapie et durée ; la durée totale d'hospitalisation.

C. DONNEES RECUEILLIES ET MODE DE RECUEIL

Les données recueillies étaient l'âge, le poids, la taille, l'antécédent d'hypertension artérielle, de diabète, les antécédents cardiovasculaires et pulmonaires, les antécédents de

cancer ou un contexte d'immunodépression, l'exposition tabagique, la pression artérielle au moment des différentes consultations ou lors de la surveillance hospitalière, les traitements antihypertenseurs et les autres traitements, les paramètres biologiques à l'entrée, le scanner thoracique, l'évolution clinique pendant l'hospitalisation avec les traitements introduits.

Dès l'admission, les pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD) ont été enregistrées 5 fois par jour, chaque jour d'hospitalisation. Pour cette étude, nous avons pris en compte les moyennes tensionnelles des 3 premiers jours après avoir constaté qu'au-delà les tensions étaient globalement stables au cours de l'hospitalisation pour l'ensemble des patients.

La pression artérielle moyenne (PAM) a été calculée par la formule $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3 = \text{Pression diastolique} + (\text{pression pulsée} / 3)$. Elle représente la valeur intégrative de l'évolution de la pression systolique et diastolique au long du cycle cardiaque et reflète l'interaction de facteurs contrôlant les résistances périphériques et le débit cardiaque. La PAM détermine donc la pression de perfusion des organes (sauf au niveau des coronaires). Les marqueurs sanguins d'inflammation étaient représentés par les concentrations sanguines de la Protéine C Réactive (CRP), du Rapport des Plaquettes sur les Lymphocytes (PLR) et du Rapport des Neutrophiles sur les Lymphocytes (NLR).

La tomodensitométrie thoracique a permis de quantifier la pneumonie à SARS-CoV-2. Le scanner offre en effet de bonnes performances diagnostiques (Se = 90%, Sp = 91%), ce qui permet de rattraper d'éventuels faux négatifs de la PCR (21) et aussi de poser des diagnostics différentiels. Ainsi, l'image de chaque lobe pulmonaire a été analysée en utilisant un système de scoring. Un score global d'atteinte a été obtenu en tenant compte du score des 5 lobes et l'atteinte pulmonaire a été classée en 3 degrés : « absence d'atteinte ou atteinte minimale » (lorsque moins de 10% du poumon est atteint), « atteinte moyenne à modérée » (pour une atteinte à 10-50%) et « atteinte sévère » (quand l'atteinte dépasse 50%).

L'admission en unité de soins intensifs, en réanimation ou le décès pendant l'hospitalisation définissaient le critère de jugement principal d'évolution hospitalière.

Ces données cliniques, biologiques, les antécédents et paramètres vitaux ont été relevés dès l'entrée à l'hôpital. Les informations étaient collectées à partir des comptes rendus des urgences puis, après transfert dans les services, à partir des « pancartes de constantes » et des comptes rendus d'hospitalisation accessibles sur le logiciel ORBIS® du CHU de Toulouse. Le statut d'hypertension a été relevé sur les antécédents du dossier médical ou

suite au témoignage des patients. Les données anonymisées ont été rassemblées sous la forme d'un tableau dans un fichier *Excel*.

D. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Nous avons construit un modèle de prédiction du critère primaire pour évaluer la contribution de la pression artérielle à sa survenue après ajustement sur les facteurs confondants.

Les variables quantitatives continues étaient notées sous la forme de moyennes \pm l'écart type et les variables catégorielles sous la forme de pourcentages.

Nous avons utilisé le *test du χ^2* pour les variables catégorielles afin de tester l'hypothèse nulle d'absence de relation entre deux variables.

Pour les variables continues, nous avons utilisé le *test de Student* afin de comparer les moyennes du groupe des « normotendus » *versus* celui des « hypertendus », ou le *test de Wilcoxon-Mann-Whitney* (analyse de la somme des rangs pour tester l'hypothèse selon laquelle la distribution des données est la même pour le groupe normotendu *versus* le groupe hypertendu) quand applicable, après analyse de l'asymétrie de distribution par le *test non-paramétrique de Kolmogorov-Smirnov*.

Nous avons réalisé une étude analytique par régression logistique pour identifier les facteurs prédictifs indépendants du critère de jugement principal (évolution hospitalière vers soins intensifs, réanimation ou décès) et pour évaluer la contribution de la pression artérielle à la survenue de ce dernier après ajustement sur les facteurs confondants (l'âge, le sexe, le diabète, l'asthme et l'IMC).

Les résultats ont été exprimés en rapports de risque (RR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ($p < 0.05$ étant considéré comme statistiquement significatif).

Le *coefficient de corrélation de rang de Spearman* a permis d'examiner s'il existait une relation entre le rang des observations pour la pression artérielle et les marqueurs de l'inflammation. Devant un nombre élevé de corrélations, nous avons abaissé le seuil de significativité à $p < 0.01$ pour ces analyses de corrélation.

Les marqueurs inflammatoires prédictifs de la pression artérielle après admission ont aussi été analysés dans un modèle de régression linéaire multivariée après ajustement par rapport à l'âge, au sexe, au diabète, à l'asthme et à l'IMC.

Toutes ces analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (*Statistical Analysis System* version 9.4 pour Windows).

E. DEMARCHES REGLEMENTAIRES POUR LA RECHERCHE

Pour cette étude rétrospective de dossiers médicaux, hors loi Jardé, nous avons respecté le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Les données ont été consultées après avis éthique auprès du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) et après avis auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), en nous conformant à la déclaration MR004 et en nous engageant à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard de nos objectifs.

Enfin, aucun lien d'intérêt dans le cadre de l'étude n'était à déclarer par l'auteur de ce travail de recherche.

VI. RESULTATS

Les données de 129 patients, dont 50 patients hypertendus, ont été analysées.

Les caractéristiques de cette population sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques de la population étudiée

	<i>Hypertendus</i> <i>N=50</i>	<i>Normotendus</i> <i>N=79</i>	<i>P value</i>
<i>Sexe masculin</i>	28(56.00)	54(68.35)	0.16
<i>Age</i>	66.80±9.37	54.84±12.54	<0.0001
<i>IMC (kg/m²)</i>	28.68±5.32	28.45±5.62	0.63
<i>Diabète</i>	16(32.00)	6(7.59)	0.0003
<i>Tabac actif</i>	2(4.00)	3(3.80)	0.95
<i>Tabac sévère</i>	17(34.00)	12(15.19)	0.01
<i>Tabac inexistant</i>	31(62.00)	64(81.01)	0.02
<i>Asthme</i>	3(6.00)	9(11.39)	0.30
<i>Traitements anti-hypertenseurs :</i>			
- <i>IEC</i>	20(40.00)	0	<0.0001
- <i>ARA2</i>	17(34.00)	0	<0.0001
- <i>Inhib Calciques</i>	13(26.00)	0	<0.0001
- <i>Béta-bloquants</i>	12(24.00)	2(2.53)	<0.0001
- <i>Diurétiques</i>	15(30.00)	0	<0.0001

Les valeurs scannographiques, biologiques, les constantes à l'entrée ainsi que l'évolution au cours de l'hospitalisation sont rassemblées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Données cliniques, scannographiques, biologiques à l'entrée et évolution au cours de l'hospitalisation

	Hypertendus N=50	Normotendus N=79	P value
<u>Lésions pulmonaires</u>			
<u>(CT-Scan *):</u>			
- Absentes ou mineures (<10%)	10(20.00)	10(13.16)	0.30
- Moyennes à Modérées (10-50%)	27(54)	42(55.26)	0.89
- Sévères (>50%)	10(20.00)	23(30.26)	0.20
Saturation en O ₂	94.54±6.49	94.59±4.86	0.61
Natrémie (mmol/l)	136.30±3.79	136.39±3.15	0.68
DFG (ml/min)	73.00±24.46	93.22±14.57	<0.0001
CRP (mg/l)	79.96±66.48	66.65±67.15	0.13
Leucocytes (G/l)	6.58±2.51	5.97±2.51	0.14
Plaquettes (G/l)	200.98±59.23	215.00±82.72	0.73
Neutrophiles (G/l)	4.91±2.32	4.34±2.27	0.18
Lymphocytes (G/l)	1.01±0.36	1.12±0.50	0.54
PLR	221.69±100.96	223.18±145.88	0.50
NLR	5.57±3.65	4.47±3.00	0.08
<u>Pression artérielle</u>			
<u>(mmHg):</u>			
PAS à J1	131.92±14.48	126.26±12.18	0.02
PAD à J1	72.92±9.02	76.07±8.78	0.05
PAM à J1	92.59±9.18	92.80±9.02	0.90
PP à J1	59.00±13.39	50.18±9.36	<0.0001
PAS à J2	129.64±15.60	122.38±13.37	0.006
PAD à J2	72.21±8.87	72.92±8.43	0.65
PAM à J2	91.36±9.79	89.41±9.24	0.26
PP à J2	57.43±13.01	49.46±9.84	0.0001
PAS à J3	130.95±15.24	122.36±14.31	0.002
PAD à J3	71.40±9.17	72.79±9.17	0.41
PAM à J3	91.25±9.55	89.31±10.11	0.55
PP à J3	59.55±14.08	49.57±9.98	<0.0001
<u>Atteinte du critère de</u>			
<u>jugement ‡:</u>			
- Décès	18(36.00)	21(26.58)	0.26
- Admission en soins intensifs ou en réa	16(32.00)	21(26.58)	0.51

*Le scanner n'a pas été réalisé chez 3 patients ; ‡Evolution à l'hôpital (critère de jugement principal): Décès, admission en soins intensifs ou réanimation ; () pourcentages entre parenthèses. DFG : Débit de Filtration Glomérulaire. CRP : Protéine C Réactive. PLR: rapport du nombre de plaquettes sur le nombre de lymphocytes sanguins. NLR: rapport du nombre de neutrophiles sur le nombre de lymphocytes sanguins. PAS: Pression artérielle systolique. PAD: pression artérielle diastolique. PAM : pression artérielle moyenne. PP: Pression Pulsée. J1 à J3 : jour 1 à jour 3 d'hospitalisation.

Les patients hypertendus étaient plus âgés (moyenne de 66,8 ans *versus* 54,84 ans pour les normotendus, $p < 0,0001$) et souffraient davantage de diabète de type 2 (16 patients *versus* 6 chez les normotendus $p = 0,0003$). Ils présentaient un débit de filtration glomérulaire plus bas (73 ml/min *versus* 93.22 chez les normotendus, $p < 0,0001$).

Le critère de jugement principal d'une mauvaise évolution à l'hôpital (décès ou admission en soins intensifs ou en réanimation) a été atteint pour 36% des patients hypertendus contre 26,58% chez les normotendus ($p = 0,26$).

A l'admission, le taux des marqueurs d'inflammation (CRP, Rapports Plaquettes/Lymphocytes ou Neutrophiles/Lymphocytes) et la sévérité de la pneumopathie évaluée par tomodensitométrie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Du premier au troisième jour d'hospitalisation, les patients hypertendus présentaient une pression artérielle systolique et une pression pulsée (pression différentielle entre la pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique) significativement plus hautes.

Une étude de corrélation a permis de révéler de façon intéressante que le niveau d'inflammation sanguine retrouvé à l'admission chez les patients normotendus était corrélé de manière significative à la pression artérielle relevée pendant les trois premiers jours, mais pas chez les hypertendus (Tableau 3).

Tableau 3 : Etude de corrélation entre les marqueurs de l'inflammation et la pression artérielle des 3 premiers jours d'hospitalisation de la population totale, des normotendus et des hypertendus.

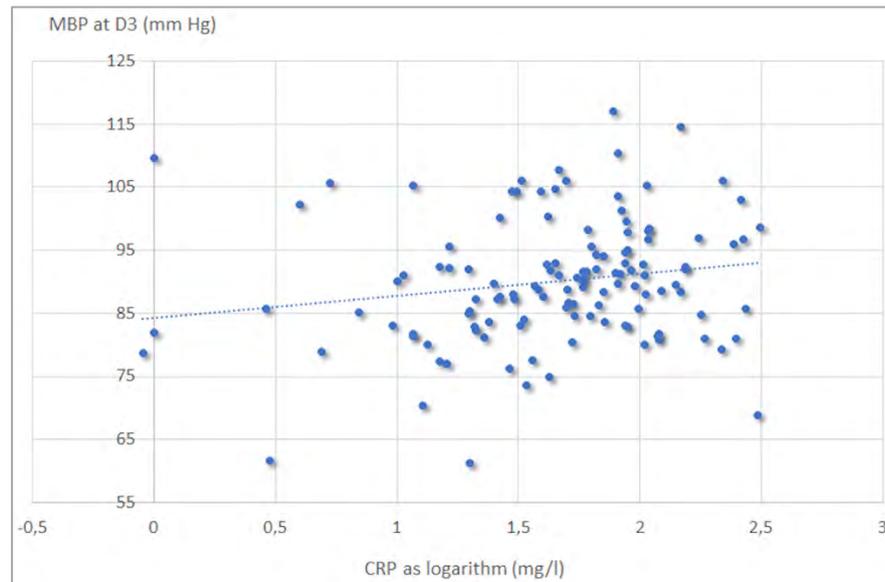
r : coefficient de corrélation (test de Spearman), *p* : *p* value; *n* : taille de l'échantillon analysé. CRP: C-reactive protein; PLR: rapport des plaquettes/lymphocytes; NLR: rapport des neutrophiles/lymphocytes; PAS: pression artérielle systolique; PAD: pression artérielle diastolique; PP: pression pulsée; PAM: pression artérielle moyenne. J1-J3: jour 1 à jour 3. Les $p < 0.01$ sont en caractère gras et soulignés.

		PAS			PAD			PP			PAM		
		Population totale											
		J1	J2	J3	J1	J2	J3	J1	J2	J3	J1	J2	J3
PLR	r	0,054	0,138	0,098	-0,006	0,029	0,084	0,104	0,172	0,087	-0,011	0,071	0,102
	p	0,553	0,135	0,295	0,946	0,753	0,367	0,258	0,061	0,35	0,904	0,446	0,273
	n	121	119	117	121	119	117	121	119	117	121	119	117
NLR	r	0,116	0,251	0,21	0,047	0,094	0,168	0,108	0,261	0,178	0,074	0,181	0,212
	p	0,205	0,006	0,022	0,608	0,308	0,069	0,235	0,004	0,054	0,418	0,049	0,022
	n	122	120	118	122	120	118	122	120	118	122	120	118
CRP	r	0,152	0,199	0,28	-0,038	0,073	0,106	0,205	0,238	0,283	0,032	0,12	0,2
	p	0,086	0,025	0,002	0,669	0,416	0,24	0,02	0,007	0,001	0,723	0,181	0,026
	n	128	126	124	128	126	124	128	126	124	128	126	124
		Patients normotendus											
PLR	r	0,186	0,274	0,099	-0,095	0,044	-0,027	0,319	0,346	0,113	0,021	0,126	0,052
	p	0,115	0,021	0,416	0,422	0,717	0,823	0,006	0,003	0,353	0,862	0,295	0,668
	n	73	71	70	73	71	70	73	71	70	73	71	70
NLR	r	0,237	0,389	0,208	0,013	0,146	0,203	0,277	0,385	0,128	0,136	0,262	0,243
	p	0,042	0,001	0,081	0,912	0,222	0,089	0,017	0,001	0,287	0,249	0,026	0,041
	n	74	72	71	74	72	71	74	72	71	74	72	71
CRP	r	0,286	0,281	0,306	0,005	0,166	0,285	0,305	0,305	0,277	0,133	0,224	0,34
	p	0,011	0,014	0,008	0,964	0,151	0,013	0,007	0,008	0,016	0,245	0,052	0,003
	n	78	76	75	78	76	75	78	76	75	78	76	75
		Patients hypertendus											
PLR	r	-0,189	-0,062	0,069	0,196	0	0,255	-0,257	-0,124	-0,076	-0,058	-0,027	0,188
	p	0,199	0,675	0,643	0,182	0,999	0,083	0,078	0,402	0,611	0,696	0,857	0,206
	n	48	48	47	48	48	47	48	48	47	48	48	47
NLR	r	-0,108	0,062	0,138	0,181	0,041	0,152	-0,2	0,052	0,087	0,005	0,06	0,158
	p	0,464	0,675	0,356	0,218	0,785	0,307	0,174	0,724	0,56	0,972	0,687	0,29
	n	48	48	47	48	48	47	48	48	47	48	48	47
CRP	r	-0,141	0,008	0,15	-0,05	-0,103	-0,156	-0,049	0,054	0,261	-0,131	-0,054	-0,034
	p	0,328	0,955	0,303	0,731	0,478	0,284	0,736	0,709	0,07	0,366	0,71	0,819
	n	50	50	49	50	50	49	50	50	49	50	50	49

Chez les patients normotendus, la CRP apparaît comme un marqueur solide de prédiction de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle moyenne et de la pression pulsée des 3 premiers jours post-admission ; tandis que les autres marqueurs d'inflammation représentés par les rapports PLR et NLR étaient des marqueurs de prédiction de la pression artérielle systolique et de la pression pulsée des 2 premiers jours (Tableau 3).

Pour illustrer cette corrélation entre le taux de CRP à l'admission et la pression artérielle moyenne (PAM) à J3 chez les patients normotendus, nous avons utilisé une représentation en « nuage de points » dans la Figure 3.

Figure 3: Représentation par scatterplot montrant la corrélation entre le taux de CRP à l'entrée et la pression artérielle moyenne au 3ème jour (PAM à J3 ou ici « MBP at D3 ») chez les patients normotendus. Le coefficient de corrélation est de $r=0,34$ ($p=0,003$).



Les marqueurs inflammatoires prédictifs de la pression artérielle après admission ont été ensuite analysés dans un modèle de régression linéaire multivariée après ajustement par rapport à l'âge, au sexe, au diabète, à l'asthme et à l'IMC.

Après cet ajustement, on retrouve chez les normotendus une CRP prédictive de la PAS et de la PAM à J3, et de la pression pulsée à J2 ; un rapport NLR prédictif de la PAS et de la pression pulsée à J2 ; et un rapport PLR prédictif de la pression pulsée à J2 (Tableau 4).

A l'inverse, aucune association significative n'a été retrouvée dans le groupe de patients hypertendus.

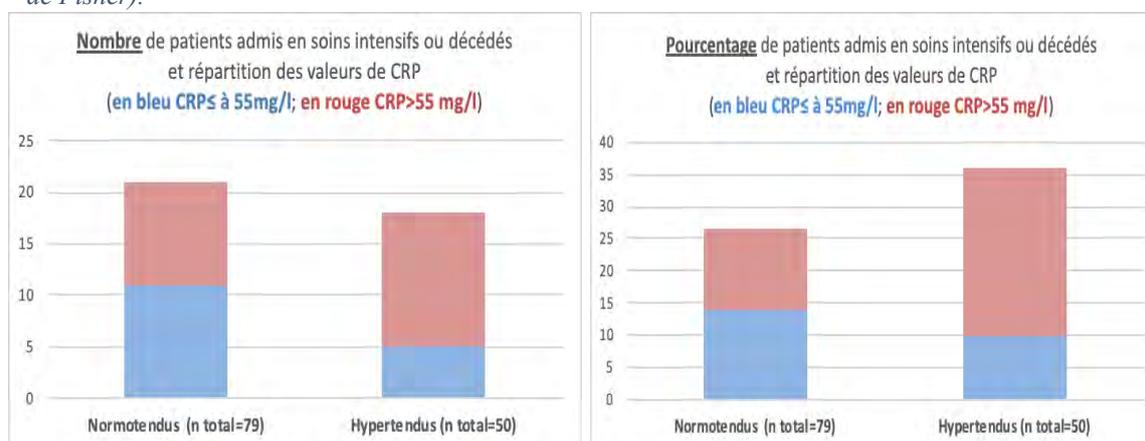
Tableau 4: Modèle de régression linéaire multivariée entre les marqueurs inflammatoires (CRP, rapport neutrophiles/lymphocytes, rapport plaquettes/lymphocytes) à l'admission et la pression artérielle des 3 premiers jours d'hospitalisation chez les patients normotendus après ajustement par rapport à l'âge, au sexe, au diabète, à l'asthme et à l'IMC.

	Estimate	Standard deviation	T test	p
CRP^a				
PAS à J3	5.01	1.40	3.59	0.0006
PP à J1	2.12	0.94	2.25	0.03
PP à J2	2.35	1.05	2.23	0.03
PAM à J3	3.11	0.95	3.29	0.002
Rapport Neutrophiles sur Lymphocytes				
PAS à J2	2.21	0.57	3.86	0.0003
PP à J2	1.67	0.47	3.56	0.0007
Rapport Plaquettes sur Lymphocytes				
PP à J1	0.02	0.007	3.27	0.002
PP à J2	0.03	0.008	3.33	0.002

^a le taux de CRP plasmatique après transformation logarithmique a été pris en compte dans le modèle.

Chez les patients hypertendus, il est intéressant de noter qu'un taux élevé de CRP à l'admission à l'hôpital (valeur médiane > 53.75 mg/l) était significativement associé au critère principal d'évolution hospitalière (transfert vers les services de réanimation ou de soins intensifs ou décès) mais pas chez les normotendus (*Test exact de Fisher*, $p=0.02$) (Figure 4).

Figure 4: Nombre (à gauche) et Pourcentage (à droite) de patients qui ont atteint le critère de jugement principal en fonction du statut hypertendu ou non et du taux de CRP à l'admission ($p=0.02$, *Test exact de Fisher*).

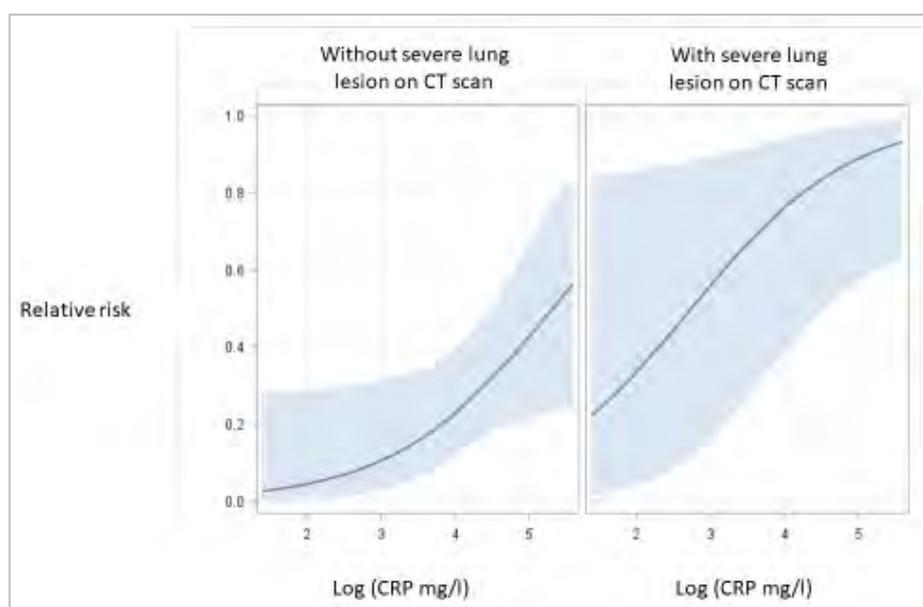


Par ailleurs, le modèle de régression logistique linéaire multivarié appliqué après ajustement (par rapport à l'âge, au sexe, au diabète, à l'asthme, à l'IMC et à la sévérité de la pneumopathie évaluée au scanner) montre une association significative entre le taux sanguin de CRP à l'admission et l'évolution hospitalière vers les soins intensifs, la réanimation ou le décès dans le groupe des patients hypertendus mais non chez les normotendus.

En effet, chez les hypertendus, le risque relatif ajusté de survenue du critère de jugement principal (évolution hospitalière négative) augmente avec l'élévation des taux de CRP à l'admission (RR ajusté = 2.52; 95% IC (1.03 - 6.17); p=0.04). Autrement dit, chez les hypertendus, indépendamment des facteurs de confusion, il existe une association significative entre le niveau d'inflammation et la survenue d'une évolution clinique péjorative.

La Figure 5 illustre le risque relatif (95% CI) en fonction du taux de CRP chez les patients hypertendus présentant des lésions minimales au scanner thoracique *versus* ceux présentant des lésions sévères.

Figure 5 : Risque relatif (RR) de survenue de décès, de transfert en soins intensifs ou en réanimation en fonction des taux de CRP chez les patients hypertendus sans lésions pulmonaires sévères (à gauche) ou avec lésions pulmonaires sévères à l'entrée (à droite). La courbe représente le RR et l'aire bleue délimite l'intervalle de confiance à 95%.



VII. DISCUSSION

L'hypertension artérielle représente l'une des plus fréquentes comorbidités des patients atteints de la COVID-19, avec une prévalence entre 10 et 34%, et un facteur de risque de l'évolution clinique (22).

Cependant, l'impact de l'hypertension sur l'évolution clinique des patients COVID-19+, notamment la mortalité, n'est pas clair.

Cette étude a permis d'apporter des éléments de réponse en faveur d'un lien.

Le principal point mis en évidence dans cette thèse est l'impact de l'interaction entre les marqueurs de l'inflammation et l'hypertension sur le devenir de la pression artérielle au cours de l'hospitalisation et sur l'évolution clinique du patient.

Ainsi, dans cette étude nous identifions qu'un taux d'inflammation élevé est prédictif :

- de l'évolution de la pression artérielle durant les 3 premiers jours d'hospitalisation chez les patients normotendus mais pas chez les hypertendus.
- d'un mauvais pronostic chez les patients hypertendus mais pas chez les normotendus.

L'impact de l'inflammation sur la rigidité vasculaire et sur la pression artérielle a été largement démontré. En effet, l'endothélium, par sa production d'oxyde nitrique (NO) via la NO-synthase endothéliale (eNOS), régule la rigidité artérielle par un mécanisme de « vasodilatation endothélium-dépendante », un déterminant majeur de la régulation de la pression artérielle (23,24).

Une étude observationnelle a montré un lien entre immunité innée et tonus vasculaire par le biais de la production de chimiokines comme le CD14 soluble (25).

Une autre étude randomisée a aussi démontré qu'une réponse immunitaire aiguë à un pathogène augmente la rigidité vasculaire (26).

Des données similaires à nos résultats ont été rapportées dans une étude épidémiologique montrant que le taux de CRP prédit l'*index d'augmentation* vasculaire, qui est un index étroitement relié à la résistance microvasculaire et, par conséquent, à la pression artérielle moyenne (27).

D'un point de vue mécanistique, la relation entre la pression artérielle et le taux de CRP n'est pas médiée par l'athérosclérose (28). Plusieurs mécanismes moléculaires impliquant l'inflammation et le système immunitaire dans le contrôle de la pression artérielle ont été décrits comme entre autres la libération d'oxygène singulet, de S-nitrosothiols ou de

métabolites du tryptophane qui régulent la synthèse de NO et donc la vasodilatation endothélium-dépendante (29–31).

De études épidémiologiques renforcées par de nombreux modèles animaux ont permis de montrer que le mécanisme de relaxation endothélium-dépendante était par ailleurs protégé par les oestrogènes qui activent la production de eNOS. C'est le cas de travaux sur la souris transgénique déficiente en récepteurs des oestrogènes que j'ai pu réaliser et publier lors de mon « Diplôme d'Etudes Approfondies de physiopathologie moléculaire, cellulaire et intégrée » en 2000 (32,33). Les oestrogènes représentent ainsi par ce biais un facteur de protection cardiovasculaire chez la femme non ménopausée. On notera d'ailleurs dans notre étude ici que 63,6% des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 (56% d'hypertendus et 68,3% des normotendus) et 75,7% des patients transférés en réanimation ou décédés étaient des hommes, ce qui suggère un effet protecteur possible des œstrogènes dans la COVID-19.

Ainsi, dans le contexte de la COVID-19, notre observation d'une forte et positive association entre le taux de différents marqueurs inflammatoires à l'entrée et le devenir de la pression artérielle les 3 premiers jours d'hospitalisation des patients normotendus reste en phase avec l'ensemble de ces données antérieures.

Il est important de souligner que ces associations ne sont pas retrouvées chez les patients hypertendus, chez lesquels la pression sanguine durant l'hospitalisation ne semble pas répondre au « tonus inflammatoire ».

Le mécanisme physiopathologique de cette interaction entre le statut hypertendu ou non d'un patient, l'inflammation et la pression artérielle ne peut pas être expliqué par cette étude observationnelle.

Cependant, il faut mentionner qu'une telle interaction a déjà été observée dans des modèles animaux. Les rats hypertendus ont par exemple une réponse atténuée à l'inflammation induite par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien (34).

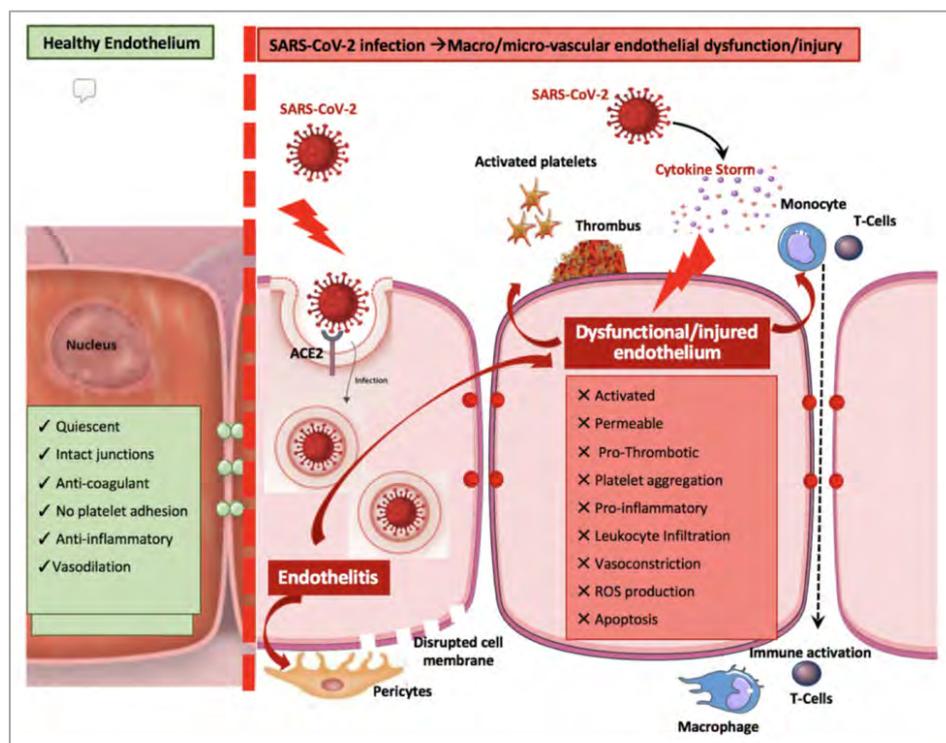
L'hypothèse principale que l'on peut évoquer ici est que l'hypertension à laquelle participe une possible part de dysfonction endothéliale (35,36), altère la réponse inflammatoire à la modulation de la pression artérielle et, au final, altère le pronostic des patients atteints de la COVID-19.

Des études intéressantes montrent qu'une dysfonction endothéliale préexistante chez des patients atteints d'hypertension, de diabète, d'obésité, ou liée au vieillissement, combinée à

une atteinte vasculaire causée par le SARS-CoV-2, pourrait provoquer une sévère morbidité et mortalité (37).

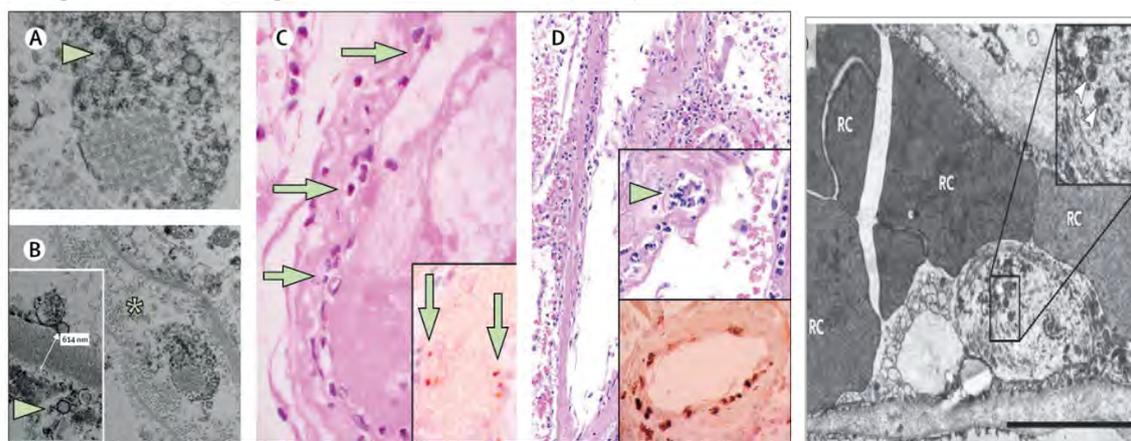
En effet, de nombreuses approches montrent que le SARS-CoV-2 pourrait causer des dysfonctions ou des dommages vasculaires, et ce contexte favoriserait la formation de thrombi microvasculaires et des états pro-thrombotiques (37–42) (Figure 6).

Figure 6 : Dysfonction endothéliale induite par le SARS-CoV-2. A gauche, endothélium sain avec des jonctions intercellulaires intactes, rôle anti-inflammatoire- et vasodilatation- endothélium dépendants. Au centre, cellule endothéliale infectée par le virus et à droite cellule activée par un contexte d'orage cytokinique et d'état prothrombotique. Le virus est endocyté via son interaction avec le récepteur ACE2 et réduit potentiellement le tonus vasculaire régulé par la voie ACE2. L'infection virale cause une dysfonction endothéliale médiée par l'inflammation, l'orage cytokinique, l'infiltration de leucocytes, l'augmentation de perméabilité vasculaire, l'agrégation plaquettaire, la thrombose, la vasoconstriction, la production d'espèces réactive de l'oxygène (ROS) et l'apoptose. Image extraite de Evans et al. (42)



Il a d'ailleurs été mis en évidence chez plusieurs patients infectés par le SARS-CoV-2 une infection directe des cellules endothéliales qui expriment le récepteur ACE2 et une inflammation diffuse de l'endothélium (43). Cette infection virale induit une "endothélite" dans différents organes et une réponse inflammatoire importante de l'hôte. L'analyse histologique de patients décédés d'une détresse respiratoire lors de l'infection par le SARS-CoV-2 montre des lésions endothéliales sévères avec une atteinte de la membrane cellulaire (43,44) (Figure 7).

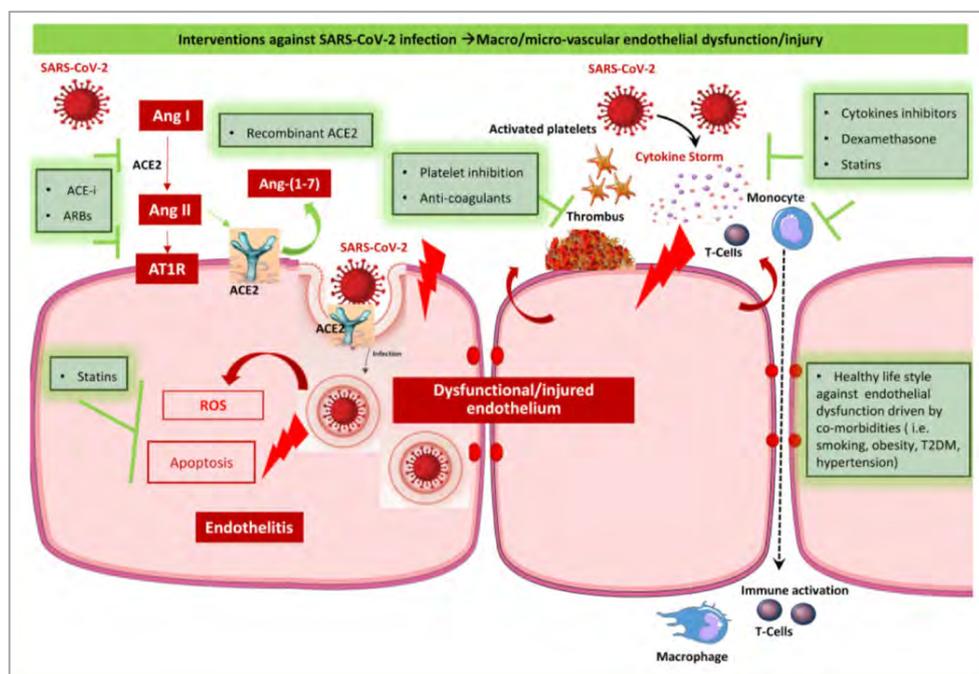
Figure 7: Physiopathologie de la dysfonction endothéliale chez les patients décédés de la COVID-19. (A,B) : Microscopie électronique (MEC) de sections de reins montrant des corps d'inclusion viraux dans l'espace péri-tubulaire et des particules virales dans les cellules endothéliales des capillaires glomérulaires. Agrégats de particules virales (A, flèches) avec une périphérie dense et un centre clair. L'astérisque de l'image B illustre un capillaire de l'espace péri-tubulaire contenant des particules virales. Le petit encart de l'image B montre la membrane basale glomérulaire avec une cellule endothéliale et une particule virale (flèche, environ 150 nm de diamètre). (C, D) : Colorations Hématoxyline-Eosine (HE) de sections de vessie (C) et de poumons (D) post-mortem. Les flèches (C et D) montrent des infiltrats de cellules mononucléées dans l'intima le long de la lumière de nombreux vaisseaux. Les petits encarts des images C et D montrent une immunohistochimie de Caspase 3, reflet de l'apoptose de cellules endothéliales et de cellules mononucléées. L'image de droite représente une MEC de capillaires pulmonaires de patient COVID décédé, avec des globules rouges (RC) et des cellules endothéliales pulmonaires infectées par des particules virales de SARs-CoV2 (flèches) en cours d'apoptose. Images extraites de Varga et al et Ackermann et al (43,44).



De nombreuses stratégies thérapeutiques visent donc actuellement la prévention de l'atteinte endothéliale par le virus (Figure 8).

Cette approche serait d'autant plus adaptée chez des patients souffrant de dysfonction endothéliale préexistante à l'invasion virale, à savoir les patients atteints d'hypertension, les hommes, les fumeurs, les diabétiques, les obèses, les patients atteints de maladies cardiovasculaires.

Figure 8 : Perspectives de cibles thérapeutiques (encarts verts) pour réduire la dysfonction endothéliale. L'infection endothéliale par le SARS-CoV2 induit une dérégulation du système RAA, de l'apoptose, un état thrombotique et de l'inflammation (encarts rouges). Les actions thérapeutiques pourraient donc cibler la voie RAA (IEC, ARA2, ACE2 recombinant), des molécules anti-inflammatoires (inhibiteurs de cytokines, dexaméthasone, statines), des inhibiteurs de ROS et d'apoptose (statines), des inhibiteurs plaquettaires et des anti-coagulants. Image extraite de Evans et al. (42)



Ici notre étude révèle qu'un haut niveau d'inflammation à l'entrée induite par l'infection prédit un mauvais pronostic chez les patients hypertendus chroniques.

Ces derniers ont en général besoin d'une plus haute pression artérielle que les normotendus pour maintenir un niveau suffisant de perfusion des organes vitaux (45). D'ailleurs, les objectifs de pression artérielle moyenne doivent être aussi revus dans un contexte de sepsis ou de choc afin d'éviter la survenue d'une hypoperfusion tissulaire (46).

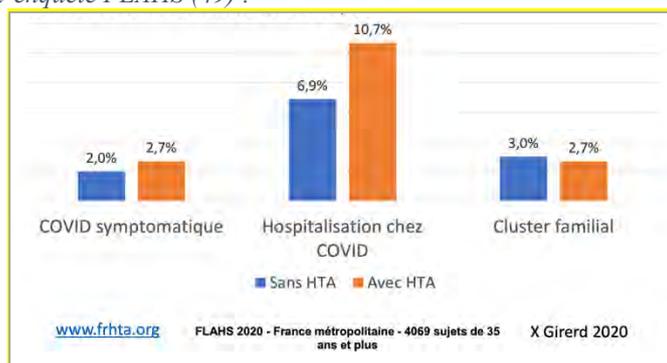
Une étude prospective a montré qu'une cible élevée de pression artérielle moyenne était associée avec une amélioration de la micro-vascularisation chez les patients hypertendus en état de choc septique (47).

Par ailleurs, l'effet d'une telle interaction entre le statut "hypertendu" et la pression artérielle sur le pronostic dans un contexte de choc a été étudié dans un essai ouvert, randomisé, stratifié chez des patients en choc septique (48). L'objectif de cette étude était de déterminer la pression artérielle optimale selon le statut "hypertendu". Les auteurs ont montré que parmi les patients avec une hypertension chronique, ceux avec des cibles tensionnelles plus élevées avaient moins recours à la dialyse que ceux avec une cible plus basse (48).

Ainsi, l'absence d'augmentation de la pression artérielle en réponse à une inflammation aiguë dans ce contexte d'infection par le SARS-CoV-2 observée dans notre étude chez les patients hypertendus, pourrait expliquer leur plus mauvais pronostic.

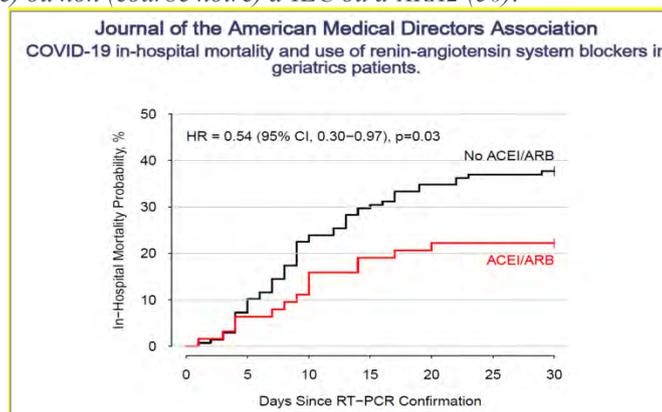
En parallèle de notre étude, la Société Française d'Hypertension a résumé l'état des lieux des connaissances sur le sujet en janvier 2021, rejoignant ou complétant nos observations. Les données montrent que les patients avec une hypertension artérielle ont un risque comparable à celui des sujets normotendus d'être touchés par la COVID-19 (enquête FLAHS menée en France sur 6000 patients (49), Figure 9). Mais de nombreuses études réalisées depuis le début de la pandémie ont montré que les formes graves de la COVID-19 sont plus fréquentes chez les hypertendus de plus de 70 ans avec maladies cardiovasculaires et chez les hypertendus de 50-60 ans avec une obésité, un diabète, une précarité sociale ou ethnique (49), (Figure 9).

Figure 9 : La COVID-19 en France métropolitaine au premier semestre 2020, données déclaratives chez les 35 ans et plus de l'enquête FLAHS (49) :



Des études observationnelles indiquent que les patients hypertendus qui, avant d'être touchés par la COVID-19, sont traités par des ARA2 ou des IEC ont eu un risque de forme mortelle de COVID-19 diminué de près de 25% (50) (Figure 10).

Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan Meyer sur 30 jours d'hospitalisation en gériatrie en fonction de la prise (courbe rouge) ou non (courbe noire) d'IEC ou d'ARA2 (50):



La Société Française d'Hypertension et la Société Européenne de Cardiologie recommandent donc de poursuivre le traitement anti-hypertenseur pendant l'épidémie de la COVID-19, ce d'autant que le traitement comporte un ARA2 ou un IEC.

Il ne faut donc pas arrêter ces traitements sauf de façon transitoire en cas de déshydratation, d'hypotension ou de signes de choc.

Ainsi, en France, grâce à ces recommandations préconisées très tôt et relayées par les cardiologues et les médecins traitants, pendant le confinement il n'y a pas eu de manifeste rupture des soins chez les hypertendus traités et la téléconsultation a eu un développement significatif en particulier pour la visio-consultation chez les 35-54 ans (49).

VIII. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

A. FORCES DE L'ETUDE

Les résultats de l'étude se sont basés sur des données solides impliquant bien spécifiquement le virus SARS-CoV-2. En effet, toutes les données nécessaires pour analyser l'interaction entre le taux de CRP et l'hypertension sur la pression artérielle et sur le pronostic ont été obtenues dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2 bien validée en amont de l'étude (par PCR ou imagerie) puisqu'il s'agissait de la condition nécessaire pour l'inclusion des patients.

La collecte de données des 129 patients a été très facile d'accès, complète et très standardisée grâce à une organisation et une prise en charge multidisciplinaire au sein du CHU de Toulouse. En effet, des réunions de concertations en amont de l'arrivée des premiers patients au CHU de Toulouse en mars 2020 ont permis de cadrer un recueil de données et une prise en charge très homogène, que ce soit sur les sites de Purpan, Rangueil ou Larrey, et ce dans tous les services accueillant des patients COVID+ (Urgences, SMIT, Réanimation, Cardiologie, Pneumologie, Post-Urgences Gériatriques...).

Enfin nous avons réalisé les analyses statistiques en évitant les biais de confusion par des ajustements sur les facteurs confondants à savoir ici l'âge, le sexe, le diabète, l'asthme et l'IMC.

B. LIMITES DE L'ETUDE

Comme toute étude observationnelle rétrospective, notre étude ne peut montrer qu'une association et ne démontre aucun lien de causalité. Le RR ajusté élevé chez les hypertendus prouve qu'indépendamment des facteurs de confusion, il existe une association significative entre le niveau d'inflammation et la survenue d'une évolution clinique péjorative mais cela ne prouve en aucun cas un rapport de causalité.

Nous avons analysé pour cette étude tous les patients admis dans notre CHU pour une infection au SARS-CoV-2 de mars à avril 2020, sauf les patients admis directement en soins intensifs, il n'y a donc pas de biais de sélection sur cet échantillon de population. Cependant l'étude se limite à un seul centre, il serait intéressant de voir si nous obtenons les mêmes résultats sur un plus large échantillon et dans une étude multicentrique.

L'autre critique est que les patients sélectionnés l'ont été uniquement en milieu hospitalier ici et qu'il serait intéressant d'avoir accès aux données de médecine de ville, une démarche

amorcée dès le début de cette étude mais rendue non possible tant que la plateforme ORUMIP de recueil des données de médecine de ville d'Occitanie était toujours ouverte dans ce contexte de non accalmie de la pandémie.

Une autre des limites de l'étude a été, du fait de son approche rétrospective, le peu de biomarqueurs inflammatoires disponibles dans les données ou dans les sérothèques pour explorer l'interaction entre la dynamique inflammatoire et l'hypertension sur la pression sanguine et sur le pronostic. En effet, il serait intéressant d'analyser l'impact de l'inflammation sur la pression sanguine en regardant aussi d'autres marqueurs comme le CD14 soluble, le facteur de Von Willebrand, l'IL-6, etc... afin de décortiquer la voie ou le mécanisme moléculaire responsable de cette interaction.

Enfin, dans cette étude nous n'avons pas inclus l'analyse de biais induits potentiellement par les traitements de chaque patient comme les anti-hypertenseurs ou les traitements administrés au cours de l'hospitalisation (antibiotiques, antirétroviraux...).

IX. CONCLUSION, IMPLICATIONS CLINIQUES ET PERSPECTIVES

Cette étude montre donc une interaction entre l'inflammation et l'hypertension, et son impact sur la pression artérielle durant l'hospitalisation et le pronostic final des patients atteints de la COVID-19.

Chez les hypertendus, indépendamment des facteurs de confusion, il existe une association significative entre le niveau d'inflammation et la survenue d'une évolution clinique péjorative.

Ces résultats permettent de mieux appréhender le pronostic des patients hypertendus atteints par la COVID-19. Ils ouvrent la voie à un traitement personnalisé des patients infectés et apportent des informations sur l'influence de l'inflammation sur la régulation de la pression artérielle en situation d'infection virale aigue.

Les données de cette étude ont été publiées le 24 janvier 2021 dans la revue internationale *The Journal of Clinical Hypertension* (51).

Toulouse, le 8 mars 2021
Vu, permis d'imprimer,
Le Doyen de la Faculté de
Médecine Toulouse-Purpan
Didier CARRIE



Pr Jacques AMAR - Cardiologue
N° RPPS : 10002867736
CHU TOULOUSE - Hôpital Rangueil
1, Avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05 61 32 30 15 / Fax : 05 61 32 27 10

X. RÉFÉRENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
2. 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. *The Lancet*. mars 2020;395(10229):1054-62.
3. 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*. 6 avr 2020
4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. août 2020;584(7821):430-6.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061.
6. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 juin 2020;382(26):2534-43.
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 6 juin 2020;395(10239):1763-70.
8. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 22 juin 2020;76.
9. 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*. 23 avr 2020;382(17):1653-9.
10. de Simone G, Mancusi C. Speculation is not evidence: antihypertensive therapy and COVID-19. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 1 avr 2020;pvaa021.
11. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. avr 2020;8(4):e21.
12. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 5 mars 2020
13. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. Reply to: ‘Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19’. *Nat Rev Cardiol*. 30 mars 2020
14. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res*. 8 mai 2020;126(10).

15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 28 mars 2020;395(10229):1033-4.
16. Turco SD, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res*. 1 déc 2020;196:143-51.
17. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, Lunetta KL, Lipinska I, Meigs JB, et al. Relations of Inflammatory Biomarkers and Common Genetic Variants With Arterial Stiffness and Wave Reflection. *Hypertension*. 1 juin 2008.
18. Wang Thomas J., Gona Philimon, Larson Martin G., Levy Daniel, Benjamin Emelia J., Tofler Geoffrey H., et al. Multiple Biomarkers and the Risk of Incident Hypertension. *Hypertension*. 1 mars 2007;49(3):432-8.
19. Siedlinski Mateusz, Jozefczuk Ewelina, Xu Xiaoguang, Teumer Alexander, Evangelou Evangelos, Schnabel Renate B., et al. White Blood Cells and Blood Pressure. *Circulation*. 21 avr 2020;141(16):1307-17.
20. Venugopal Senthil Kumar, Devaraj Sridevi, Yuhanna Ivan, Shaul Philip, Jialal Ishwarlal. Demonstration That C-Reactive Protein Decreases eNOS Expression and Bioactivity in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation*. 17 sept 2002;106(12):1439-41.
21. Herpe G, Lederlin M, Naudin M, Ohana M, Chaumoitre K, Gregory J, et al. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia in France. *Radiology*. 1 sept 2020;202568.
22. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1120-6.
23. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. 1 oct 2015;129(2):83-94.
24. Leloup AJA, Hove CEV, Moudt SD, Keulenaer GWD, Franssen P. Ex vivo aortic stiffness in mice with different eNOS activity. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 27 avr 2020.
25. Amar J, Ruidavets JB, Bal Dit Sollier C, Bongard V, Boccalon H, Chamontin B, et al. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens*. oct 2003;21(10):1869-77.
26. Vlachopoulos Charalambos, Dima Ioanna, Aznaouridis Konstantinos, Vasiliadou Carmen, Ioakeimidis Nikolaos, Aggeli Constadina, et al. Acute Systemic Inflammation Increases Arterial Stiffness and Decreases Wave Reflections in Healthy Individuals. *Circulation*. 4 oct 2005;112(14):2193-200.
27. McEniery Carmel M., Spratt Michael, Munnery Margaret, Yarnell John, Lowe Gordon D., Rumley Ann, et al. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men. *Hypertension*. 1 juill 2010;56(1):36-43.
28. Amar J, Ruidavets J-B, Bal Dit Sollier C, Bongard V, Boccalon H, Chamontin B, et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens*. févr 2004;22(2):349-55.

29. Stanley CP, Maghzal GJ, Ayer A, Talib J, Giltrap AM, Shengule S, et al. Singlet molecular oxygen regulates vascular tone and blood pressure in inflammation. *Nature*. févr 2019;566(7745):548-52.
30. Wang Y, Liu H, McKenzie G, Witting PK, Stasch J-P, Hahn M, et al. Kynurenine is a novel endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat Med*. mars 2010;16(3):279-85.
31. Liu L, Yan Y, Zeng M, Zhang J, Hanes MA, Ahearn G, et al. Essential Roles of S-Nitrosothiols in Vascular Homeostasis and Endotoxic Shock. *Cell*. 20 févr 2004;116(4):617-28.
32. Pendaries C, Darblade B, Rochaix P, Krust A, Chambon P, Korach K, et al. The AF-1 activation-function of ER may be dispensable to mediate the effect of estradiol on endothelial NO production in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 mars 2002;99:2205-10.
33. Darblade B., Pendaries C., Krust A., Dupont S., Fouque M.-J., Rami J., et al. Estradiol Alters Nitric Oxide Production in the Mouse Aorta Through the α -, but not β -, Estrogen Receptor. *Circ Res*. 8 mars 2002;90(4):413-9.
34. Bernard Catherine, Merval Régine, Esposito Bruno, Tedgui Alain. Resistance to Endotoxin Shock in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. 1 juin 1998;31(6):1350-6.
35. Perticone Francesco, Maio Raffaele, Perticone Maria, Sciacqua Angela, Shehaj Ermal, Naccarato Paola, et al. Endothelial Dysfunction and Subsequent Decline in Glomerular Filtration Rate in Hypertensive Patients. *Circulation*. 27 juill 2010;122(4):379-84.
36. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The Effect of an Endothelin-Receptor Antagonist, Bosentan, on Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *N Engl J Med*. 19 mars 1998;338(12):784-91.
37. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 9 juill 2020;9(7).
38. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 11 mai 2020;9(5).
39. Pearce L, Davidson SM, Yellon DM. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opin Ther Targets*. 2 août 2020;24(8):723-30.
40. Matarese A, Gambardella J, Sardu C, Santulli G. miR-98 Regulates TMPRSS2 Expression in Human Endothelial Cells: Key Implications for COVID-19. *Biomedicines*. 30 oct 2020 ;8(11).
41. Ribes A, Vardon-Bounes F, Mémier V, Poette M, Au-Duong J, Garcia C, Minville V, Sié P, Bura-Rivière A, Voisin S, Payrastre B. Thromboembolic events and Covid-19. *Adv Biol Regul*. 1 août 2020;77:100735.
42. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 1 déc 2020;116(14):2177-84.

43. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. mai 2020;395(10234):1417-8.
44. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 9 juill 2020;383(2):120-8.
45. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology - 12th Edition. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/guyton-and-hall-textbook-of-medical-physiology/hall/978-0-8089-2400-5>
46. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
47. Xu J-Y, Ma S-Q, Pan C, He H-L, Cai S-X, Hu S-L, et al. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care*. 2015;19(1).
48. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 24 avr 2014;370(17):1583-93.
49. Girerd PX. Enquête FLAHS 2020 : la COVID-19 chez les hypertendus en France. 2020;44.
50. Genet B, Vidal J-S, Cohen A, Bouilly C, Beunardeau M, Marine Harlé L, et al. COVID-19 In-Hospital Mortality and Use of Renin-Angiotensin System Blockers in Geriatrics Patients. *J Am Med Dir Assoc*. nov 2020;21(11):1539-45.
51. Amar J, Touront N, Ciron AM, Pendaries C. Interactions between hypertension and inflammatory tone and the effect on blood pressure and outcomes in patients with COVID-19. *J Clin Hypertens*. 24 janv 2021.

XI. ANNEXES

A. Article de ces travaux publiés dans « The Journal of Clinical Hypertension »



Interactions between hypertension and inflammatory tone and the effect on blood pressure and outcomes in patients with COVID-19

Jacques Amar MD | Nicolas Touront MD | Antoine M. Ciron | Caroline Pendaries PhD

Department of Arterial Hypertension,
Toulouse University III, Toulouse, France

Correspondence

Jacques Amar, MD, Department of Arterial Hypertension, Toulouse University Hospital, Avenue Jean Poulhes Toulouse 31059, France.
Email: amar.j@chu-toulouse.fr

Abstract

Arterial hypertension represented one of the most common comorbidities in patients with COVID-19. However, the impact of hypertension on outcome in COVID-19 patients is not clear. Close connections between inflammation and blood pressure (BP) have been described, and inflammation plays a key role in the outcome for patients with COVID-19. Whether hypertension impairs the relationship between inflammation, BP, and outcomes in this context is not known. The aim of this study was to examine the effects of the interactions between inflammation and hypertension status on BP and clinical outcome in patients hospitalized with COVID-19. We designed a retrospective study in 129 patients hospitalized with COVID-19 at Toulouse University Hospital. The hospital outcome was admission to the intensive care unit or death. The inflammatory markers were blood C-reactive protein level (CRP), neutrophil to lymphocyte, and platelet to lymphocyte ratios. We identified strong correlations between CRP ($P < .01$) and the other inflammatory markers recorded on admission ($P < .001$) with mean BP within 3 days after admission in normotensive patients, whereas these correlations were absent in patients with hypertension. Also, we observed after multivariate adjustment ($P < .05$) that CRP level predicted a worse prognosis in hypertensive patients (relative risk 2.52; 95% confidence intervals [1.03- 6.17]; $P = .04$), whereas CRP was not predictive of outcome in patients without hypertension. In conclusion, the study revealed that in COVID-19 patients, hypertension impairs the relationship between inflammation and BP and interacts with inflammation to affect prognosis. These findings provide insights that could explain the relationship between hypertension and outcomes in COVID-19 patients.

1 | BACKGROUND

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an ongoing pandemic disease caused by the RNA virus called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Between December 31, 2019, and November

15, 2020, the number of confirmed cases of COVID-19 reached 53,507,282 including 1,305,164 deaths reported to the WHO.¹ The mortality rate ranges from 1% to >5%. Among the determinants of the prognosis, the effect of hypertension was controversial. It has been reported to increase severity and *mortality* in patients with

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *The Journal of Clinical Hypertension* published by Wiley Periodicals LLC

COVID-19, especially in patients 70 years and older in some²⁻⁵ but not all studies.⁶⁻⁸ Thus, to date, the determinants of the prognosis for hypertensive patients with COVID-19 are not fully known. Pneumonia and acute respiratory distress syndrome are complications frequently encountered in hospitalized patients with COVID-19. They require admission to intensive care and can result in death. COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome is caused by an overproduction of early response pro-inflammatory cytokines which in turn leads to what has been described as a cytokine storm, resulting in an increased risk of cardiovascular collapse.^{9,10} The impact of inflammation on blood pressure has been widely described in the literature. Observational and genetic analyses demonstrate a concordant, positive, and potentially causal relationship between inflammation and the immune system that affects systolic, diastolic, and pulse pressure.¹¹⁻¹³ Whether hypertension impairs the relationship between inflammation and blood pressure in the context of COVID-19 is not known. The aim of this study was to investigate the effects of interactions between inflammatory markers and hypertension status on blood pressure and hospital outcome in patients hospitalized with COVID-19.

2 | METHODS

We designed a retrospective study. All patients admitted to Toulouse University Hospital with COVID-19 during the period March 2020-April 2020, except patients admitted directly to an intensive care unit, were considered eligible. Patients were included according to the following criteria¹: adults (over 18 years old) and laboratory confirmation of COVID-19 by real-time PCR, and /or chest computed tomography scan findings that meet the requirements for the diagnosis of COVID-19. Patients admitted directly to an intensive care unit were excluded. Demographic and biological data at inclusion were recorded. Hypertension was defined as the self-report of hypertension. As of admission, blood pressure was recorded five times a day, every day. Average daily blood pressure was taken into account. The first three days of the registration period were analyzed in the study. Inflammation markers were represented by blood C-reactive protein (CRP) concentration, platelet to lymphocyte ratio (PLR), and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Computed tomography was used to quantify COVID-19 pneumonia. Each of the lung lobes was assessed using a scoring system. An overall score was obtained by adding up the five lobe scores, and the severity of lung involvement on CT scan was classified accordingly: absence or minimal (<10%), mild to moderate (10-50%), and severe (>50%). Admission to an intensive care unit or death during hospitalization defined the hospital outcome.

2.1 | Statistical analysis

Continuous variables were recorded as means \pm standard deviations, and categorical variables as percentages. We used the chi-square

test for categorical variables and Student's t-test or the Wilcoxon test for continuous variables as appropriate, according to the skewness of the distribution as assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Logistic regression analysis was used to identify the independent predictors of the hospital outcome. The resulting values were expressed as hazard ratios, and a 95 percent confidence interval ($p < 0.05$) was considered statistically significant. We used Spearman's rank-order correlation to analyze the correlation between blood pressure and inflammatory markers. Because of the large number of correlations, $p < 0.01$ was considered statistically significant in this set of correlation analyses. The inflammatory markers found to be predictive of BP after admission were then entered in a multivariate linear regression model for age and gender. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.4 for Windows).

3 | RESULTS

Data for 129 patients, 50 of whom were hypertensive, were analyzed (Table 1). Patients with hypertension were older, had a lower estimated glomerular filtration rate, and higher pulse pressures. Also, type 2 diabetes and treated dyslipidemia were more common in hypertensive patients compared to normotensive patients. The hospital outcome occurred in 36.00 % of patients in the hypertensive group and in 26.58% of patients in the normotensive group ($P = .26$). On admission, the level of inflammatory markers and the severity of pneumonia as assessed by CT scan were not significantly different according to hypertension status. It is important to note that the level of inflammation on admission was highly correlated to blood pressure within three days after admission for normotensive patients while no significant correlation was observed in patients with hypertension (Table 2). In the normotensive group, C-reactive protein was a strong predictor of systolic blood pressure, mean blood pressure, and pulse pressure within 3 days after admission, whereas PLR and NLR predicted systolic blood pressure and pulse pressure within 2 days after admission. To illustrate this finding, the scatterplot between C-reactive protein as logarithm on admission and mean blood pressure at J3 in normotensive patients is shown in Figure 1. In the multiple linear regression analysis, after adjustment for age, gender, diabetes, asthma, and body mass index, CRP predicted systolic and mean BP at day 3 and pulse pressure at day 2, NLR predicted SBP and PP at day 2, and PLR predicted PP at day 2 in normotensive patients, whereas no significant association was observed in patients with hypertension (Table 3). Also, it is interesting to note that hypertensive patients who had a poor hospital outcome were more likely to have higher CRP level ($n=18$: 104.70 ± 70.69 vs $n=32$ 66.05 ± 60.74 mg/l; $p=0.02$; Wilcoxon test) whereas no significant difference in CRP was observed in normotensive patients according to the hospital outcome ($n=21$ 73.66 ± 64.13 vs $n=57$ 64.07 ± 68.60 mg/l; $p=0.57$ Wilcoxon test). Moreover, the logistic regression analysis showed a significant link between CRP and the hospital

TABLE 1 Characteristics of the study population

	Hypertensive N = 50	Normotensive N = 79	P value
Male gender	28(56.00)	54(68.35)	.16
Diabetes	16(32.00)	6(7.59)	.0003
CT extent of pulmonary lesions*			
Absent or minor lesions (<10%)	10(20.00)	10(13.16)	.30
Mild to Moderate (10%-50%)	27 (54)	42(55.26)	.89
Severe (>50%)	10(20.00)	23(30.26)	.20
Never smoker	31 (62.00)	64 (81.01)	.02
Current smoker	2(4.00)	3(3.80)	.95
Former smoker	17(34.00)	12(15.19)	.01
Asthma	3(6.00)	9(11.39)	.30
Antihypertensive treatment			
ACE inhibitor	20(40.00)	0	<.0001
Angiotensin receptor blocker	17(34.00)	0	<.0001
Calcium channel blocker	13(26.00)	0	<.0001
Beta blocker	12(24.00)	2(2.53)	<.0001
Diuretic	15(30.00)	0	<.0001
Age	66.80 ± 9.37	54.84 ± 12.54	<.0001
Body mass index (kg/m ²)	28.68 ± 5.32	28.45 ± 5.62	.63
Oxygen saturation	94.54 ± 6.49	94.59 ± 4.86	.61
Natremia (mmol/l)	136.30 ± 3.79	136.39 ± 3.15	.68
Estimated Glomerular filtration rate (ml/min)	73.00 ± 24.46	93.22 ± 14.57	<.0001
CRP (mg/l)	79.96 ± 66.48	66.65 ± 67.15	.13
Leukocytes (G/l)	6.58 ± 2.51	5.97 ± 2.51	.14
Platelets (G/l)	200.98 ± 59.23	215.00 ± 82.72	.73
Neutrophils (G/l)	4.91 ± 2.32	4.34 ± 2.27	.18
Lymphocytes (G/l)	1.01 ± 0.36	1.12 ± 0.50	.54
Platelet to lymphocyte ratio	221.69 ± 100.96	223.18 ± 145.88	.50
Neutrophil to lymphocyte ratio	5.57 ± 3.65	4.47 ± 3.00	.08
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic BP at D1	131.92 ± 14.48	126.26 ± 12.18	.02
Diastolic BP at D1	72.92 ± 9.02	76.07 ± 8.78	.05
Mean BP at admission	92.59 ± 9.18	92.80 ± 9.02	.90
Pulse pressure at admission	59.00 ± 13.39	50.18 ± 9.36	<.0001
Systolic BP at D2	129.64 ± 15.60	122.38 ± 13.37	.006
Diastolic BP at D2	72.21 ± 8.87	72.92 ± 8.43	.65
Mean BP at D2	91.36 ± 9.79	89.41 ± 9.24	.26
Pulse pressure at D2	57.43 ± 13.01	49.46 ± 9.84	.0001
Systolic BP at D3	130.95 ± 15.24	122.36 ± 14.31	.002
Diastolic BP at D3	71.40 ± 9.17	72.79 ± 9.17	.41
Mean BP at D3	91.25 ± 9.55	89.31 ± 10.11	.55
Pulse pressure at D3	59.55 ± 14.08	49.57 ± 9.98	<.0001
Hospital outcome‡			
Death	4(8.16)	2(2.56)	.15
Admission to intensive care unit	16(32.00)	21(26.58)	.51

*CT scan was not performed in 3 patients‡.

‡Hospital outcome: Death or admission to intensive care percentage in parentheses.

TABLE 2 Correlation (Spearman's test) between inflammatory markers and blood pressure in the population as a whole, then in normotensive patients and in hypertensive patients on its own

		SBP			DBP			PP			MBP		
		D1	D2	D3	D1	D2	D3	D1	D2	D3	D1	D2	D3
All patients													
PLR	r	0,054	0,138	0,098	-0,006	0,029	0,084	0,104	0,172	0,087	-0,011	0,071	0,102
	p	0,553	0,135	0,295	0,946	0,753	0,367	0,258	0,061	0,35	0,904	0,446	0,273
	n	121	119	117	121	119	117	121	119	117	121	119	117
NLR	r	0,116	0,251	0,21	0,047	0,094	0,168	0,108	0,261	0,178	0,074	0,181	0,212
	p	0,205	0,006	0,022	0,608	0,308	0,069	0,235	0,004	0,054	0,418	0,049	0,022
	n	122	120	118	122	120	118	122	120	118	122	120	118
CRP	r	0,152	0,199	0,28	-0,038	0,073	0,106	0,205	0,238	0,283	0,032	0,12	0,2
	p	0,086	0,025	0,002	0,669	0,416	0,24	0,02	0,007	0,001	0,723	0,181	0,026
	n	128	126	124	128	126	124	128	126	124	128	126	124
Normotensives													
PLR	r	0,186	0,274	0,099	-0,095	0,044	-0,027	0,319	0,346	0,113	0,021	0,126	0,052
	p	0,115	0,021	0,416	0,422	0,717	0,823	0,006	0,003	0,353	0,862	0,295	0,668
	n	73	71	70	73	71	70	73	71	70	73	71	70
NLR	r	0,237	0,389	0,208	0,013	0,146	0,203	0,277	0,385	0,128	0,136	0,262	0,243
	p	0,042	0,001	0,081	0,912	0,222	0,089	0,017	0,001	0,287	0,249	0,026	0,041
	n	74	72	71	74	72	71	74	72	71	74	72	71
CRP	r	0,286	0,281	0,306	0,005	0,166	0,285	0,305	0,305	0,277	0,133	0,224	0,34
	p	0,011	0,014	0,008	0,964	0,151	0,013	0,007	0,008	0,016	0,245	0,052	0,003
	n	78	76	75	78	76	75	78	76	75	78	76	75
Hypertensives													
PLR	r	-0,189	-0,062	0,069	0,196	0	0,255	-0,257	-0,124	-0,076	-0,058	-0,027	0,188
	p	0,199	0,675	0,643	0,182	0,999	0,083	0,078	0,402	0,611	0,696	0,857	0,206
	n	48	48	47	48	48	47	48	48	47	48	48	47
NLR	r	-0,108	0,062	0,138	0,181	0,041	0,152	-0,2	0,052	0,087	0,005	0,06	0,158
	p	0,464	0,675	0,356	0,218	0,785	0,307	0,174	0,724	0,56	0,972	0,687	0,29
	n	48	48	47	48	48	47	48	48	47	48	48	47
CRP	r	-0,141	0,008	0,15	-0,05	-0,103	-0,156	-0,049	0,054	0,261	-0,131	-0,054	-0,034
	p	0,328	0,955	0,303	0,731	0,478	0,284	0,736	0,709	0,07	0,366	0,71	0,819
	n	50	50	49	50	50	49	50	50	49	50	50	49

Note: r correlation coefficient (Spearman's test), p: p value; n: size of the sample analyzed. CRP: C-reactive protein; PLR: plasma to lymphocyte ratio; NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PP: pulse pressure; MBP: mean blood pressure
D1: day 1; D2 day 2; D3: day 3

P < .01 are in bold characters

outcome after adjustment for age, gender, diabetes body mass index, asthma, and the severity of pneumonia in hypertensive patients, whereas no relation was observed in normotensives. In hypertensive patients, the adjusted risk of primary outcome increased as CRP increased (relative risk 2.52; 95% confidence intervals (1.03- 6.17); p=0.04). To illustrate this finding, we showed the relative risk according to CRP level in hypertensive patients without severe lung lesions on CT scan and with severe lung lesions (figure 2).

4 | DISCUSSION

Arterial hypertension represented one of the most common comorbidities in patients with COVID-19.¹⁴ However, the impact of hypertension on outcome and particularly on mortality in COVID-19 patients is not clear. The current study can help clarify this issue. The main findings of this study were the interactions between inflammatory markers and hypertension status at admission, and the effect on both the blood pressure within 3 days and the hospital

FIGURE 1 Scatterplot between CRP at admission and mean blood pressure (MBP) 3 days later in normotensive patients

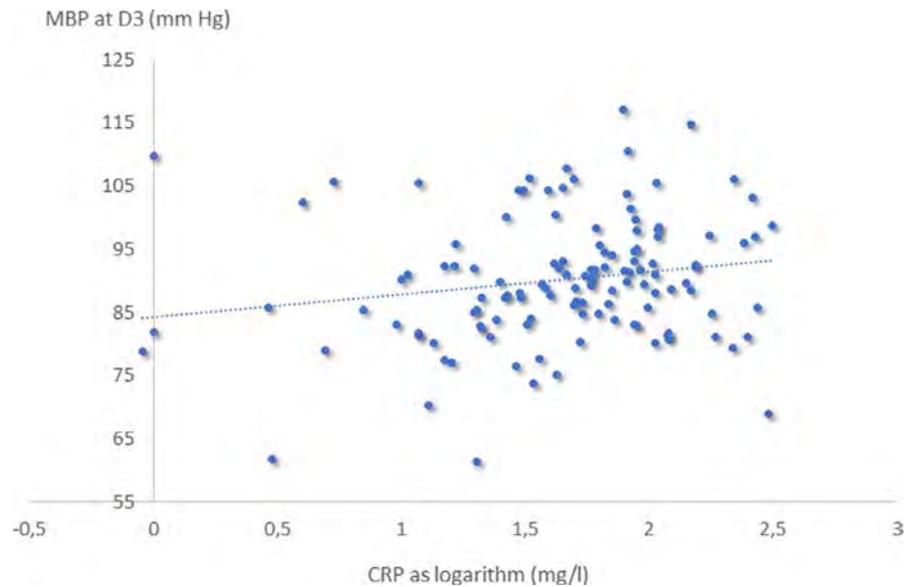


TABLE 3 Multivariate regression analysis between baseline CRP, neutrophil to lymphocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio, and BP within 3 days after admission in normotensive patients

	Estimate	Standard deviation	T-test	P
C-reactive protein				
SBP at D3	5.01	1.40	3.59	.0006
PP at D1	2.12	0.94	2.25	.03
PP at D2	2.35	1.05	2.23	.03
MBP at D3	3.11	0.95	3.29	.002
Neutrophil to Lymphocyte ratio				
SBP at D2	2.21	0.57	3.86	.0003
PP at D2	1.67	0.47	3.56	.0007
Platelet to Lymphocyte ratio				
PP at D1	0.02	0.007	3.27	.002
PP at D2	0.03	0.008	3.33	.002

Note: Multivariate regression of inflammatory markers and blood pressure after adjustment for age and gender, body mass index, asthma, and diabetes.

^alogarithm (CRP) was entered in the model.

outcome. A high level of inflammation predicted blood pressure within 3 days after admission in normotensive patients, but not in patients with hypertension, whereas a high level of inflammation predicted the prognosis in hypertensive patients but not in normotensive patients. The impact of inflammation on aortic stiffness and blood pressure has been widely established. It has been shown that endothelial function via the production of nitric oxide regulates aortic stiffness, a major determinant of blood pressure.¹⁵ Furthermore, an observational population-based study has linked innate immunity and aortic stiffness.¹⁶ A randomized trial also reported that an acute immune response against a pathogen increases aortic stiffness, a major determinant of systolic blood pressure.¹⁷ In addition, similar findings to our data were reported in a

population-based study indicating that blood CRP level predicts the augmentation index, which is closely related to microvascular resistance and consequently, with mean blood pressure.¹⁸ From a mechanistic point of view, it has been demonstrated that this relationship between blood pressure and CRP is not mediated by atherosclerosis.¹⁹ Several mechanisms by which inflammation and the immune system control blood pressure have been identified.^{20–23} Therefore, in the context of COVID-19, our observation of a strong and positive association between the level of various inflammatory markers at the time of hospital admission and blood pressure within 3 days in normotensive patients is in keeping with this body of evidence. It is important to note that these relationships were absent in patients with hypertension, in whom blood pressure appeared to be unresponsive to inflammatory tone. The mechanism of this interaction between hypertension status, inflammatory tone, and blood pressure cannot be elucidated in the context of this observational study. It is worth mentioning, however, that such an interaction has already been observed in animal models,²⁴ and it has been shown that spontaneously hypertensive rats have an attenuated inflammatory response to bacterial lipopolysaccharide. It can be hypothesized that hypertension-induced endothelial dysfunction^{25,26} plays a role in the blunted effect of inflammation on blood pressure and ultimately on the prognosis of hypertensive patients with COVID-19. Interestingly, it has already been suggested that pre-existing endothelial dysfunction in patients with hypertension, diabetes, and obesity or aging, combined with vascular damage induced by SARS-CoV-2 could contribute to severe morbidity and mortality.²⁷ Indeed, evidence shows that SARS-CoV-2 has induced endothelial dysfunction or damage. Hence, it has been shown that endothelial involvement is associated with microvascular thrombi and prothrombotic state in patients with COVID-19.^{28–30} Also, in a series of infected patients with SARS-CoV-2, evidence has been reported of direct viral infection of the endothelial cell and diffuse endothelial inflammation.³¹ Then, in patients who died from COVID-19-associated or influenza-associated respiratory failure, the histologic

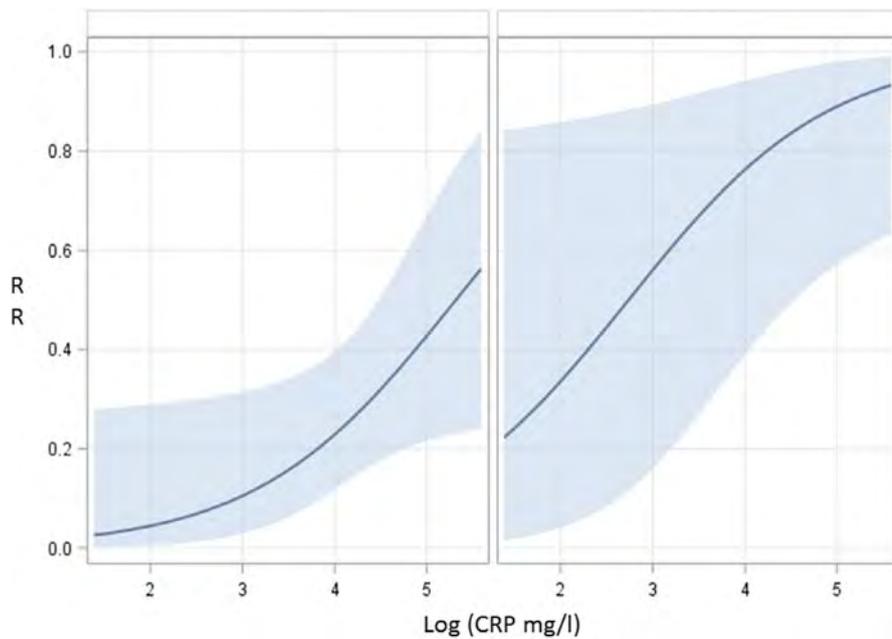


FIGURE 2 Relative risk of death and/or admission to intensive care unit in hypertensive patients according to CRP level as logarithm. The curve represented the relative risk and the shaded area the 95% confidence interval limits

pattern consisting of severe endothelial injury was associated with the presence of intracellular virus and disrupted cell membrane.³² The current study revealed that a high level of infection-induced inflammation at the time of admission predicts a poor prognosis in patients with hypertension. Patients with chronic hypertension usually need higher mean blood pressure levels than normotensive patients to achieve and maintain adequate perfusion pressure to the vital organs.³³ Therefore, mean blood pressure goals for these patients may need to be adapted³⁴ in the context of shock. In a prospective study, it was noted that a high target for mean arterial pressure was associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension.³⁵ Moreover, the effect of such interaction between hypertension status and blood pressure on the prognosis in septic shock has been observed in humans³⁶: In a randomized, stratified, open-label trial in patients with septic shock aimed at determining the optimal BP target according to hypertension status, the authors showed that among patients with chronic hypertension, those in the high-target group required less renal-replacement therapy than those in the low-target group. Therefore, the lack of increase in BP in response to acute inflammation observed here in patients with previous hypertension may help to explain the prognosis of hypertensive patients with COVID-19.

4.1 | Limitations and strengths of the study

A limitation of the study was due to limited availability of biomarkers of inflammation because of the retrospective design of the study. These biomarkers are needed to explore the interaction between inflammatory tone and hypertension status on blood pressure and outcomes. Certainly, it would be of interest to analyze the impact of inflammation on blood pressure using biomarkers such as soluble CD14, von Willebrand factor, and interleukin-6 to disentangle the biological

pathway responsible for the interaction. Importantly, we analyzed all patients admitted to our hospital for infection with SARS-CoV-2 during the period March 2020-April 2020, except patients admitted directly to an intensive care unit, so there is no selection bias. Furthermore, all data required for analyzing the interaction between CRP and hypertension status on blood pressure and the prognosis were rigorously obtained in the context of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection. Thus, the study results were based on high-quality data.

5 | CONCLUSION

This study provides evidence of interactions between inflammatory tone and hypertension status at the time of hospital admission of patients with COVID-19 that affect both blood pressure and patient outcome. These findings provide insights into the prognosis of hypertensive patients with COVID-19. Also, these results have the potential to serve physicians by providing new information about inflammation influences on blood pressure regulation according to hypertension status.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the participating patients, as well as the caregivers.

CONFLICT OF INTEREST

None.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

Jacques Amar conceived the study, analyzed the data, and drafted the first version of the paper. Nicolas Touron conceived the study and collected the data. Antoine Ciron collected the data and was involved in writing the manuscript. Caroline Pendaries conceived the study, collected the data, and was involved in writing the manuscript.

ORCID

Jacques Amar  <https://orcid.org/0000-0001-9629-9446>

REFERENCES

- World Health Organization (WHO). <https://covid19.who.int>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430-436.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;17(323):1061-1069.
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;25(382):2534-2543.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770.
- Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):366-372.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-1034.
- Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? [published online ahead of print, 2020 August 27]. *Thromb Res*. 2020;196:143-151.
- Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension*. 2008;51:1651-1657.
- Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49:432-438.
- Siedlinski M, Jozefczuk E, Xu X, et al. White Blood Cells and Blood Pressure: A Mendelian Randomization Study. *Circulation*. 2020;141:1307-1317.
- Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? [published online ahead of print]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jch.13925>
- Leloup AJA, Van Hove CE, De Moudt S, De Keulenaer GW, Franssen P. Ex vivo aortic stiffness in mice with different eNOS activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1233-H1244.
- Amar J, Ruidavets JB, Bal Dit Sollier C, et al. Soluble CD14 and aortic stiffness in a population-based study. *J Hypertens*. 2003;21:1869-1877.
- Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation*. 2005;112:2193-2200.
- McEniery CM, Spratt M, Munnelly M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension*. 2010;56:36-43.
- Amar J, Ruidavets JB, Bal Dit Sollier C, et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens*. 2004;22:349-355.
- Stanley CP, Maghazal GJ, Ayer A, et al. Singlet molecular oxygen regulates vascular tone and blood pressure in inflammation. *Nature*. 2019;566:548-552.
- Wang Y, Liu H, McKenzie G, et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. [published correction appears in *Nat Med*. 2010 May; 16(5):607] *Nat Med*. 2010;16:279-285.
- Wilck N, Matus MG, Kearney SM, et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551:585-589.
- Liu L, Yan Y, Zeng M, et al. Essential roles of S-nitrosothiols in vascular homeostasis and endotoxic shock. *Cell*. 2004;116:617-628.
- Bernard C, Merval R, Esposito B, Tedgui A. Resistance to endotoxin shock in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;31(6):1350-1356. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.31.6.1350>
- Perticone F, Maio R, Perticone M, et al. Endothelial dysfunction and subsequent decline in glomerular filtration rate in hypertensive patients. *Circulation*. 2010;122:379-384.
- Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:784-790.
- Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>. PMID: 32660065; PMCID: PMC7407648
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020;9:1417.
- Pearce L, Davidson SM, Yellon DM. The cytokine storm of COVID-19: a spotlight on prevention and protection. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(8):723-730.
- Matarese A, Gambardella J, Sardu C, Santulli G. miR-98 Regulates Tmprss2 Expression in Human Endothelial Cells: Key Implications for COVID-19. *Biomedicines*. 2020;8:462.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-128.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 11th edn. Philadelphia: Saunders; 2006.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
- Xu J-Y, Ma S-Q, Pan C, et al. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care*. 2015;19(1):130.
- Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-1593.

How to cite this article: Amar J, Touront N, Ciron AM, Pendaries C. Interactions between hypertension and inflammatory tone and the effect on blood pressure and outcomes in patients with COVID-19. *J Clin Hypertens*. 2021;00:1-7. <https://doi.org/10.1111/jch.14137>

Interaction entre l'hypertension et l'inflammation sur la pression artérielle et sur le pronostic des patients atteints de la COVID-19

Introduction: L'hypertension artérielle représente l'une des plus fréquentes comorbidités des patients atteints de formes sévères de la COVID-19. Cependant, son impact sur l'évolution clinique n'est pas clair. Un lien étroit entre l'inflammation et la pression artérielle (PA) a été décrit dans de nombreux contextes, et il semble que l'inflammation joue également un rôle clé dans le pronostic des patients COVID-19+. L'objectif de cette étude a donc été d'analyser l'impact des interactions entre l'hypertension et l'inflammation sur la PA pendant l'hospitalisation et sur l'évolution clinique des patients.

Méthodes: Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective monocentrique par le recueil des données cliniques de 129 patients hospitalisés pour COVID-19 au CHU de Toulouse de mars à avril 2020. Le critère de jugement principal de l'évolution clinique au cours de l'hospitalisation comprenait l'admission en soins intensifs, en réanimation ou le décès. L'inflammation était explorée à l'entrée par les dosages de la protéine C réactive (CRP) et les rapports Neutrophiles (NLR) ou Plaquettes (PLR) sur Lymphocytes.

Résultats: Chez les 79 patients normotendus, nous avons identifié une forte corrélation entre le taux de CRP ($p < 0.01$) ou les NLR et PLR ($p < 0.001$) et le devenir de la PA les 3 premiers jours d'hospitalisation. Une corrélation non retrouvée chez les 50 patients hypertendus. Par ailleurs, nous avons remarqué, à l'aide d'une analyse multivariée après ajustements, qu'un niveau élevé de CRP à l'entrée était prédictif d'un plus mauvais pronostic chez les hypertendus ($RR\ 2.52; 95\%CI\ (1.03- 6.17); p=0.04$) mais pas chez les normotendus.

Conclusion: Notre étude révèle que chez les patients COVID-19+, l'hypertension altère la relation entre inflammation et PA au cours de l'hospitalisation et a un impact péjoratif sur l'évolution clinique. Ces données pourraient expliquer le lien entre l'hypertension et le pronostic des patients COVID-19+.

Mots clés: COVID-19, hypertension, inflammation, C-reactive protein, pronostic.

Interaction between hypertension and inflammatory tone on blood pressure and on clinical outcome of COVID-19 patients

Introduction: Arterial hypertension represented one of the most common comorbidities in patients with COVID-19. However, the impact of hypertension on COVID-19 patient outcome is not clear. Close connections between inflammation and blood pressure (BP) have been described and inflammation plays a key role in COVID-19 patient's outcome. Whether hypertension impairs the relationship between inflammation, BP and outcomes in this context is not known. The aim of this study was to examine the interactions between inflammation and hypertension status on BP and clinical outcome in patients hospitalized with COVID-19.

Methods: We designed a retrospective study in 129 patients hospitalized with COVID-19 at Toulouse University Hospital from March to April 2020. The hospital outcome was admission to an intensive care unit or death. The inflammatory markers were blood C reactive protein level (CRP), neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio.

Results: We identified strong correlations between CRP ($p < 0.01$) and the other inflammatory markers recorded on admission ($p < 0.001$) with mean BP within 3 days after admission in the 79 normotensive patients, whereas these correlations were absent in the 50 patients with hypertension. Also, we observed after multivariate adjustment that CRP level predicted a worse prognosis in hypertensive patients ($RR\ 2.52; 95\%CI\ (1.03- 6.17); p=0.04$) whereas CRP was not predictive of outcome in patients without hypertension.

Conclusion: In conclusion, the study revealed that in COVID-19 patients, hypertension impairs the relationship between inflammation and BP and interacts with inflammation to affect prognosis. These findings provide insights that could explain the relation between hypertension and outcomes in COVID-19 patients.

Key words: COVID-19, hypertension, inflammation, C-reactive protein, prognosis.