



FÉDÉRATION ALGÉRIENNE DE PHARMACIE

Disponible en ligne sur

**ASJP**  
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


## REVUE GENERALE

# Vulnérabilité génétique et Covid-19 : impact sur le risque et l'évolution de la maladie.

Genetic vulnerability and Covid-19: impact on the risk and the course of the disease.

**Yanis MEDDOUR<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Service d'Immunologie, Hôpital Central de l'Armée, Faculté de Médecine d'Alger. Alger. Algérie

Article reçu le : 07-07-2020 ; accepté le 08-07-2020

### MOTS CLÉS

Covid-19 ;  
Génétique ;  
Risque ;  
Pronostic

### Résumé

Actuellement, la COVID-19, causée par le SRAS-CoV-2, est sans conteste la plus importante flambée des coronavirus par rapport aux précédents virus, impliquant le SRAS-CoV et le MERS-CoV. Le nombre de cas de COVID-19 dépassant maintenant 2 millions dans le monde, il apparaît que (i) la transmission du SRAS-CoV-2 est très élevée et (ii) il existe de grandes variations dans la gravité de la maladie, due en partie à la variabilité génétique interindividuel. (iii) La maîtrise des taux d'infection actuels et la lutte contre les vagues futures nécessitent une meilleure compréhension des voies d'exposition au SRAS-CoV-2 et de la susceptibilité génomique sous-jacente à cette maladie. Dans cette revue, nous mettons en évidence les déterminants immunogénétiques possibles à la COVID-19.

© 2020Fédération Algérienne de Pharmacie. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Covid-19;  
Genetic;  
Risk;  
Prognosis

### Abstract

Currently, COVID-19, caused by SARS-CoV-2, is undoubtedly the largest outbreak of coronaviruses compared to previous viruses, involving SARS-CoV and MERS-CoV. With the number of COVID-19 cases now exceeding 2 million worldwide, it appears that (i) transmission of SARS-CoV-2 is very high and (ii) there are large variations in the severity of the disease, which can be explained by genetic variability. (iii) Controlling current infection rates and combating future waves requires a better understanding of the routes of exposure to SARS-CoV-2 and of the genomic susceptibility underlying this disease. In this review, we highlight the possible immunogenetic determinants of COVID-19.

©2020Fédération Algérienne de Pharmacie. All rights reserved.

Adresse e-mail : yanis\_md@yahoo.fr

## Introduction :

La façon dont les individus réagissent à l'exposition au SRAS-CoV-2 est de mieux en mieux comprise au niveau mondial, mais les différences de vulnérabilité des individus à l'infection et le spectre des symptômes du COVID-19 restent à comprendre.

On sait que l'âge avancé et les comorbidités (maladies cardiovasculaires, pulmonaires et rénales) rendent une personne plus vulnérable aux conséquences graves du COVID-19 [1]. Toutefois, le taux d'hospitalisation diffèrent selon l'âge des patients, le sexe et la population considérée est source d'hypothèse : (i) Qu'est-ce qui rend certaines personnes plus vulnérables que d'autres au SRAS-CoV-2? (ii) Quel rôle est imputé aux gènes pour déterminer ou influencer l'infectiosité, la gravité des symptômes de COVID-19, le type et l'amplitude de la réponse immunitaire ?

## Influence du gène de l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine (ACE2) :

Il est maintenant admis que le SRAS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme récepteur pour l'entrée dans la cellule hôte. [2] Le gène ACE2 est situé sur le chromosome X et les variants fonctionnels potentiels de ce gène modifient son activité transcriptionnelle. Cependant, la distribution des allèles dans la population, son influence sur la sensibilité au SRAS-CoV-2, ainsi que la base génétique de son et ses implications fonctionnelles sont mal connus.

Fait intéressant, certains polymorphismes nucléotidiques (SNP) situés dans les régions codantes du gène ACE2 présentent des fréquences alléliques variables selon la population considérés. [3]

Les SNP, comme la rs758278442 et rs759134032 considérés comme protecteurs, montrent une fréquence relativement plus élevée d'allèles mutants dans les populations asiatiques par rapport à la moyenne mondiale. En revanche, la fréquence des allèles du SNP rs763395248, de vulnérabilité, est relativement plus élevée dans la population européenne par rapport à une moyenne mondiale (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Une étude de modélisation structurelle a prédit que certaines variantes de l'ACE2 pourraient offrir une résistance potentielle à l'infection par le SRAS-CoV-2. [4]

De plus, l'analyse du profil d'expression génique montre une expression tissulaire variable de l'ACE2 selon le variant allélique considéré. [3] Ceci peu expliqué, en outre, que les différences de fréquences alléliques observées sont à l'origine de

la diversité des profils d'expression du gène ACE2 dans les populations [3]

On décrit quatre mutations faux-sens (K26R, 1468V, N720D et N638S) du gène ACE2 dans diverses populations. Parmi ceux-ci, K26R a muté plus fréquemment chez les Caucasiens tandis que 1468V a muté plus fréquemment chez les Asiatiques. De plus, les auteurs ont signalé une expression variable du gène ACE2 parmi diverses populations, mais l'amplitude des différences semble faible. [5]

En l'absence d'études fonctionnelles, les observations des études in silico sont largement contradictoires. Une analyse plus approfondie des données sur la génétique des populations liées aux variations du gène ACE2 et leur impact sur les niveaux relatifs de ses variantes d'épissage provenant d'individus habitant les points chauds COVID-19 devrait fournir plus d'informations sur le rôle du gène ACE2 dans la sensibilité ou la résistance à l'infection par le SRAS-CoV-2.

Par ailleurs, l'hypertension et le diabète sucré (DM) sont les comorbidités les plus fréquentes dans COVID-19; et qui sont modulées par ACE2. [6] Ceci conforte l'hypothèse que la gravité accrue du COVID-19 chez les personnes souffrant d'hypertension et de DM pourrait être due au moins en partie à des altérations pathologiques de la voie ACE2. [6]

De plus, il est maintenant bien documenté que l'ACE2 joue un rôle clé dans le processus inflammatoire [7], l'hyper-expression des cytokines et l'induction d'une inflammation vasculaire dans le modèle de souris. [8]. L'ACE2 pourrait aussi moduler le profil des marqueurs des cellules T, des cellules B, des cellules NK et de la réponse à l'interféron dans divers tissus humains. [9]

Ces données suggèrent qu'au-delà du fait que l'ACE2 soit un récepteur du SRAS-CoV-2, il est également impliqué dans la médiation des processus immunitaire en post-infection, y compris la réaction inflammatoire.

## Polymorphisme HLA et présentation de l'antigène SARS-CoV-2 :

Les molécules HLA sont un composant de régulation immunitaire, codées par les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les gènes des molécules HLA sont candidats pour conférer une sensibilité ou une protection vis-à-vis des maladies infectieuses.

Le polymorphisme génétique extrême au niveau des gènes HLA explique les variations individuelles de la réponse immunitaire contre les agents pathogènes [10].

Ce polymorphisme allélique est différent d'une population à une autre, sa capacité à conférer une

protection ou une vulnérabilité au SRAS-CoV-2 est un sujet de débat et de discussion.

Les molécules du CMH servent de récepteurs aux peptides viraux, car elles présentent les peptides aux lymphocytes T cytotoxiques spécifiques au virus. Par conséquent, les gènes HLA sont cruciaux dans les susceptibilités différentielles aux infections virales.

Dans une étude récente de la Genome Wide Association (GWAS), le HLA s'est révélé agir comme locus de sensibilité pour plusieurs maladies infectieuses courantes. [11]

Plusieurs études sur l'association HLA ont également été menées sur SARS-CoV-1, mais les résultats entre les études ont été incohérents et contradictoires. Certains des allèles de risque HLA signalés pour le SRAS-CoV-1 comprenaient HLA-B \* 46: 01, [12] HLA-B \* 07: 03, [13] HLA-C \* 08: 01, [14] et HLA-DRB1 \* 1202, [15] tandis que plusieurs allèles ont également fourni une protection, tels que HLADRB1 \* 03: 01, HLA-C \* 15: 02 et HLA-DRB1 \* 03: 01. [16]

Contrairement à cela, certaines études n'ont pas pu reproduire ces résultats et ont réfuté toute association entre HLA et risque de SRAS-CoV-1. [17]

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études d'association entre la diversité de distribution des allèles HLA dans le monde et du risque, de la gravité ou du pronostic de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Dans une étude portant sur 28 patients COVID-19 souffrant de troubles respiratoires sévères, on note une expression très faible de HLA-DR qui s'est accompagné d'une réduction profonde des lymphocytes CD4, des lymphocytes CD19 et des cellules tueuses naturelles (NK), [18] indiquant que HLA pourrait jouer un rôle immunorégulateur important dans COVID-19. [18]

Une étude *in silico* sur la variabilité génétique entre les gènes HLA de classe I a suggéré que les gènes HLA-A, -B et -C pourraient affecter la sensibilité et la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les auteurs ont effectué une analyse *in silico* de l'affinité de liaison des molécules du CMH de classe I avec le peptide viral à travers 145 génotypes HLA-A, -B et -C pour tous les peptides du SARS-CoV-2. Cette étude a observé que l'allèle HLAB \* 46: 01 pouvait augmenter la sensibilité au COVID-19, car cet allèle avait le moins de peptides de liaison prévus pour SARSCoV-2. HLA-B \* 15: 03, en revanche, pourrait fournir une immunité protectrice à base de lymphocytes T, car cet allèle a montré la plus grande capacité à présenter des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés. [19] Les auteurs ont également déclaré qu'au niveau des haplotypes, HLA-A \* 02: 02, HLA-B \* 15: 03 et HLA-C \* 12: 03 présentaient le répertoire le plus élevé et HLA-A \* 25: 01, HLA-B \* 46: 01 et HLA-C \* 01: 02 affichaient le répertoire épitopes de SARS-CoV-2.

Certaines analyses immunoinformatiques suggèrent que le CMH pourrait jouer un rôle important dans le développement d'un vaccin peptidique à base d'épitopes contre le SARS-CoV-2. [20]

Sur la base de ces connaissances, les molécules HLA pourraient être considérées comme la deuxième passerelle génétique pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Étant donné le modèle distinct de variation géographique de l'incidence de COVID-19, il est de plus en plus reconnu que les allèles HLA spécifiques à la population pourraient agir comme un déterminant intrinsèque clé de l'immunité protectrice contre SARS-CoV-2 et rendre certains individus et groupes de population résistants ou vulnérables au COVID-19.

### Diversité génétique et tempête de cytokines :

Il devient de plus en plus évident que l'infection par le SRAS-CoV-2 conduit à une tempête de cytokines, puis à une réponse inflammatoire exacerbée.

Dans une étude récente, les patients COVID-19 admis aux soins intensifs se sont révélés avoir des niveaux plasmatiques nettement élevés d'IL2, IL7, IL10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$  et TNF $\alpha$ . [21]

Une autre étude a démontré que des niveaux plus élevés d'IL-6 ( $\geq 80$  pg / mL) étaient corrélés avec un risque 22 fois plus élevé d'insuffisance respiratoire chez les patients COVID-19 [22].

La production de cytokines est contrôlée par des processus génétiques et épigénétiques.

Les polymorphismes au sein des gènes de cytokines sont associés à la production de taux sériques de cytokines. Il est bien établi que l'origine ethnique influe sur le schéma de distribution des polymorphismes du gène des cytokines. [23]

Contextuellement, les polymorphismes du gène des cytokines confèrent un risque ou une protection aux maladies infectieuses. Plusieurs études ont montré des associations entre les polymorphismes du gène des cytokines, tels que l'allèle IFN- $\gamma$  + 874A, [24] IL12RB1, [25] et le SRAS. Jusqu'à présent, il n'y a pas d'études sur l'impact des polymorphismes du gène des cytokines sur le risque de SARSCoV-2. Cependant, étant donné le rôle important du patrimoine génétique dans la détermination du modèle de réponse inflammatoire et le rôle critique des cytokines dans l'influence de la gravité du COVID-19, les facteurs génétiques régulant l'inflammation semblent jouer un rôle primordial dans le COVID-19.

Pris ensemble, les gènes des cytokines pourraient être considérés comme la troisième passerelle génétique de COVID-19. Cependant, l'expression des cytokines dépend de divers régulateurs en amont, tels que le TLR et peut également interagir

potentiellement avec d'autres composants de l'immunité innée, tels que les composants du complément.

### Polymorphisme génétique des fractions du complément et covid-19 :

Le système du complément joue un rôle important dans la défense de l'hôte contre l'infection, y compris les infections virales [26].

Les composants du complément interagissent avec les TLR et favorisent le développement de cellules immunitaires inflammatoires, en particulier Cellules Th17. [27]

Une étude récente a suggéré que le système du complément agit comme un médiateur important de l'infection par le SRAS-CoV.

Les souris C3 - / - infectées par le SRAS-CoV ont montré moins de dysfonctionnement respiratoire et des niveaux réduits de cytokines et de chimiokines dans les sérums et les poumons [28]. activation aggravée du complément médiée par MASP-2 [29].

Cela suggère que les composants du complément ont des implications importantes dans l'induction de la tempête des cytokines et de l'inflammation dans l'infection par le SRAS-CoV-2.

Les polymorphismes des gènes du complément sont associés au risque de diverses maladies, y compris les maladies infectieuses. Il n'y a pas de données sur l'impact de la variation du gène du complément sur le risque et la gravité de l'infection par SARSCoV-2.

Cependant, avec le TLR et les cytokines, les gènes contrôlant la fonction de la voie du complément pourraient fournir des indications importantes sur l'ampleur des réponses inflammatoires dans COVID-19. Toutes ces voies génétiques sont susceptibles d'interagir entre elles et le quantum d'interaction déterminera le risque.

Ce quantum d'interaction dépendra de la prévalence des variantes de risque et de l'exposition environnementale.

### Conclusion

On reconnaît de plus en plus que les gènes, en particulier ceux qui régulent la réponse immunitaire de l'hôte, peuvent conférer une sensibilité différentielle et influencer la gravité et le pronostic de l'infection par le SRAS-CoV-2.

Plusieurs études de prédiction in-silico et moléculaire indiquent un rôle important de divers gènes codant l'ACE2, l'HLA, les cytokines et composants du complément dans la COVID-19.

Beaucoup de ces gènes présentent des variations géographiques propre à chaque population et confèrent ainsi une sensibilité et / ou une résistance à diverses maladies virales. Ce qui explique en partie le schéma géographique

distinct en ce qui concerne l'incidence et la mortalité de la COVID-19.

Des études plus larges, de type cas-témoin et gène candidats, pourrait mettre en évidence les gènes et leurs variants alléliques les plus influent lors de la COVID-19.

**Déclaration d'intérêts :** L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### Références bibliographiques

1. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280. e8.
3. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell discovery*. 2020;6:11.
4. Hussain EW, Diwanji D, Suryamohan K, et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25832
5. Li Q, Cao Z, Rahman P. Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations. *BioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.041434>
6. Patel VB, Bodiga S, Basu R, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 exacerbates diabetic cardiovascular complications and leads to systolic and vascular dysfunction: a critical role of the angiotensin II/AT1 receptor axis. *Circ Res*. 2012;110:1322-1335.
7. Gaddam RR, Chambers S, Bhatia M. ACE and ACE2 in inflammation: a tale of two enzymes. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13:224-234.
8. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res*. 2010;107:888-897.
9. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45.
10. 19. Blackwell JM, Jamieson SE, Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:370-385.
11. 20. Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility

- loci for multiple common infections. *Nat Commun.* 2017;8:599.
12. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003;4:9.
  13. Ng MH, Lau KM, Li L, et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B\*0703) and class II (DRB1\*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;190:515-518.
  14. Chen YM, Liang SY, Shih YP, et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. *J Clin Microbiol.* 2006;44:359-365.
  15. Keicho N, Itoyama S, Kashiwase K, et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum Immunol.* 2009;70:527-531.
  16. Wang SF, Chen KH, Chen M, et al. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. *Viral Immunol.* 2011;24:421-426.
  17. Xiong P, Zeng X, Song MS, et al. Lack of association between HLA-A, -B and -DRB1 alleles and the development of SARS: a cohort of 95 SARS-recovered individuals in a population of Guangdong, southern China. *Int J Immunogenet.* 2008;35:69-74.
  18. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020.
  19. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020.
  20. Bhattacharya M, Sharma AR, Patra P, et al. Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): immunoinformatics approach. *J Med Virol.* 2020.
  21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
  22. Herold T, Jurincovic V, Arnreich C, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
  23. Hoffmann SC, Stanley EM, Cox ED, et al. Ethnicity greatly influences cytokine gene polymorphism distribution. *Am J Transplant.* 2002;2:560-567.
  24. Chong WP, Ip WK, Tso GH, et al. The interferon gamma gene polymorphism +874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome. *BMC Infect Dis.* 2006;6:82.
  25. Tang F, Liu W, Zhang F, et al. IL-12 RB1 genetic variants contribute to human susceptibility to severe acute respiratory syndrome infection among Chinese. *PLoS One.* 2008;3:e2183.
  26. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology.* 2011;411:362-373.
  27. Fang C, Zhang X, Miwa T, Song WC. Complement promotes the development of inflammatory T-helper 17 cells through synergistic interaction with Toll-like receptor signaling and interleukin-6 production. *Blood.* 2009;114:1005-1015.
  28. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio.* 2018;9(no.5), e01753-18.
  29. Gao T, Hu M, Zhang X, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *MedRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>