



Covid-19 et Génétique : de l'intérêt dans l'étude du génome des malades.

Une pandémie qui fait des différences

La pandémie Covid-19 qui s'est déclarée à la fin de 2019 s'est répandue sur notre planète pour toucher presque toutes les populations humaines qui l'occupent. Cependant la lecture de la carte du monde qui dessine la propagation du virus SARS-Cov2 responsable de la maladie, montre une répartition hétérogène et en particulier une grande différence entre les 2 hémisphères sud et nord [1]. Cette différence peut trouver explication dans la présence de facteurs favorisant la dissémination du virus comme l'intensité du trafic aérien qui reste faible en Afrique, aussi dans le décalage chronologique de la dissémination géographique du virus ou encore dans la réaction différée des gouvernements dans la prise des mesures nécessaires dans la lutte contre la diffusion du virus [2].

Par ailleurs les chiffres déclarés par les gouvernements montrent aussi des différences épidémiologiques entre les pays. Si nous prenons l'exemple du pourcentage de décès parmi les patients atteints de covid-19 (nombre de décès/nombre de malades), celui-ci varie de 0.21% à près de 13% selon les pays [1]. Il existe à cela des explications qui peuvent être avancées comme la pyramide des âges, le système de santé et les mesures de prévention appliquées dans chaque pays.

A conditions socio-économiques et sanitaires semblables, des différences entre les malades eux-mêmes sont notées ce qui a amené plusieurs scientifiques à se poser la question: «pourquoi la plupart des personnes infectées présentent-elles des symptômes légers à modérés (voire aucun symptôme), alors que d'autres développent une maladie grave ?» [3]. Même si certains facteurs comme l'âge avancé ou une co-morbidité sous-jacente peuvent rendre une personne plus susceptible de développer des symptômes graves, notamment une pneumonie, il se trouve que des personnes jeunes et en bonne santé peuvent développer des symptômes graves et mourir de COVID-19.

Maladies infectieuses et constitution génétique

Nous savons par ailleurs dans l'histoire de la médecine et dans les données récentes de la recherche que la réponse des populations n'est toujours pas la même pour les maladies infectieuses. La constitution génétique de l'individu lui confère une susceptibilité et une adaptation plus ou moins grandes aux virus et aux microorganismes d'une manière générale [4,5].

La disparité de la pandémie et le coefficient de gravité de covid-19 sont-ils une réponse à la constitution génétique de la population ?

En effet on connaît déjà des exemples où le génome joue un rôle important dans l'interaction de l'organisme avec l'infection :

- En Afrique des variants du gène HBB, responsable de la synthèse de la chaîne β de l'hémoglobine constituent un facteur de protection contre l'infestation parasitaire responsable de la malaria (paludisme) et les individus qui portent ces variants ne subissent pas les effets néfastes du parasite [5,6].
- Un variant du gène CCR5 (récepteur 5 de la chémokine) peut protéger les individus porteurs de l'infection par le VIH en empêchant le virus de pénétrer certaines cellules T du système immunitaire. CCR5 code pour une protéine qui se trouve à la surface de ces cellules T [7].

Covid-19 : premières révélations du génome humain

Il est donc fort intéressant de regarder du côté du génome humain pour voir si une interaction existe entre le virus SARS-Cov2 et patrimoine génétique. Les recherches sur le mécanisme d'action du virus, déjà entamées dès le début de l'épidémie donnent leurs premiers résultats qui indiquent que l'ACE2 (l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2) pouvait être le récepteur hôte du nouveau coronavirus le SARS-CoV2. Des études antérieures ont démontré la corrélation positive de l'expression de l'ACE2 et de l'infection du SRAS-CoV in vitro. De plus il a été rapporté qu'un certain nombre de variantes de l'ACE2 pourraient réduire l'association entre l'ACE2 et la protéine S, composant essentiel du SRAS-CoV [8].

Les résultats préliminaires ont permis également de montrer un polymorphisme du gène ACE2 dans les différentes populations analysées à partir d'une base de données.

A côté de ces résultats, une autre étude a rapporté la présence d'un autre polymorphisme au niveau du gène qui code pour l'ACE1 (Enzyme de Conversion A1) à type de Délétion/Insertion qui interagit avec l'expression du gène ACE2. Une étude de ce polymorphisme D/I de ACE1 effectuée dans 25 pays pour la plupart européens a montré une corrélation possible entre le faible pourcentage de l'allèle D et la gravité de la maladie. Le génotype ACE1 D / I peut influencer l'évolution clinique de l'infection [9].

Les chercheurs se préparent maintenant à parcourir les génomes des patients à la recherche de variations d'ADN qui expliquent le mystère de l'expression clinique Covid-19. Les résultats pourraient être utilisés pour identifier les personnes les plus à risque de maladie grave et celles qui pourraient être protégées. De nouvelles données sur la génétique du virus et de son hôte pourraient également guider vers la recherche de nouveaux traitements [2,3,4].

Covid-19 et Initiatives Génétiques : un effort mondial

De nouveaux projets sont pensés tous les jours dans les laboratoires de recherche dans l'objectif de faire des études de l'ADN pour plusieurs milliers de participants, et certains sont déjà en cours. L'objectif est de comparer l'ADN des personnes qui ont des cas graves de COVID-19 mais sans maladie sous-jacente comme le diabète, les maladies cardiaques ou pulmonaires avec celles qui ont une maladie légère ou nulle. La part de la sensibilité génétique dans ce domaine est une question très ouverte [5,7].

Ces études sont importantes pour comprendre le potentiel évolutif de la maladie, la susceptibilité sélective de certaines populations et probablement aussi l'effet de la vaccination

le jour où le vaccin sera découvert ainsi que le degré de son efficacité sur les différentes populations.

Les équipes se forment, certaines travaillent à l'échelle nationale, d'autres unissent leurs efforts sous forme de projets fédérateurs internationaux qui vont dans la suite d'une collaboration antérieure ou celle d'une nouvelle mise en place.

Dans un effort collaboratif, une plateforme est mise en place sur le réseau internet : « COVID-19 host genetics initiative » qui liste les projets déjà démarrés ou en cours de développement [10].

L'objectif est triple : 1-Fournir un lieu pour favoriser le partage des ressources afin de faciliter la recherche génétique sur l'hôte COVID-19 (par exemple, protocoles, questionnaires).

2. Organiser des activités analytiques entre les études pour identifier les déterminants génétiques de la sensibilité et de la sévérité du COVID-19.

3. Fournir une plate-forme pour partager les résultats de ces activités, et si possible les données individuelles, au profit de la communauté scientifique élargie.

La question principale posée par ces projets est pourquoi, y-a-t-il une expressivité variable de l'infection par le virus SARS-Cov2 dans la manifestation clinique de la maladie Covid-19 ? Or, et à titre indicatif, nous savons déjà que le système immunitaire de la population africaine diffère quelque part de la population européenne [11].

Par ailleurs la réponse immunitaire au vaccin peut également varier comme il a été rapporté avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A et de l'hépatite B [12].

Les moyens sont multiples comme établir une biobanque qui servira à étudier le génome des malades et de groupes témoins dans différentes populations à la recherche d'une variabilité génétique entre les populations et entre les différents groupes de malades et la relation entre le génome et la maladie.

Les études se basent essentiellement sur le séquençage du génome humain (Whole Exome Sequencing= WES ; Whole Genome Sequencing=WGS) mais aussi l'étude de l'épigénome humain, l'étude des modifications du génome viral, des transcriptomes, ainsi que des études immunologiques (Anticorps, Antigènes), protéomique et métabolomique.

A ce jour 114 projets sont inscrits sur la plateforme, ils se répartissent entre les Etats-Unis et l'Europe essentiellement, on y trouve aussi quelques-uns dans les pays du golfe (3), en Australie (2), au Pakistan (3) en Corée du Sud (3), et un projet en Malaisie, Russie et Brésil. Les pays asiatiques ne figurent pas sur cette plateforme mais les recherches avancent bien en Asie [10].

En conclusion

Il serait judicieux que la Tunisie rejoigne les chercheurs du monde sur au moins un des projets de la plateforme pour caractériser la population tunisienne par rapport au mécanisme d'action du virus SARS-Cov2 pour mieux comprendre l'expression clinique du virus et la gravité des symptômes qu'il peut provoquer.

L'épidémiologie de cette épidémie n'est pas clairement établie à ce jour et la génétique peut conforter les mesures prises dans la lutte contre Covid-19.

Une bonne connaissance de la susceptibilité génétique de notre population peut éclairer les cliniciens et les guider dans la prise en charge thérapeutique. Cette évaluation peut également guider les mesures préventives à prendre y compris la vaccination ce qui rendra plus efficace la stratégie nationale de lutte contre Covid-19. Le potentiel évolutif du virus est encore inconnu et les prémisses d'une deuxième vague de contamination pointe à l'horizon en Chine.

Références

1-Covid-19 Coronavirus Pandemic.

<https://www.worldometers.info/coronavirus/?fbclid=IwAR0q3kL5yQCR0gUhiCIC1xDMUWGU4Ht92N9TVhHujWkneL440MI9642aD0A>

2-<https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-24/how-did-covid-19-spread-viral-genetics-leave-trail-of-clues>

A Covid-19 Detective Tracks Disease Trail With Genetic

By Robert Langreth 24 mars 2020.

3-AAAS Science Magazine

How sick will the coronavirus make you? The answer may be in your genes

By Jocelyn Kaiser, 27 mars 2020.

4-Le contrôle génétique des maladies infectieuses : des lois de Mendel au séquençage de l'exome.

Debré P et Le Gall J-Y (au nom de la Commission de Biologie). *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2013, 197,

n^o 1, 157-171, séance du 8 janvier 2013

5-<https://blog.23andme.com/23andme-research/genetics-and-covid-19-severity/>

Could genetics play a role in the severity of COVID-19 ?

By 23andMe under 23andMe Research, 8 avril 2020.

6-Luzzatto. L. Sickle Cell Anaemia and Malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012; 4(1):

e2012065. doi: 10.4084/MJHID.2012.065

7-<https://www.wired.com/story/why-does-covid-19-make-some-people-so-sick-ask-their-dna/>

Why Does Covid-19 Make Some People So Sick? Ask Their DNA

By Megan Molten - SCIENCE 7 avril 2020

8-Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang F, Ning G and Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations . *Cell Discovery* (2020)6:11 <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>

9-Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Editorial Clinica Chimica Acta* 505 (2020) 192–193 -<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.031>.

10- COVID-19 host genetics initiative.

<https://www.covid19hg.org/partners/?fbclid=IwAR0ryiJZoz-6gblOw6TLzXuNDG2IWZkm4Om8un-cU1EUiKOEQ8NeDlInRUl>

11-Quach H, Rotival M, Pothlichet J, Eddie Loh Y-H, Dannemann M, Zidane N, Laval G, Patin E, Harmant C, Lopez M, Deschamps M, Naffakh N, Duffy D, Coen A, Leroux-Roels G, Clément F, Boland A, Deleuze J-F, Kelso J, Albert ML and Quintana-Murci L. Genetic Adaptation and Neandertal Admixture Shaped the Immune System of Human Populations, *Cell*, 2016. DOI : 10.1016/j.cell.2016.09.024

12-Degos F.

Différences génétiques de réponse à la vaccination contre les virus de l'hépatite A et de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:429-430

Dr. Myriam Chaabouni

Spécialiste en Génétique MD, PhD
Directeur de laboratoire de Génétique

Prof. Habiba Bouhamed-Chaabouni

Membre de l'Académie Beit Al-Hikma
Membre de la Cellule de Veille de l'Académie Beit Al-Hikma

PS : Document relu par Prof. Amine Slim, Amel Ben Ammar-El Gaaied et Mohamed Salah Abassi Membres de la Cellule de Veille de l'Académie Beit Al-Hikma