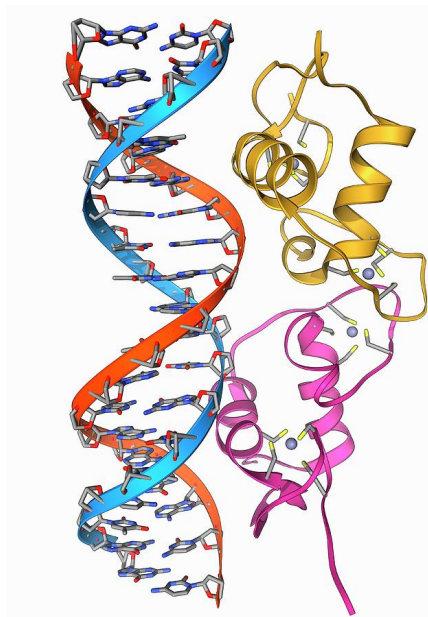


Un polymorphisme génétique associé à la sévérité de la Covid-19 pour les hommes



La susceptibilité aux maladies infectieuses dépend en partie de facteurs génétiques et il en va de même pour leur gravité. Le cas de la Covid-19 est particulier en ce sens que son pronostic est apparu dans la plupart des séries publiées, plus péjoratif pour les hommes alors que la susceptibilité à cette infection est identique dans les deux sexes. Le génotype masculin pourrait être impliqué dans cette inégalité face à la maladie : c'est du moins ce que suggèrent les résultats d'une étude transversale italienne du type cas-témoins dans laquelle ont été inclus 1 178 patients atteints d'une Covid-19 confirmés par un test PCR+ et répartis en deux groupes : (1) forme sévère ; (2) forme peu ou pas symptomatique.

Valeur pronostique des séquences alléliques répétées polyQ

Une analyse pangénomique concernant ces deux groupes et reposant sur l'apprentissage profond a mis en évidence un polymorphisme génétique au niveau des gènes codant pour le récepteur des androgènes (NR3C4) qui est une protéine de la superfamille des récepteurs nucléaires impliqués dans les interactions avec les stéroïdes sécrétés par l'organisme. Ce polymorphisme qui affecte la structure ou la fonction des dits récepteurs concernerait certains gènes codant pour des protéines riches en glutamine dite polyQ et le nombre d'allèles correspondants entrerait en ligne de compte. Des séquences d'allèles plus courtes (≤ 22) mettraient à l'abri des formes sévères, à la différence des séquences polyQ plus longues (> 23) qui les favoriseraient ($p = 0,024$), ceci quel que soit l'âge. Cette association a par ailleurs été validée, là aussi indépendamment de l'âge, au sein d'une cohorte espagnole indépendante composée uniquement de 338 hommes.

Un rôle pour la testostérone ?

En cas de séquences alléliques longues, les taux plasmatiques de testostérone étaient en général plus élevés ce qui pourrait témoigner d'un phénomène de résistance des récepteurs des androgènes (test de Mann-Whitney U ; $p = 0,042$). Dans le cas où les taux de testostérone sont anormalement bas, le polymorphisme « *polyQ* > 23 » a été associé à un passage plus fréquent en unité de soins intensifs (Mann-Whitney ; $p = 0,0004$).

Sa capacité à prédire une forme sévère a une exactitude de 77 %, une précision de 81 %, une sensibilité de 77 % et une spécificité de 78 %.

Les vertus anti-inflammatoires de l'hormone mâle sont bien établies d'un point de vue physiologique, ce qui pourrait expliquer une autre découverte : chez les porteurs du polymorphisme coupable, pour peu qu'ils soient âgés d'au moins 60 ans, les taux plasmatiques de CRP se sont avérés significativement plus élevés que chez les témoins définis par l'absence de ce polymorphisme ($p=0,018$).

Des questions et des perspectives

Il s'agit là du premier polymorphisme génétique significativement et clairement associé aux formes sévères de la Covid-19 chez les hommes. C'est un premier pas qui pourrait avoir de nombreuses répercussions dans la prise en charge de la maladie si ces résultats se confirment. Le défaut de signalisation au niveau des récepteurs des androgènes qui altère la transduction du signal pourrait entraîner une défaillance des régulations en boucle aboutissant à une baisse inappropriée (ou une hausse insuffisante ?) des taux de testostérone chez certains patients : s'agit-il là d'un facteur hormonal propre à les fragiliser et à expliquer la sévérité de la forme clinique dont ils sont atteints ? De ce fait, l'administration prophylactique de testostérone en cas de polymorphisme génétique du type polyQ23 serait-elle justifiée si tant est que cette hormone semble faire défaut ?

Cette étude autorise bien des hypothèses qui restent à confirmer, d'autant qu'elle est la première à attirer l'attention sur le rôle d'un polymorphisme génétique clairement identifié dans le pronostic vital de la Covid-19 chez les patients de sexe masculin. Les perspectives offertes justifient la poursuite des recherches dans cette voie nouvelle.

Dr Philippe Tellier

RÉFÉRENCE

Baldassarria M et coll. : Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. EBioMedicine 2021 : publication avancée en ligne le 26 février.

doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103246.

Copyright © <http://www.jim.fr>

SUR UN THÈME PROCHE

Covid-19 : pourquoi les hommes ?

DPC : NOS FORMATIONS E-LEARNING

- Facteurs de risque cardio-vasculaires : détecter et évaluer
- Contraception : comment accompagner vos patientes ?
- Suicide : comment dénouer la crise ?
- Vaccination : comment convaincre vos patients ?

🗨 VOS RÉACTIONS

🗨 Réagir

Soyez le premier à réagir !

Les réactions aux articles sont réservées aux professionnels de santé **inscrits**

Elles ne seront publiées sur le site qu'après modération par la rédaction (avec un délai de quelques heures à 48 heures). Sauf exception, les réactions sont publiées avec la signature de leur auteur.

🗨 RÉAGIR À CET ARTICLE

Paramètres des cookies