



**Analyse des profils génétiques des personnes atteintes de la COVID-19 et
évaluation de l'impact de l'asthme sur la sévérité de la maladie**

par Omayma Amri

**Mémoire présenté à l'Université du Québec à Chicoutimi en vue de
l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.) en sciences cliniques et
biomédicales**

Québec, Canada

© Omayma Amri, 2023

RÉSUMÉ

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est une infection virale causée par le virus du syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Plusieurs facteurs semblent amplifier la sévérité de cette maladie, y compris les maladies pulmonaires. Des études antérieures ont suggéré un lien potentiel entre la COVID-19 et l'asthme. Plus spécifiquement, il a été démontré que l'asthme non allergique est associé à un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19. En revanche, l'asthme allergique pourrait avoir un effet protecteur.

Dans la présente étude, une étude d'association pangénomique (GWAS) a été faite à l'aide des participants de la Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19) afin d'identifier des variants génétiques associés à la forme sévère de la COVID-19 en comparaison à la forme légère à modérée. Dans un deuxième temps, une analyse a été réalisée afin de comparer le profil génétique des personnes atteintes de COVID-19 sévère avec asthme à celles sans cette comorbidité.

Dans un premier temps, la comparaison entre les personnes atteintes de la COVID-19 sévère et celles ayant une forme légère à modérée, a montré que les personnes ayant un phénotype sévère pour la COVID-19 avaient un âge moyen plus élevé, étaient plus souvent de sexe masculin et qu'elles avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé. De plus, ces personnes présentaient une neutrophilie et une lymphopénie, ainsi que des niveaux plus élevés de D-dimères et de C-réactive (CRP). L'analyse comparative a aussi démontré une utilisation accrue des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) chez les personnes atteintes de la forme sévère de la COVID-19 comparativement aux personnes ayant la forme légère à modérée. De plus, les personnes ayant un asthme concomitant à une forme sévère de COVID-19 présentaient plus fréquemment un IMC supérieur ou égal à 33,70 kg/m² et un taux moins élevé de CRP.

L'analyse GWAS a quant à elle permis d'associer sept variants génétiques à la COVID-19 sévère. Un de ces variants (rs5891552) se retrouve sur le gène *RPI axonemal microtubule associated (RPI)* qui est impliqué dans certaines infections virales et dans le déclenchement de complications graves de ces maladies. De plus, le variant rs4960330, localisé sur le gène *desmoplakin (DSP)*, mérite une attention particulière étant donné que des études récentes ont montré une augmentation des niveaux de la protéine desmoplakine dans les cas de COVID-19 sévère.

Enfin, les analyses réalisées entre les groupes affectés par la COVID-19 sévère, avec et sans asthme, a également révélé quatre autres variants significatifs pour les gènes *transmembrane protein with EGF-like and two follistatin-like domains 2 (TMEFF2)* et *huntingtin interacting protein 1 (HIP1)*. *TMEFF2* a été associé à une éosinophilie chez les personnes asthmatiques sévères, tandis que *HIP1* pourrait être impliqué dans l'endocytose du SARS-CoV-2.

Cette étude a permis de détecter des variants génétiques associées à la forme sévère de la COVID-19, en prenant compte ou non de l'asthme comme comorbidité. Cependant, des recherches supplémentaires seront requises pour mieux comprendre le rôle de ces variants dans l'évolution de ces maladies.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES TABLEAUX	vi
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	viii
REMERCIEMENTS.....	xi
INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 – LA MALADIE À CORONAVIRUS 2019	5
1.1. La maladie à Coronavirus 2019 : une pandémie virale mondiale.....	5
1.1.1. Identification du SARS-CoV-2.....	5
1.1.2. Épidémiologie.....	6
1.1.2.1. Évolution de l'épidémie de la COVID-19 dans le monde.....	6
1.1.2.2. Évolution de l'épidémie de la COVID-19 au Québec.....	8
1.1.3. Origine et structure protéique du SARS-CoV-2.....	9
1.1.4. Infection virale.....	11
1.1.5. Réponse immunitaire du système respiratoire face au SARS-CoV-2.....	13
1.1.5.1. Réponse immunitaire innée contre le SARS-CoV-2.....	14
1.1.5.2. Réponse immunitaire adaptative contre SARS-CoV-2.....	15
1.1.5.3. Évasion immunitaire pathogène.....	16
1.2. Présentation clinique de la COVID-19	17
1.2.1. Forme asymptomatique.....	17
1.2.2. Formes symptomatiques	18
CHAPITRE 2 – LA COVID-19 SÉVÈRE	20
2.1. Génomique de la sévérité de la COVID-19 : Mécanismes moléculaires et profils génétiques.....	20
2.2. Facteurs de risque cliniques associés à la gravité de la COVID-19.....	24
2.3. Les déterminants biologiques de la sévérité de la COVID-19	27
CHAPITRE 3 - INTERACTION ENTRE LA COVID-19 ET L'ASTHME.....	30
3.1. Épidémiologie et définition de l'asthme	30
3.2. Phénotypes de l'asthme.....	31

3.2.1. Asthme allergique	31
3.2.2. Asthme non allergique	32
3.3. Asthme : Facteur de risque ou de protection d'une COVID-19 sévère?.....	32
3.3.1. Mécanismes immunologiques de la COVID-19 dans l'asthme.....	32
3.3.2. Exploration génomique et génétique du lien entre l'asthme et la COVID-19..	36
CHAPITRE 4 – GENOMIC ANALYSIS OF SEVERE COVID-19 CONSIDERING OR NOT ASTHMA COMORBIDITY: GWAS INSIGHTS FROM THE BQC19 COHORT.....	39
4.1. Avant-propos.....	39
4.2. Résumé.....	39
4.3. Abstract	40
4.4. Introduction.....	41
4.5. Methods.....	43
Study design and participants.....	44
Whole genome sequencing.....	48
Genetic analyses	50
4.6. Results.....	51
Clinical analyses.....	51
Genetic analysis.....	54
4.7. Discussion	59
4.8. Conclusion.....	64
4.9. References.....	66
DISCUSSION.....	71
CONCLUSION.....	84
BIBLIOGRAPHIE.....	85
CERTIFICATION ÉTHIQUE.....	104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Épidémiologie et évolution temporelle de la COVID-19 au niveau mondial.....	7
Tableau 2. Classification et caractéristiques des différents degrés de sévérité de la COVID-19 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2023	19
Table 3. Summary of the studied population's traits	47
Table 4. Characteristics of patients with severe COVID-19 categorized by sex	53
Table 5. Significant associations with a severe form of COVID-19.....	57
Table 6. Significant associations with a severe form of COVID-19 with asthma	59

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Structure générale du SARS-CoV-2 et ses fonctions protéiques	10
Figure 2. Pathogenèse Virale du SARS-CoV-2	12
Figure 3. Représentation schématique de la virologie du SRAS-CoV-2 dans une cellule épithéliale bronchique d'une personne asthmatique.....	34
Figure 4. Explanatory diagram of the study design and objectives	43
Figure 5. Flowchart for COVID-19 severity criteria	46
Figure 6. Manhattan plot of the genome-wide association studies (GWAS) between mild-to-moderate and severe COVID-19	56
Figure 7. Manhattan plot of the genome-wide association study (GWAS) between patients with severe COVID-19 plus asthma and those without asthma	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABO : *alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase and alpha 1-3-galactosyltransferase*

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ARN : acide ribonucléique

ATP11A : *ATPase phospholipid transporting 11A*

ATXN2 : *ataxin 2*

BCL11A : *BCL11 transcription factor A*

BQC19 : Biobanque québécoise de la COVID-19

CCR1 : *C-C motif chemokine receptor 1*

CCR2 : *C-C motif chemokine receptor 2*

CCR9 : *C-C motif chemokinereceptor 9*

CD209 : *CD209 molecule*

CMH-I : complexe majeur d'histocompatibilité de classe I

COVID-19 : coronavirus 2019

CRP : protéine C réactive

CTL : lymphocytes T cytotoxiques

CXCL-10 : ligand de chimiokine 10 du motif CXC

CXCR6 : *C-X-C motif chemokine receptor 6*

DAMPs : modèles moléculaires associés aux dommages

DNAH7 : *dynein axonemal heavy chain 7*

DOK5 : *docking protein 5*

DSP : *desmoplakin*

FP : peptide de fusion

FYCO1 : *FYVE and coiled-coil domain autophagy adaptor 1*

GenOMICC : *Genetics of Mortality in Critical Care*

GWAS : étude d'association pangénomique

HIP1 : *huntingtininteractingprotein 1*

HR : hélices alpha en répétition hépatique

ICAM5 : *intercellular Adhesion Molecule 5*

IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IFNAR2 : *interferon alpha and beta receptor subunit 2*

IFN γ : interféron gamma

IgE : immunoglobuline E

IGFL1 : *IGF like family member 1*

IL10RB : *interleukin 10 receptorsubunit beta*

IMC : indice de masse corporelle

LD : déséquilibre de liaison

LZTFL1 : *leucine zipper transcription factor like 1*

MCP1 : protéine chimioattractante monocytaire 1

MERS-CoV : syndrome respiratoire du Moyen-Orient– Coronavirus

MPOC : maladie pulmonaire chronique

MUC1 : *mucin 1, cell surface associated*

MUC5AC : *mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming*

NLR : rapport neutrophiles/lymphocytes

NTD : domaine amino-terminal

OAS : oligo-adenylate synthétase *OAS1* : *2'-5'-oligoadenylate synthetase 1*

OAS2 : *2'-5'-oligoadenylate synthetase 2*

OAS3 : *2'-5'-oligoadenylate synthetase 3*

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAMPs : motifs moléculaires associés aux agents pathogènes

PLSCR1 : *phospholipid scramblase 1*

R0 : taux de reproduction de base

RBD : domaine de liaison au récepteur

RP1 : *RP1 axonemal microtubule associated*

SARS-CoV-2 : syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2

SCN10A : sodium voltage-gated channel alpha subunit 10

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SELE : *selectin E*

SIT1 : Transporteur 1 de l'Acide Sodium-Imino

SLC6A20 : solute carrier family 6 member 20

SpO2 : saturation en oxygène o2

Th1 : lymphocytes T auxiliaires 1

Th2 : lymphocytes T auxiliaires 2

TMEFF2 : transmembrane protein with EGF like and two follistatin like domains 2

TMPRSS2 : protéase transmembranaire, sérine 2

TNF α : facteur de nécrose tumorale alpha

TYK2 : tyrosine kinase 2

XCRI : X-C motif chemokine receptor 1

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude à ma directrice de recherche, la Pre Catherine Laprise, un pilier de professionnalisme et un modèle exemplaire à suivre ! Son humanité et sa compréhension, couplées à son expertise professionnelle, ont créé un environnement propice à l'exploration, à l'apprentissage et à l'accomplissement, ce qui a été pour moi une source d'inspiration constante. En tant qu'étudiante étrangère, les défis étaient multiples, mais son soutien indéfectible sur tous les plans a grandement facilité mon intégration et la réalisation de ce projet dans les meilleures conditions.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à Anne-Marie Madore, professionnelle de recherche au sein de l'équipe de la Pre Catherine Laprise. Son expertise professionnelle et sa bienveillance ont constitué des atouts inestimables tout au long de ce parcours. Son sourire constant et ses encouragements ont apporté une atmosphère positive et motivante, facilitant ainsi l'accomplissement de cet ouvrage.

Merci à tous les membres de l'équipe pour leur engagement exceptionnel et leur précieuse amitié, qui ont grandement contribué à cultiver un environnement de travail extrêmement agréable. Ces personnes sont non seulement des collègues de travail, mais également une seconde famille.

Enfin, mes remerciements les plus sincères vont à ma famille et à mes amis qui m'ont apporté un soutien inconditionnel, des encouragements et de la compréhension tout au long de cette aventure. Leur foi en moi a été une source de motivation constante, et leur amour a été le fondement sur lequel j'ai pu persévérer.

INTRODUCTION

La pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19), officiellement déclarée en mars 2020 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), demeure une préoccupation majeure sur le plan sanitaire, quatre ans après son apparition. À ce jour, environ 796 millions de cas confirmés et près de 6,9 millions de décès sont liés à cette maladie (World Health Organization, 2023c). Les symptômes de la COVID-19 varient considérablement d'un individu à l'autre, entraînant parfois la nécessité d'une hospitalisation et le recours à la ventilation mécanique (Centers for Disease Control and Prevention, 2023). Il est également établi que la présence de comorbidités, telles que les maladies respiratoires, l'hypertension artérielle et le diabète, est associée à un risque accru de mortalité (Chen, Liang, et al., 2020; Docherty et al., 2020; Xiaochen Li et al., 2020; Richardson et al., 2020; Zhou et al., 2020).

Diverses études ont mis en lumière les mécanismes génétiques qui exercent une influence sur la sévérité de la COVID-19 (Group, 2020; Kousathanas et al., 2022; Zeberg & Pääbo, 2020). Plus spécifiquement, deux loci génétiques, 3p21.31 et 9q34.2, ont été associés à l'insuffisance respiratoire et à d'autres complications graves. Au niveau du locus 3p21.31, un ensemble de gènes était impliqué dans divers processus biologiques, notamment le transport des solutés, la régulation de la signalisation cellulaire, les réponses immunitaires et inflammatoires, ainsi que l'autophagie et le trafic cellulaire (Group, 2020). En ce qui concerne le locus 9q34.2, il contient le gène du groupe sanguin *alpha 1-3-N-acetyl galactosaminyl transferase and alpha 1-3-galactosyl transferase (ABO)* qui pourrait influencer la

susceptibilité à la COVID-19 et la sévérité des symptômes en modifiant les interactions immunologiques et les réponses inflammatoires (Group, 2020; Zhao et al., 2021). Par ailleurs, des investigations complémentaires ont révélé divers mécanismes génétiques additionnels, incluant une diminution de l'expression de la flippase membranaire médiée par le gène *ATPase phospholipid transporting 11A (ATP11A)* et une augmentation de l'expression de la mucine médiée par le gène *mucin 1, cell surface associated (MUC1)*, dans le contexte des formes sévères de la maladie (Kousathanas et al., 2022). L'étude de l'impact de la présence de l'asthme comme comorbidité sur l'évolution de la COVID-19 a révélé que cette maladie pouvait aggraver la sévérité de la COVID-19 (Z. Zhu et al., 2020).

Des recherches antérieures ont suggéré que le gène *ABO*, à la fois associé à l'asthme et à la COVID-19 sévère, pouvait, du moins en partie, expliquer le lien entre ces deux affections (Baranova et al., 2022b). Par ailleurs, d'autres études ont rapporté une prévalence d'asthme moins élevée chez les patients atteints de la COVID-19 en comparaison à la population générale (Ferastraoaru et al., 2021; Gaspar-Marques et al., 2022), suggérant que l'asthme pourrait conférer une résistance à cette infection virale (Hughes-Visentin & Paul, 2020). De plus, il a été avancé que l'asthme allergique pourrait potentiellement stimuler l'immunité en favorisant l'éosinophilie et une réponse inflammatoire de type lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2) par le biais de la voie de l'interleukine (IL)-13 (Ramakrishnan et al., 2021). Des investigations génétiques supplémentaires ont consolidé le rôle protecteur de l'asthme dans le contexte de la COVID-19. Précisément, elles ont suggéré que le locus 12q24.13, codant pour la famille des oligo-adenylate synthétases (OAS), pourrait jouer un rôle protecteur dans l'asthme en contribuant au remodelage des voies respiratoires (Almoguera et al., 2017), et dans la COVID-19 (Prasad et al., 2020) grâce à leurs fonctions aidant à dégrader les acides

ribonucléiques (ARN) viraux et à inhiber la réplication virale en activant la RNase L latente (U. Y. Choi et al., 2015).

La Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19) est une infrastructure multicentrique de biobanques. La BQC19 implique 11 hôpitaux à travers le Québec ainsi que les cinq universités partenaires, elle a permis de rassembler 6251 participants (Biobanque québécoise de la COVID-19, 2022) (<https://www.bqc19.ca/fr/design-etude>). Conçue comme une cohorte cas-témoin ciblée, la BQC19 vise à faciliter la conception et la réalisation d'études observationnelles approfondies. Les participants inscrits dans la base de données de la BQC19 sont issus de quatre régions socio-sanitaires du Québec, avec la répartition suivante : 78,6 % de Montréal, distribués sur cinq sites d'inscription ; 12,7 % de l'Estrie, avec un site d'inscription ; 6,3 % du Saguenay–Lac-Saint-Jean, sur un site d'inscription ; et 2,5 % de la Capitale-Nationale, répartis sur deux sites d'inscription (Tremblay et al., 2021).

Il est important de souligner que la répartition des participants au sein de la BQC19 ne reflète pas la distribution démographique de la population québécoise puisque l'objectif premier était de recruter efficacement et rapidement les personnes ayant contractées la COVID-19 en temps réel. Cette démarche visait donc à fournir rapidement une cohorte à la communauté scientifique pour mieux comprendre et mieux intervenir durant la période d'urgence sanitaire.

Dans le cadre de ce projet, les données des études d'association pangénomiques (GWAS) de 2131 individus ont été analysées. Parmi eux, 1499 ont testé positifs pour la COVID-19 : 1110 présentaient des symptômes légers à modérés, tandis que 389 souffraient

de formes sévères. De plus, 58 des personnes atteintes d'une forme sévère de la COVID-19 souffraient également d'asthme. Ces données ont été spécifiquement analysées afin de documenter le profil génétique associé à la COVID-19 sévère, avec ou sans asthme.

Dans ce contexte, les objectifs de cette étude sont de :

- Identifier un profil génétique distinct entre les personnes atteintes de COVID-19 sévère et ceux atteints de formes légères à modérées au sein de la population québécoise.
- Établir un profil génétique pour les personnes asthmatiques présentant une forme sévère de COVID-19 comparativement à ceux atteints de la COVID-19 sévère sans asthme.

CHAPITRE 1 – LA MALADIE À CORONAVIRUS 2019

1.1. La maladie à Coronavirus 2019 : une pandémie virale mondiale

Le syndrome respiratoire aigu sévère du coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a été initialement détecté à Wuhan, en Chine, vers la fin de l'année 2019 (C. Huang et al., 2020; N. Zhu et al., 2020). Il s'est rapidement propagé en Europe, aux États-Unis et dans le reste du monde, se manifestant par une maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (Holshue et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020).

Peu de temps après, en mars 2020, l'OMS a qualifié la situation de pandémie, entraînant une déclaration d'urgence de santé publique et suscitant des préoccupations à l'échelle internationale (World Health Organization, 2020a). Cette pandémie a été classée comme l'une des plus significatives auxquelles l'humanité a été confrontée, et elle a eu un impact majeur sur les domaines sociaux, culturels et économiques dans la plupart des pays du monde. Cet événement a été qualifié d'exceptionnel du point de vue historique et représente toujours un défi considérable pour la communauté scientifique (López-Tiro et al., 2022).

1.1.1. Identification du SARS-CoV-2

Les coronavirus, qui appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, forment une catégorie étendue de virus à ARN monocaténaux, regroupés en quatre principaux variants, à savoir les Alphacoronavirus, les Betacoronavirus, les Gammacoronavirus et les Deltacoronavirus (Institut national de santé publique du Québec, 2021). Parmi ces variants,

le SARS-CoV, le Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient lié au coronavirus (MERS-CoV), et plus récemment le SARS-CoV-2, se distinguent par leur réputation en tant qu'agents pathogènes ayant le potentiel de causer des infections graves des voies respiratoires, y compris des cas de pneumonie, pouvant entraîner un pronostic fatal (Tay et al., 2020).

Le SARS-CoV-2, un Betacoronavirus, partage une homologie génétique de 79% avec le SARS-CoV et affiche une similitude de 98% avec le coronavirus des chauves-souris RaTG13 (Tay et al., 2020). Selon les données préliminaires disponibles sur ce nouveau virus, le SARS-CoV-2 est considéré comme le troisième coronavirus zoonotique affectant les humains au cours du siècle (Cui et al., 2019).

La transmission du SARS-CoV-2 se réalise principalement par le biais de gouttelettes respiratoires et d'aérosols d'origine humaine, lors d'interactions interpersonnelles (World Health Organization, 2023b).

1.1.2. Épidémiologie

1.1.2.1. Évolution de l'épidémie de la COVID-19 dans le monde

Comme c'est le cas pour la plupart des virus à ARN, les coronavirus présentent une évolution rapide qui se déroule à une échelle temporelle similaire aux périodes de transmission du virus et aux dynamiques écologiques (Markov et al., 2023). L'évolution des coronavirus dépend de la vitesse à laquelle les mutations sont engendrées et se propagent au sein des populations (Volz et al., 2021). Conformément aux données fournies par l'OMS, le

Tableau 1 présente l'évolution du nombre de cas mondiaux et de décès ainsi que les variants dominants par période de temps.

Tableau 1. Épidémiologie et évolution temporelle de la COVID-19 au niveau mondial

Période	Cas Mondiaux (World Health Organization, 2023c)	Décès (World Health Organization, 2023c)	Variant(s) dominant(s)
Janvier - Mars 2020	466 259	36 847	Wuhan (original)
Avril - Juin 2020	1 328 646	36 368	Beta (lignée B.1.351) (Tegally et al., 2021)
Juillet - Septembre 2020	2 133 123	37 571	Alpha (lignée B.1.1.7) (Hill et al., 2022)
Octobre 2020 - Janvier 2021	3 165 490	89 219	VOC Alpha (lignée B.1.1.7) (Konings et al., 2021; Rambaut et al., 2020) / Gamma (lignée P.1) (Gräf et al., 2021)
Février - Mai 2021	3 006 019	68 450	Delta (lignée B.1.617.2) (Dhar et al., 2021)
Juin - Septembre 2021	3 110 820	52 400	Delta (lignée B.1.617.2) (Dhar et al., 2021)
Octobre 2021- Janvier 2022	19 928 212	75 874	Omicron (lignées BA.1 – BA.5) (Tegally et al., 2022)

En date du 6 décembre 2023, toujours selon l'OMS, on recense à l'échelle mondiale un total de 772 138 818 cas confirmés de COVID-19, ayant entraîné 6 985 964 décès. De plus, jusqu'au 26 novembre 2023, un cumul de 13 595 721 080 doses de vaccins contre la COVID19 a été administré à l'échelle mondiale (World Health Organization, 2023c).

1.1.2.2. Évolution de l'épidémie de la COVID-19 au Québec

Au Québec, les premiers cas de COVID-19 ont été signalés à la fin du mois de février 2020, et quelques semaines plus tard, le 13 mars 2020, l'état d'urgence sanitaire a été déclarée. Le premier décès lié à la COVID-19 a été enregistré dans la province le 18 mars 2020 (Institut national de santé publique du Québec, 2023).

L'évolution de la COVID-19 au Québec a été caractérisée par plusieurs vagues d'infections, avec un pic initial en avril 2020. Ensuite, la province a connu une période de relative accalmie, suivie d'une deuxième vague plus intense à l'automne 2020 (Institut national de santé publique du Québec, 2023). Durant ces périodes, le taux de reproduction de base (R_0) de la COVID-19 a été un indicateur clé pour évaluer sa transmissibilité. Comparativement à d'autres infections respiratoires telles que l'influenza, le R_0 de la COVID-19 a souvent été plus élevé, atteignant parfois jusqu'à 8. En revanche, les virus respiratoires, comme l'influenza, présentent généralement un R_0 aussi bas que 1, soulignant ainsi une propagation plus rapide de la COVID-19 et mettant en évidence un besoin accru de mesures de santé publique efficaces (Leung, 2021). Au début de l'année 2021, les vaccins à ARN ont été rendus disponibles et on a vu le déploiement des campagnes de vaccination suivi d'une diminution des cas et de la sévérité (Gouvernement du Québec, 2023). Cette amélioration a toutefois été suivie par l'émergence de variants de SARS-CoV-2 plus contagieux, dont le variant Delta, entraînant une troisième vague à l'été 2021, avec au Québec plus de 300 000 cas confirmés (Institut national de santé publique du Québec, 2023).

Le début de l'année 2022 a été marqué par une surveillance renforcée puisque le Québec comptait plus d'un million de cas confirmés, en raison notamment de l'apparition de nouveaux variants, incluant la lignée Omicron (variantes BA.1 à BA.5), motivant la mise en œuvre de mesures de santé publique ciblées visant à contenir la propagation du virus. Entre le premier cas rapporté et le 12 mars 2022, un total de 14 180 décès liés à la COVID-19 ont été signalés au Québec (Institut national de santé publique du Québec, 2022).

1.1.3. Origine et structure protéique du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2, agent causal de la COVID-19, est toujours suspecté comme ayant été introduit par le biais de la chauve-souris, avec l'hypothèse de transmission à l'homme par le biais d'un hôte intermédiaire, potentiellement un animal sauvage. Les premiers cas ont été liés à un marché de fruits de mer à Wuhan, en Chine, suggérant la possibilité d'une zoonose (C. Huang et al., 2020; N. Zhu et al., 2020).

Le virus SARS-CoV-2 est constitué de quatre protéines structurales majeures comme illustré dans la Figure 1 : la protéine de pointe (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N).

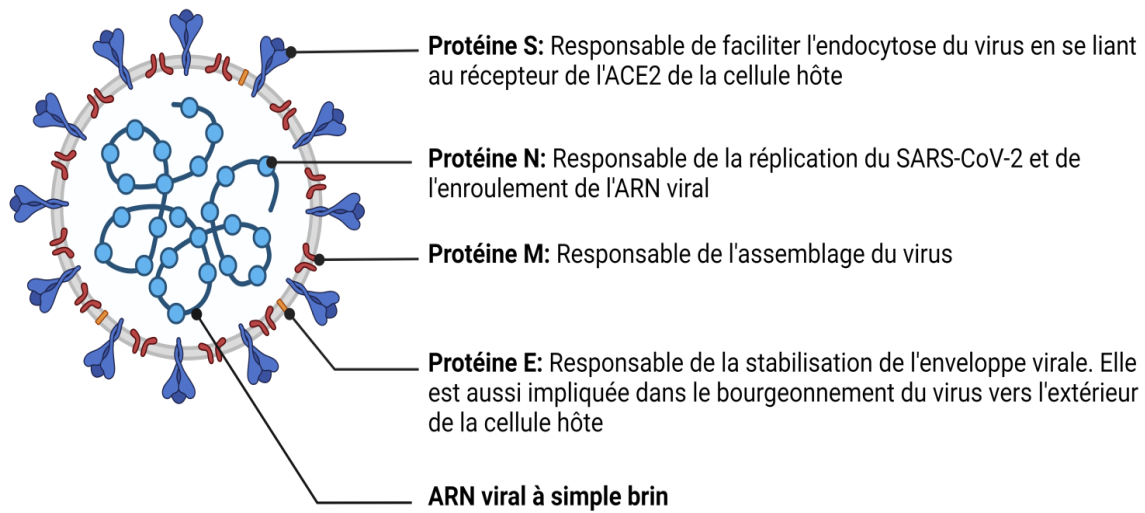


Figure 1. Structure générale du SARS-CoV-2 et ses fonctions protéiques

(Produite à l'aide de BioRender®) (Desmeules, 2020)

Illustration détaillée du coronavirus SARS-CoV-2, mettant en évidence ses principales caractéristiques structurales : les glycoprotéines de spicule (spike), qui facilitent la reconnaissance et la liaison aux récepteurs des cellules hôtes, (**en bleu**); l'enveloppe lipidique, qui protège le matériel génétique et contribue à l'entrée virale dans les cellules hôtes, (**en rouge**) ; l'ARN viral, qui contient l'information génétique du virus, (**en bleu clair**).

Parmi ces protéines, la protéine S occupe une place centrale en facilitant l'attachement du virus à la cellule hôte et en favorisant sa pénétration subséquente. Cette protéine est composée de deux sous-unités fonctionnelles distinctes, S1 et S2, ayant chacune des rôles spécifiques dans la reconnaissance du récepteur cellulaire et la fusion à la membrane (Cascella et al., 2020; Walls et al., 2020). La sous-unité S1 se compose de deux domaines principaux : le domaine amino-terminal (NTD) et le domaine de liaison au récepteur (RBD).

Le RBD revêt une importance cruciale, car il s'attache de manière spécifique au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) situé à la surface de la cellule hôte. Cette liaison initie le processus d'endocytose du virion SARS-CoV-2, favorisant ainsi

son transport vers les endosomes. Une fois dans les endosomes, le virus est exposé à l'action des protéases endosomales, préparant ainsi son entrée dans la cellule hôte (Yan et al., 2020).

En revanche, la sous-unité S2 joue un rôle essentiel dans la fusion entre la membrane du virus et celle de la cellule hôte. Elle comprend une région de peptide de fusion (FP) et deux hélices alpha en répétition heptadique, HR1 et HR2 (Yuan Huang et al., 2020). Lors de l'endocytose, la sous-unité S1 est clivée, exposant le peptide de fusion, qui s'insère dans la membrane cellulaire. Ensuite, la sous-unité S2 subit une modification conformationnelle, permettant aux régions HR1 et HR2 de s'associer, déclenchant ainsi la fusion membranaire et libérant le génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte. Il est important de noter que la protéine S du SARS-CoV-2 contient un site de clivage spécifique pour la furine, ce qui pourrait renforcer son infectivité. Pour un clivage et une fusion efficace, la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2), présente à la surface de la cellule hôte, est également nécessaire (Tay et al., 2020).

1.1.4. Infection virale

La première étape de l'infection implique l'attachement du virus à une cellule hôte par le biais de son récepteur cible. Le coronavirus se dirige principalement vers les cellules épithéliales et endothéliales des voies respiratoires, y compris les cellules alvéolaires et vasculaires, ainsi que les macrophages pulmonaires. Ces cellules expriment le récepteur ACE2, qui est le principal récepteur exploité par le virus SARS-CoV-2. Une fois lié aux récepteurs de la cellule hôte, le virus peut pénétrer dans la cellule par endocytose ou fusion

membranaire (Tay et al., 2020). La Figure 2 illustre les étapes de la pathogénèse virale du SARS-CoV-2 qui seront décrites dans les paragraphes suivants.

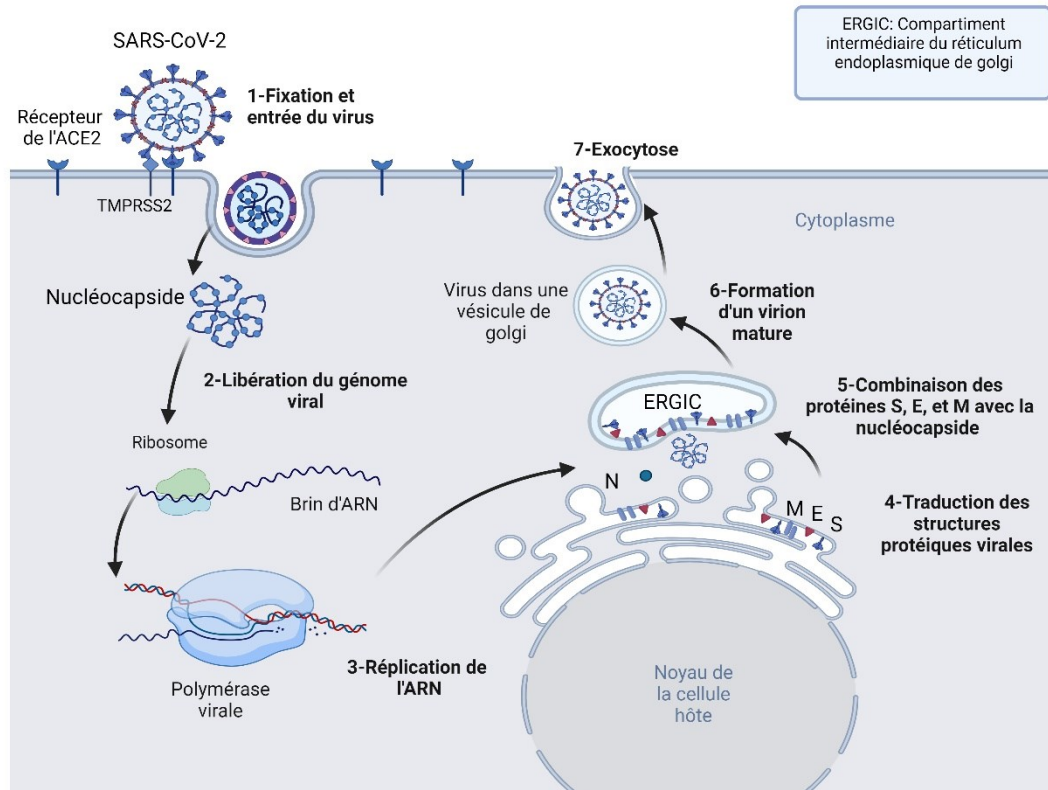


Figure 2. Pathogénèse Virale du SARS-CoV-2 (Produite à l'aide de BioRender®)

Illustration des étapes principales de la virologie du SARS-CoV-2 : fixation au récepteur ACE2 **(1)**, libération du génome viral **(2)**, réplication de l'ARN **(3)**, traduction protéique **(4)**, assemblage de la capsid avec la nucléocapside **(5)**, maturation du virion **(6)** et exocytose **(7)**. Chaque numéro indique l'ordre séquentiel des événements pathogéniques.

La protéine de pointe (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N), enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2).

Ensuite, après la fusion membranaire, le virus entre dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires et son matériel génétique est libéré dans le cytoplasme. La

polymérase virale intervient pour assurer la réplication de l'ARN viral et sa traduction subséquente (López-Tiro et al., 2022).

Dans une troisième phase, les protéines structurales du virus (S, M, E et N) sont traduites et intégrées dans le réticulum endoplasmique rugueux. La protéine virale N se lie ensuite au nouvel ARN génomique. Les nucléocapsides nouvellement formées sont ensuite associées aux protéines virales et emballées dans des vésicules de l'appareil de Golgi. Par la suite, ces vésicules sont transportées vers l'espace extracellulaire par exocytose (Parasher, 2021).

Les virus cytopathiques, comme le SARS-CoV-2, provoquent des dommages cellulaires et tissulaires au cours de leur cycle de réplication. L'infection et la réplication au sein des cellules épithéliales respiratoires entraînent une occurrence significative de pyroptose associée à une fuite vasculaire. La pyroptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée qui repose sur l'activité de la gasdermine D, hautement pro-inflammatoire. Elle est fréquemment observée dans le contexte des infections bactériennes et virales, y compris celles provoquées par le SARS-CoV-2, au niveau des cellules épithéliales alvéolaires (Tay et al., 2020).

1.1.5. Réponse immunitaire du système respiratoire face au SARS-CoV-2

De nombreux organismes de santé publique de première ligne indiquent que les individus infectés par le SARS-CoV-2 génèrent une réponse immunitaire complexe, englobant à la fois des composantes humorales et cellulaires, et ce, dans les semaines qui

suivent l'infection initiale (Centers for Disease Control and Prevention, 2021; World Health Organization, 2020b).

En cas d'infection par le SARS-CoV-2, le système immunitaire active d'abord une première ligne de défense, l'immunité innée, qui s'appuie sur des cellules immunitaires capables de détruire les virus de manière non spécifique. Dans un deuxième temps, c'est l'immunité adaptative qui se met en place et prend le relais. La durée et le niveau de protection conférée par cette immunité restent à préciser et pourraient varier selon certains facteurs, tels que l'âge, la sévérité des symptômes initiaux, l'état de santé de la personne infectée et son bagage génétique.

1.1.5.1. Réponse immunitaire innée contre le SARS-CoV-2

La réponse immunitaire innée constitue la première ligne de défense contre le SARS-CoV-2 induisant initialement une réponse immunitaire locale au niveau pulmonaire, caractérisée par l'activation et le recrutement de macrophages et de monocytes. Ces cellules immunitaires, en synergie avec les cellules épithéliales alvéolaires, reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et aux dommages (DAMPs), déclenchant ainsi une cascade inflammatoire. Cette réaction s'accompagne d'une libération accrue de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), l'interféron gamma (IFN γ), la protéine chemoattractante monocyttaire 1 (MCP1) et le ligand de chimiokine 10 du motif CXC (CXCL-10), orchestrant une réponse immunitaire de type lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1) (Parasher, 2021; Tay et al., 2020).

Les interférons agissent en mode autocrine et paracrine pour induire un état antiviral dans les cellules voisines, limitant ainsi la réplication virale. Simultanément, les cytokines pro-inflammatoires recrutent d'autres composantes du système immunitaire, tels que les neutrophiles et les monocytes, vers le site d'infection pour éliminer les cellules infectées et les particules virales. Toutefois, un dérèglement de cette réponse, souvent appelé "tempête de cytokines", contribue à la pathologie sévère observée dans les cas critiques de COVID-19 (López-Tiro et al., 2022).

1.1.5.2. Réponse immunitaire adaptative contre SARS-CoV-2

Dans un scénario idéal, cette réaction initie des réponses immunitaires adaptatives efficaces, impliquant les lymphocytes T et B, qui sont généralement capables de résoudre l'infection. Cependant, une dérégulation de ce processus peut survenir, donnant lieu à une tempête inflammatoire caractérisée par une production abondante de cytokines pro-inflammatoires. Ce phénomène agit comme un chimioattractant pour diverses cellules immunitaires, notamment les neutrophiles, monocytes, et lymphocytes T CD4+ et CD8+, qui affluent vers le tissu pulmonaire. Cette infiltration cellulaire excessive, associée à la libération de protéases et d'espèces réactives de l'oxygène, inflige des dommages supplémentaires aux poumons et peut initier un cercle vicieux d'inflammation et de lésions tissulaires, avec des implications systémiques potentiellement graves (Blanco-Melo et al., 2020).

1.1.5.3. Évasion immunitaire pathogène

L'évasion immunitaire par le SARS-CoV-2 se manifeste par plusieurs mécanismes qui contribuent à la virulence et à la propagation du virus :

- a. Mutations dans la protéine Spike : Les variants émergents du SARS-CoV-2 présentent des altérations génétiques au niveau du gène codant pour la protéine Spike, ce qui peut réduire la reconnaissance du virus par les anticorps neutralisants. Cette réduction compromet l'efficacité des vaccins et des traitements basés sur les anticorps (Wibmer et al., 2021).
- b. Immunoévasion cellulaire : Le virus a la capacité de perturber la présentation antigénique par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I), ce qui inhibe l'action des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) (Zheng et al., 2020).
- c. Réponse immunitaire sous-optimale : Le virus peut déclencher une réponse immunitaire inadéquate, caractérisée par une faible activation des lymphocytes T et B, contribuant à des résultats cliniques défavorables (Sette & Crotty, 2021). Ces mécanismes d'évasion sont au cœur des défis actuels pour le développement de stratégies thérapeutiques et vaccinales efficaces contre le SARS-CoV-2.

Des études ont montré que chez les personnes développant des formes sévères de la COVID-19, une hyperactivation du système immunitaire est souvent observée, menant à une "tempête de cytokines". Cette réaction excessive peut induire des lésions tissulaires, une défaillance de nombreux organes et, dans le pire scénario, le décès de l'individu (Moore & June, 2020). Par ailleurs, des différences significatives dans la réponse des lymphocytes T, cruciaux pour l'immunité adaptative, sont également rapportées. Les patients avec des cas

sévères présentent souvent une lymphopénie, avec une réduction notable des lymphocytes CD4+ et CD8+ et une activation exacerbée de ces cellules comparativement aux cas légers ou modérés (Vabret et al., 2020).

1.2. Présentation clinique de la COVID-19

Les manifestations cliniques de la COVID-19 peuvent présenter une variabilité allant de cas asymptomatiques ou bénins à des formes sévères qui se manifestent cliniquement par une pneumonie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une défaillance multiviscérale, et entraînent dans certains cas le décès de l'individu.

1.2.1. Forme asymptomatique

La forme asymptomatique de l'infection par le SARS-CoV-2 constitue une dimension complexe dans la gestion de la pandémie de COVID-19. Les individus asymptomatiques portent le virus mais ne présentent aucun symptôme clinique apparent, ce qui rend difficile leur identification et leur isolement (Oran & Topol, 2020). Plusieurs études indiquent que la charge virale dans les voies respiratoires peut être similaire chez les individus asymptomatiques et symptomatiques, ce qui soulève des préoccupations quant à leur potentiel de transmission du virus (Arons et al., 2020).

1.2.2. Formes symptomatiques

Selon les dernières directives de l'OMS de 2023, la COVID-19 peut se manifester sous plusieurs formes, allant de légère à critique. Cette classification est essentielle pour les professionnels de santé afin d'orienter les stratégies de soins. Le Tableau 2 suivant résume les symptômes associés à chaque niveau de sévérité de la COVID-19, tel que défini par l'OMS, offrant ainsi un aperçu structuré et détaillé des manifestations cliniques de la maladie.

Tableau 2. Classification et caractéristiques des différents degrés de sévérité de la COVID-19 selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2023

(World Health Organization, 2023b)

Classification du degré de sévérité selon l'OMS	Proportion de patients	Critères de sévérité	Symptômes fréquents	Complications
Forme critique	5%	Syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA); état septique (caractérisé par une altération de l'état mental); dyspnée; hypoxémie; choc septique. La nécessité de mesures de soutien vitales telles que la ventilation mécanique ou l'administration de vasopresseurs est impérative.	-Fièvre -Toux -Essoufflement -Fatigue intense -Anorexie	Un état critique peut être associé à diverses complications, (une insuffisance respiratoire, une thromboembolie, et/ou une défaillance multi-organique, des atteintes rénales et cardiaques).
Forme sévère	15%	Saturation en oxygène (SpO ₂) <90% en air ambiant; pneumonie sévère; signes de détresse respiratoire sévère.	-Fièvre -Toux -Essoufflement -Fatigue intense -Anorexie	Le seuil de 90% en saturation en oxygène est arbitraire, requérant un jugement clinique prudent pour évaluer la gravité chez les patients ayant des maladies pulmonaires chroniques.
Forme modérée	40%	Aucun signe de pneumonie sévère; SpO ₂ ≥90 % en air ambiant.	-Fièvre -Toux -Difficultés à respiratoires associées à la polypnée	Une saturation comprise entre 90 et 94 % en air ambiant peut être anormale.
Forme légère	40%	Absence de tout signe de forme sévère de la COVID-19.	-Fièvre -Toux	Les individus avec une COVID-19 légère doivent surveiller tout signe d'aggravation clinique.

CHAPITRE 2 – LA COVID-19 SÉVÈRE

2.1. Génomique de la sévérité de la COVID-19 : Mécanismes moléculaires et profils génétiques

La génétique de l'hôte est largement reconnue comme un élément critique influençant la prédisposition d'un individu à contracter des maladies infectieuses (Chapman & Hill, 2012). En parallèle, diverses comorbidités peuvent exercer une influence sur la sensibilité d'un individu à la COVID-19 de deux manières distinctes : d'abord, en conditionnant la réaction du système immunitaire à la maladie, et en second lieu par l'intermédiaire de variations génétiques. Ces variations génétiques peuvent prédisposer à d'autres comorbidités ou encore conférer une capacité à résister au phénotype de la maladie.

En tenant compte de cette information, plusieurs GWAS ont révélé des variations génétiques au niveau de l'hôte associés à la probabilité d'une évolution vers une forme sévère de COVID-19, nécessitant des soins intensifs (Pairo-Castineira et al., 2021) et/ou une hospitalisation (Group, 2020). D'une part, dans le cadre d'une méta-analyse regroupant deux cohortes distinctes, un GWAS a permis d'identifier des associations génétiques significatives, notamment avec le variant rs11385942 situé au locus 3p21.31 et le variant rs657152 situé au locus 9q34.2 (Group, 2020).

Au niveau du locus génétique 3p21.31, le signal d'association couvre une région génétique comprenant six gènes, dont certains présentent un intérêt particulier pour leur implication potentielle dans la pathogenèse de la COVID-19 sévère (Group, 2020). Par exemple, le gène *solute carrier family 6 member 20 (SLC6A20)*, codant pour le transporteur

1 de l'acide sodium-imino (SIT1), a été identifié pour son interaction fonctionnelle avec ACE2, le récepteur cellulaire clé pour l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes (Kuba et al., 2010; Vuille-dit-Bille et al., 2015). Au sein de ce même locus, on trouve également des gènes jouant un rôle crucial dans la signalisation des chimiokines, comme le gène *C-C motif chemokine receptor 9 (CCR9)* et le gène *C-X-C motif chemokine receptor 6 (CXCR6)*. *CXCR6* régule l'emplacement spécifique des lymphocytes T CD8 mémoires résidant dans les poumons tout au long de la réponse immunitaire soutenue face aux agents pathogènes des voies respiratoires (Wein et al., 2019). La protéine codée par ce gène a donc un impact significatif sur la réponse immunitaire aux pathogènes respiratoires, y compris les virus grippaux (Wein et al., 2019), suggérant un rôle biologique de *CXCR6* dans la COVID-19.

D'autres gènes adjacents, notamment le *C-C motif chemokine receptor 1 (CCR1)* et le *C-C motif chemokine receptor 2 (CCR2)*, ont également des fonctions pertinentes. Plus spécifiquement, un déficit en *CCR1* a été associé à une prédisposition accrue aux infections mortelles du système nerveux, comme indiqué par Hickey et ses collaborateurs (Hickey et al., 2007). Une autre analyse d'association transcriptomique au niveau du tissu pulmonaire a révélé qu'une expression élevée du récepteur chimiotactique monocyte-macrophage *CCR2* est corrélée à une sévérité accrue de la COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2021). À l'inverse, Vanderheiden et al. a suggéré que la signalisation par le biais de *CCR2* favorise l'infiltration de monocytes dans les poumons et l'expansion de cellules dérivées des monocytes, restreignant ainsi l'infection par le SRAS-CoV-2 (Vanderheiden et al., 2021).

L'étude menée par Pairo et ses collègues suggère quant à elle que des niveaux d'expression faibles de *interferon alpha and beta receptor subunit 2 (IFNAR2)* ou élevés de

tyrosine kinase 2 (TYK2) ont été associés à une augmentation du risque de développer des formes graves de la COVID-19, soulignant l'importance d'une signalisation efficace des IFN de type I dans la protection contre les effets délétères du virus (Pairo-Castineira et al., 2021). Cette compréhension approfondie des mécanismes moléculaires et génétiques sous-jacents offre une perspective importante sur les différences de susceptibilité et de réponse à l'infection, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques ciblées.

Par ailleurs, une étude menée par Zeberg et al. a mis en évidence des variants génétiques associées à la COVID-19 sévère localisés sur le chromosome 3 dans la région génétique allant de 45,859,651 à 45,909,024 paires de bases (bp) (hg19), couvrant ainsi 49,4 kilobases (kb). Certains de ces variants, hérités de l'Homme de Néandertal, sont en déséquilibre de liaison (LD). Cette observation suggère que cette région chromosomique pourrait jouer un rôle clé dans la pathogenèse de la COVID-19 sévère (Zeberg & Pääbo, 2020).

Au locus 9q34.2, le signal d'association provenait de la région codant pour le gène du système de groupes sanguins *ABO*. Une analyse par groupes sanguins a mis en lumière une plus grande vulnérabilité à la forme sévère de la COVID-19 chez les individus du groupe sanguin A, comparativement aux autres groupes sanguins. De plus, une tendance protectrice a été observée chez les individus du groupe sanguin O par rapport aux autres phénotypes sanguins (Zhao et al., 2021; Zietz et al., 2020).

D'autres analyses ont été réalisées dans le cadre de l'étude GenOMICC (Genetics of Mortality in Critical Care) grâce au séquençage complet du génome d'individus atteints de

la COVID-19 sévère. Celles-ci ont révélé 23 variants génétiques associées à une évolution critique de la maladie (Kousathanas et al., 2022). Parmi ces variants, 16 nouvelles associations ont été identifiées, dont certaines affectant des gènes clés impliqués dans la signalisation de l'interféron, tels que *interleukin 10 receptorsubunit beta (IL10RB)* et *phospholipid scramblase 1 (PLSCR1)*, perturbant ainsi un signal de localisation nucléaire essentiel à l'efficacité antivirale des interférons (Dong et al., 2004). Le gène *BCL11 transcription factor A (BCL11A)*, qui joue un rôle essentiel dans la lymphopoïèse B et T (Y. Yu et al., 2012) ainsi que dans la différenciation des cellules dendritiques plasmacytoïdes, a également été associé à la COVID-19 sévère (Reizis, 2019).

Par ailleurs, une analyse transcriptomique a permis de documenter une expression réduite de la flippase membranaire (*ATP11A*) et de la mucine (*MUC1*) dans les cas sévères de la maladie comparativement à des témoins sans COVID-19 (Kousathanas et al., 2022). Dans ce même article, certaines molécules d'adhésion des cellules myéloïdes, dont la *selectin E (SELE)*, *intercellular Adhesion Molecule 5 (ICAM5)* et la *CD209 molecule (CD209)* ont aussi été associées à la COVID-19 sévère (Kousathanas et al., 2022). CD209 joue un rôle significatif dans l'endocytose des pathogènes et la présentation de l'antigène, y compris dans le contexte d'infections virales telles que celle induite par le SARS-CoV. Cette molécule serait donc un biomarqueur potentiel associé à la forme sévère de la COVID-19 (Amraei et al., 2021; Thépaut et al., 2021).

Pour terminer, une étude récente a identifié huit autres variants associés à une susceptibilité augmentée à la mortalité induite par la COVID-19. Ces variants sont localisés sur les chromosomes 2, 6, 7, 8, 10, 16 et 17 dans des régions génétiques comprenant des

gènes et des variants génétiques ayant déjà été associés à des dysfonctionnements des organites respiratoires, à des maladies cardiovasculaires, à des affections thromboemboliques, à des dysfonctionnements mitochondriaux, ainsi qu'à des composantes du système immunitaire inné (Hu et al., 2021). Il est pertinent de noter que le gène *dyneinaxonomalheavychain 7 (DNAH7)*, dont l'expression est fortement réduite suite à l'infection des cellules épithéliales bronchiques humaines par le SARS-CoV-2, a été identifié dans ce contexte (Nunnari et al., 2020).

2.2. Facteurs de risque cliniques associés à la gravité de la COVID-19

Divers facteurs de risque contribuent substantiellement à l'aggravation de la COVID-19, dont une gamme de comorbidités et de conditions sous-jacentes. Par exemple, un âge avancé s'affiche comme un facteur de risque de premier plan en ce qui concerne les complications de la COVID-19 (Alamdari et al., 2020; Azarakhsh et al., 2021; Zhou et al., 2020). Cette vulnérabilité accrue des individus plus âgés est en grande partie attribuée à une perte d'efficacité de la fonction immunitaire (innée et/ou adaptative) associée au vieillissement. Ce phénomène, communément désigné sous le nom d'immunosénescence, les rend plus sensibles aux infections et à leurs éventuelles complications (Chiappetta et al., 2020). D'autre part, les enfants immunodéprimés, de façon induite par des conditions médicales sous-jacentes ou des traitements immunosuppresseurs, ont aussi une prédisposition accrue à développer des formes sévères de la COVID-19 (Meena et al., 2020).

Le sexe est également un déterminant dans le pronostic de la maladie. Les individus de sexe masculin auraient un risque accru de présenter une forme plus sévère de la maladie. Des

investigations menées par la *Yale University School of Medicine* ont révélé que les individus de sexe masculin sont prédisposés à des formes sévères de la COVID-19 caractérisées par des niveaux élevés de cytokines immunitaires innées telles que l'IL-8 et l'IL-18, ainsi qu'une activation accrue des monocytes non classiques (monocyte CD14 + CD16 +). Les femmes produisent davantage de cellules T et montrent une capacité supérieure à cibler spécifiquement les virus et à réguler la réponse immunitaire. Cette aptitude est renforcée par une activation plus robuste des lymphocytes T chez les personnes de sexe féminin en réponse à l'infection par le SRAS-CoV-2 (Takahashi et al., 2020). En outre, les femmes tendent à présenter une résistance accrue aux infections virales grâce à l'influence des hormones stéroïdes spécifiques et des différences chromosomiques. En effet, sur le chromosome X se retrouvent des loci codant pour les gènes impliqués dans la régulation des cellules immunitaires, tels que *forkhead box P3 (FOXP3)*, et des facteurs de transcription pour les cellules T régulatrices. Le chromosome X influence aussi le système immunitaire en agissant sur de nombreuses autres protéines, notamment TLR8, CD40L et CXCR3, qui peuvent être exprimées à des niveaux supérieurs chez la femme, et qui influencent la réponse aux infections virales et à la vaccination. Cependant, dans certains cas, l'expression bi-allélique des gènes liés au chromosome X peut favoriser des réponses auto-immunes et inflammatoires nocives (Conti & Younes, 2020).

Les comorbidités sont également des facteurs à considérer dans l'évolution clinique de la COVID-19. Ainsi, les conditions cardio-métaboliques, notamment l'hypertension et le diabète, sont corrélées avec une mortalité accrue et à des complications (Guan et al., 2020). Les maladies cardiovasculaires exacerbent également le risque d'issues défavorables (S. Shi et al., 2020). De surcroît, une prévalence élevée de l'obésité a été identifiée parmi les patients

nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs pour la COVID-19. Des recherches ont révélé une corrélation positive entre la sévérité de la maladie et l'indice de masse corporelle (IMC), soulignant l'impact potentiellement synergique de ces comorbidités sur la gravité de l'infection (Simonnet et al., 2020). En réalité, l'obésité est associée à un état inflammatoire chronique de bas grade. Cela est dû en partie à l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, comme TNF- α , IL-6, et les protéines C-réactives, produites par le tissu adipeux (Ellulu et al., 2017). Ces cytokines peuvent exacerber la réponse inflammatoire lors d'infections telles que la COVID-19 (Muscogiuri et al., 2022). L'obésité affecte également la fonction immunitaire, notamment en altérant la fonction des lymphocytes T et la production d'anticorps. Cela peut entraîner une réponse immunitaire retardée ou inadéquate face à des agents pathogènes comme le SARS-CoV-2 (Sattar et al., 2020).

Les maladies respiratoires chroniques, telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) (Alqahtani et al., 2020) et l'asthme non allergique (H. G. Choi et al., 2021), seraient également liées à un risque accru de complications. Les maladies respiratoires chroniques sont associées à un dysfonctionnement de la barrière épithéliale dans les voies aériennes. Ce dysfonctionnement peut faciliter l'entrée dans l'organisme et la réplication du SARS-CoV-2, contribuant à la gravité de l'infection (X. Zhang et al., 2020). Les patients atteints de MPOC et d'asthme non allergique présentent souvent une hyperactivité bronchique. Cette caractéristique peut être exacerbée par l'infection au SARS-CoV-2, conduisant à une inflammation accrue et à une détérioration de la fonction pulmonaire (Halpin et al., 2020) .

Enfin, les individus immunodéprimés forment une population particulièrement vulnérable face à la COVID-19, du fait d'une réponse immunitaire amoindrie, ce qui entraîne un risque accru de complications graves (Merli et al., 2020).

Il est à noter que ces facteurs de risque sont souvent combinés, pouvant agir de manière synergique pour amplifier la gravité de la COVID-19.

2.3. Les déterminants biologiques de la sévérité de la COVID-19

Dans les cas de COVID-19 sévère, on observe fréquemment des altérations dans les paramètres relatifs à l'inflammation et à la coagulation. Ces changements importants jouent un rôle essentiel en tant qu'indicateurs pronostiques et thérapeutiques, facilitant ainsi l'évaluation clinique, la stratification du risque et la prise en charge.

Parmi ces paramètres, l'hypercytokinémie, qui se définit par une augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires, spécifiquement l'IL-6 en ce qui concerne la COVID-19, devient un marqueur de la réponse inflammatoire exacerbée (C. Huang et al., 2020). De même, la lymphopénie (nombre de lymphocytes circulants inférieur à la normale) et la neutrophilie (nombre de neutrophiles circulants plus élevé que la normale) sont des indicateurs communs de la sévérité de la maladie, reflétant une perturbation du système immunitaire. Plusieurs études ont signalé que le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) est un biomarqueur clinique de l'inflammation. Une augmentation du ratio permettrait de prédire la sévérité de la COVID-19 dès les premiers stades de l'infection par le SARS-CoV-2 (J. Liu et al., 2020).

Le nombre d'éosinophiles dans la circulation sanguine peut être aussi considéré comme un biomarqueur potentiel pour l'évaluation et le pronostic (Roca et al., 2021). L'éosinopénie, défini par un faible taux d'éosinophiles dans le sang, semble être un indicateur de gravité chez les patients atteints de COVID-19. Une augmentation du nombre d'éosinophiles est associée à un meilleur pronostic, incluant une réduction des complications et de la mortalité (Mateos González et al., 2021).

En outre, une élévation des niveaux de D-dimères est fréquemment observée dans les cas de COVID-19 sévère et sert de biomarqueur du pronostic. Un taux élevé de D-dimères est lié à un risque accru de complications thrombotiques, telles que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire, indiquant un état d'hypercoagulation nécessitant une surveillance et une gestion clinique attentive (L. Zhang et al., 2020). De plus, l'augmentation du niveau de la protéine C-réactive (CRP) est un indicateur fiable d'une inflammation systémique active et est couramment utilisée comme biomarqueur dans les cas de COVID-19 sévère. Les niveaux élevés de CRP sont corrélés avec la gravité de la maladie et peuvent signaler une réponse inflammatoire exacerbée, notamment dans le cas de complications telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou la défaillance multiviscérale (Ghayda et al., 2020; Z.-L. Zhang et al., 2020). L'insuffisance rénale aiguë est reconnue comme l'une des plus graves complications, caractérisée par une augmentation significative des niveaux de créatinine et d'urée (Cheng et al., 2020).

Ces biomarqueurs revêtent une importance cruciale dans le contexte de la COVID-19 sévère et fournissent des informations non seulement sur la sévérité de la maladie, mais également sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, permettant ainsi une

approche clinique plus précise et personnalisée. Après une revue de la pathogénèse et des manifestations cliniques de la COVID-19, il est évident que certains groupes d'individus sont en situation de vulnérabilité quant au pronostic de la maladie, dont les personnes atteintes d'asthme. Le chapitre suivant explorera les processus inflammatoires communs entre ces deux maladies pour mieux comprendre leurs spécificités et les voies biologiques partagées.

CHAPITRE 3 - INTERACTION ENTRE LA COVID-19 ET L'ASTHME

3.1. Épidémiologie et définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique qui touche une large proportion de la population mondiale, indépendamment de l'âge ou du niveau socio-économique. La prévalence de l'asthme continue d'augmenter, avec une estimation récente de 262 millions de personnes asthmatiques en 2019 (World Health Organization, 2023a). En termes de mortalité, bien que les avancées dans la prise en charge de l'asthme aient contribué à une réduction des décès, cette maladie reste une cause non-négligeable de mortalité, avec environ 455 000 décès liés à l'asthme en 2019. Ces chiffres mettent en évidence le fardeau persistant de cette maladie et la nécessité d'une meilleure prévention et d'une prise en charge améliorée particulièrement pour les personnes en situation de vulnérabilité (Global Burden of Disease Study, 2023).

L'asthme se caractérise par une inflammation des voies aériennes, associée à une bronchoconstriction et entraînant une altération de la fonction respiratoire. Les manifestations cliniques de l'asthme varient, allant de la simple toux à une respiration sifflante, une dyspnée, et une sensation de constriction thoracique. Ces symptômes peuvent être légers ou sévères et peuvent se modifier en fréquence et en intensité avec le temps. Bien que l'asthme puisse poser des défis cliniques significatifs, une gestion efficace par le biais d'un traitement adapté permet généralement un bon contrôle de la maladie (World Health Organization, 2023a).

3.2. Phénotypes de l'asthme

Le phénotypage revêt une importance cruciale dans la compréhension approfondie des mécanismes pathologiques, la prédiction de l'évolution de la maladie et l'amélioration des stratégies de traitement pour les personnes atteintes (Pillai & Calhoun, 2014). L'asthme se manifeste avec une grande hétérogénéité clinique et peut être subdivisé en différents phénotypes selon divers critères. Parmi ces critères, citons les facteurs déclenchants (asthme allergique et non allergique), les manifestations symptomatiques (asthme léger, modéré et sévère), la réponse immunitaire (éosinophilique ou neutrophilique) et la réponse aux traitements (répondant ou résistant aux corticostéroïdes). L'asthme allergique et l'asthme non allergique représentent les phénotypes les plus fréquemment utilisés et c'est aussi le cas dans le présent mémoire.

3.2.1. Asthme allergique

Ce phénotype est fréquemment associé à une réactivité accrue envers des aéroallergènes intérieurs (poils d'animaux, acariens et moisissures) ou extérieurs (pollens et moisissures). Il se caractérise généralement par une réponse immunitaire de type Th2, se traduisant par une augmentation des taux d'immunoglobulines E (IgE) (Brožek et al., 2010). Les symptômes peuvent survenir de manière saisonnière ou persistante et sont souvent accompagnés d'autres manifestations allergiques comme la dermatite atopique ou la rhinite allergique. L'asthme allergique est fréquemment classé comme un asthme éosinophilique, indiquant une élévation des éosinophiles dans les voies respiratoires ainsi que dans le sang périphérique (Wenzel, 2012).

3.2.2. Asthme non allergique

L'asthme non allergique n'est pas associé à une sensibilité face à des allergènes, mais plutôt à des facteurs tels que le stress, l'exercice, les infections respiratoires ou l'exposition à des irritants respiratoires tels que la fumée de tabac. La réponse immunitaire associée peut être plus hétérogène, impliquant fréquemment des voies inflammatoires de type Th1 ou Th17 (Holgate et al., 2015). Il est courant que l'asthme non allergique soit associé à une inflammation neutrophilique, bien que tous les cas d'asthme non allergique ne présentent pas nécessairement une augmentation du nombre de neutrophiles (Chang et al., 2017). Il est intéressant de noter que des niveaux élevés de neutrophiles ont été signalés chez des individus atteints d'asthme sévère nécessitant une intubation (Ordonez et al., 2000), ainsi que chez ceux atteints d'une forme aiguë et potentiellement mortelle de la maladie (Sur et al., 1993).

3.3. Asthme : Facteur de risque ou de protection d'une COVID-19 sévère?

3.3.1. Mécanismes immunologiques de la COVID-19 dans l'asthme

La Figure 3 schématise la cascade inflammatoire liée à une infection par le SARS-CoV-2 dans la cellule épithéliale bronchique d'une personne asthmatique. Brièvement, en cas d'asthme allergique, les virus se trouvant dans les voies respiratoires, sont reconnus et captés par les cellules éosinophiles (Figure 3a). Ces cellules neutralisent l'effet pathogène du virus en se liant à l'antigène viral à l'aide de leurs immunoglobulines de surface. Elles se transforment alors en cellules présentatrices de l'antigène, activant ainsi les lymphocytes T auxiliaires (Th) et déclenchant une inflammation de type Th2 (Figure 3b).

Cette inflammation provoque la libération de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9 et l'IL-13 (Figure 3c). Loin de conduire à une suractivation de l'immunité innée typiquement associée à la "tempête de cytokines", cette inflammation de type Th2 pourrait, dans ce contexte, moduler la libération d'interférons induite par le virus et réduire l'intensité de la tempête de cytokines souvent observée dans les cas sévères de COVID-19 (López-Tiro et al., 2022). Cette régulation pourrait donc jouer un rôle protecteur, contribuant à diminuer le risque d'hospitalisation chez les personnes asthmatiques (Ramakrishnan et al., 2021).

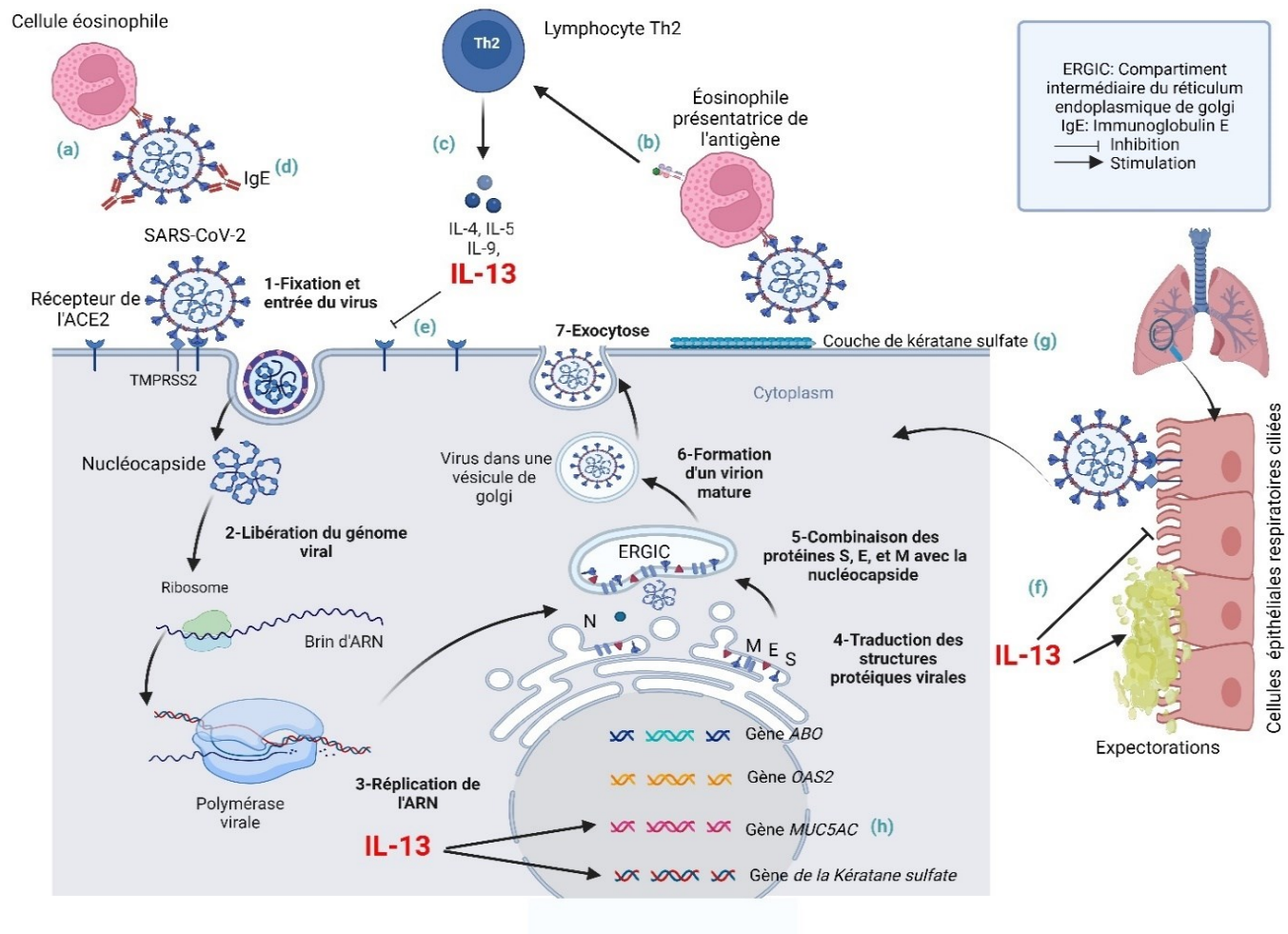


Figure 3. Représentation schématique de la virologie du SRAS-CoV-2 dans une cellule épithéliale bronchique d'une personne asthmatique

(Produite à l'aide de BioRender®)

Cascade inflammatoire chez les asthmatiques infectés par le SARS-CoV-2. Les éosinophiles **(a)** capturent le virus, activant la réponse Th2 **(b)** et la sécrétion de cytokines **(c)**, avec une implication des IgE **(d)**. L'IL-13 modère l'expression de l'ACE2 et stimule la production de mucus protecteur **(e-g)**, tandis que l'expression des gènes liés à la défense immunitaire **(h)** suggère une résistance accrue aux formes sévères de COVID-19. Les étapes numérotées de **1** à **7** illustrent la séquence d'infection virale, de la fixation sur l'ACE2 **(1)** à l'exocytose **(7)**.

Immunoglobuline E (IgE), interleukine (IL-), lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2), la protéine de pointe (S), la protéine de membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N), enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), protéase transmembranaire, sérine 2 (TMPRSS2), *alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase and alpha 1-3-galactosyltransferase (ABO)*, *2'-5'-oligoadenylate synthetase 2 (OAS2)*, *mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming (MUC5AC)*.

De plus, les IgE sériques participent à la neutralisation du virus en se liant à l'antigène viral sur leurs sites de fixation (Figure 3d) (López-Tiro et al., 2022). Ensuite, les cytokines libérées dans les voies respiratoires auront un effet négatif sur les niveaux d'expression de ACE2, en particulier l'IL-13, qui a un effet protecteur contre l'infection par le SARS-CoV-2. L'IL-13 réduit l'expression de ACE2, ce qui rend plus difficile pour le virus de pénétrer dans les cellules (Figure 3e). De plus, elle stimule les cellules des voies respiratoires à produire un mucus plus visqueux, capable de piéger le virus avant qu'il ne se propage à d'autres cellules. L'IL-13 réduit également l'activité des cellules ciliées, ce qui entrave le déplacement du mucus (Figure 3f).

En outre, l'IL-13 a la capacité de restreindre l'activité virale en augmentant l'activité de certains gènes impliqués dans la production de protéines, tels que le gène codant pour la synthèse du sulfate de kératane, une protéine importante agissant comme une couche protectrice réduisant l'endocytose virale (Figure 3g). (Morrison et al., 2022). De plus, cette interleukine favorise l'expression du gène *mucin 5AC, oligomeric mucus/gel-forming (MUC5AC)*, responsable de la synthèse d'une mucine gélifiante majeure présente dans les

poumons. Celle-ci est sécrétée en plus grandes quantités lors d'infections respiratoires, suggérant un rôle protecteur contre les agents pathogènes (Figure 3h) (Ehre et al., 2012; Holtzman et al., 2009). Il a été démontré que dans des maladies respiratoires telles que l'asthme, *MUC5AC* est surexprimé et est associé à une réduction des sécrétions par les cellules ciliées, perturbant le processus de transport mucociliaire visant à éliminer les particules inhalées (Corcoran et al., 2021).

On note, ainsi, que les individus présentant un phénotype d'asthme Th2-élevé, caractérisé par des niveaux élevés d'IL-13, semblent moins sensibles aux formes sévères de la COVID-19.

3.3.2. Exploration génomique et génétique du lien entre l'asthme et la COVID-19

Il est communément admis que les personnes asthmatiques et celles souffrant d'allergies respiratoires ont une susceptibilité et une gravité accrues aux infections virales (Corne et al., 2002). Ainsi, l'asthme a rapidement été associé à un risque plus élevé de morbidité chez les individus atteints de COVID-19 (H. G. Choi et al., 2021). Toutefois, à la suite d'étude de cohorte de personnes atteintes de la COVID-19 et de sévérité variable, il a été observé que la proportion de personnes atteintes d'asthme était inférieure chez les patients atteints de COVID-19 que celle documentée dans la population générale (J. Y. Wang et al., 2021), suggérant le potentiel protecteur que l'asthme pourrait exercer (Carli et al., 2021). Cependant, des études additionnelles sont requises pour expliquer cette observation.

Dans ce contexte, il est intéressant de noter que les données issues des GWAS ont identifié des variants génétiques qui influencent à la fois l'asthme et le risque d'hospitalisation pour la COVID-19, un des paramètres lié à la forme sévère (Baranova et al., 2022a). Par exemple, le gène *ABO* situé sur le locus 9q34.2 a été identifié à la fois comme un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19 (Group, 2020) et comme un gène associé à l'asthme dans le contexte d'études pangénomiques (Han et al., 2020). Le groupe sanguin est également un facteur associé aux deux conditions. Ainsi, le groupe A est associé à un risque de présenter la forme sévère de la COVID-19 tandis que le groupe O a montré un effet protecteur (Muniz-Diaz et al., 2021; Zhao et al., 2021). Il est intéressant de noter que dans une récente revue, le groupe sanguin O est cité comme facteur de risque pour l'asthme (Dahalan et al., 2020).

De plus, une méta-analyse réalisée par Baranova et al. a révélé que des variants génétiques dans le gène *ataxin 2* (*ATXN2*) ont des effets pléiotropes sur la COVID-19 et l'asthme (Baranova et al., 2022a). Précisément, l'ataxine-2, qui est le produit du gène *ATXN2*, est une protéine multifonctionnelle localisée dans le réticulum endoplasmique rugueux et la membrane plasmique (van de Loo et al., 2009). Cette protéine joue un rôle dans la modulation des signaux de mTOR en participant à la régulation de la traduction en s'associant aux polyribosomes (Satterfield & Pallanck, 2006). D'une part, il a été démontré que la voie mTOR est modulée dans de nombreux virus à ARN. Souvent, l'inhibition de mTOR entraîne la suppression de la croissance et de la réplication du virus. Des preuves récentes pointent vers une modulation de mTOR dans l'infection par le SARS-CoV-2 (Karam et al., 2021). D'autre part, comme l'ataxine-2 interagit avec les voies de signalisation de mTOR, elle pourrait théoriquement jouer un rôle dans la pathophysiologie de l'asthme, en particulier en ce qui concerne la régulation de l'inflammation et de la réponse immunitaire (Zhang et al.,

2017). Des études spécifiques seraient nécessaires pour établir des associations claires entre l'ataxine-2, la COVID-19 et l'asthme.

Un autre locus génétique sur le chromosome 12q24.13 est aussi associé à la COVID-19 et à l'asthme (Baranova et al., 2022a). Cette région chromosomique renferme un groupe de gènes appartenant à la famille des oligoadénylate synthases [*2'-5'-oligoadenylate synthetase 1 (OAS1)*, *2'-5'-oligoadenylate synthetase 2 (OAS2)* et *2'-5'-oligoadenylate synthetase 3 (OAS3)*]. Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans la dégradation des ARN viraux et dans l'inhibition de la réplication virale (U. Y. Choi et al., 2015). *OAS2* est l'un des gènes clés impliqués dans la coordination de la réponse immunitaire innée lors de la COVID-19, et il est considéré comme une cible potentielle pour l'amélioration des traitements de cette maladie (Prasad et al., 2020). Le gène *OAS2* a également été associé à l'asthme dans des études antérieures (Almoguera et al., 2017). Son activité biologique liée à la coordination de la réponse immunitaire innée dans la COVID-19 en fait une cible thérapeutique potentielle dans l'asthme allergique.

Ces découvertes laissent supposer que la prédisposition génétique à l'asthme est liée à une réduction du risque de présenter une symptomatologie sévère de la COVID-19 et de surcroît éviter l'hospitalisation.

CHAPITRE 4 – GENOMIC ANALYSIS OF SEVERE COVID-19 CONSIDERING OR NOT ASTHMA COMORBIDITY: GWAS INSIGHTS FROM THE BQC19 COHORT

Omayma Amri,^{1,2} Anne-Marie Madore^{1,2} et Catherine Laprise^{1,2,3, *}

¹Centre intersectoriel en santé durable, UQAC, Saguenay, Québec, G7H 2B1, Canada;

²Département des sciences fondamentales UQAC, Saguenay, Québec, G7H 2B1, Canada;

³Centre de recherche du CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean, Saguenay, Québec, G7H 7K9, Canada

*Correspondence: catherine.laprise@uqac.ca

4.1. Avant-propos

Cet article a été soumis le 4 mars 2024 au Journal of *BMC Genomics*

4.2. Résumé

La sévérité de la COVID-19 est influencée par divers facteurs, dont la présence de pathologies respiratoires. Des études antérieures ont suggéré l'existence d'un lien potentiel entre l'asthme et la sévérité de la COVID-19. La présente étude vise à approfondir notre compréhension des caractéristiques génétiques et cliniques des individus atteints par la COVID-19 sévère et d'évaluer l'impact de l'asthme sur ces caractéristiques. Les données de 2131 échantillons, prélevés de la BQC19, ont été analysées, parmi lesquelles 1499 provenaient de patients ayant testés positifs à la COVID-19. Parmi ces patients, 1110 présentaient des symptômes légers à modérés et 389 présentaient des symptômes graves, dont 58 patients étaient, aussi, asthmatiques. Une analyse comparative des données cliniques de ces trois groupes et des GWAS basées sur un modèle de régression logistique, ont été menées.

L'analyse des données phénotypiques a conduit à l'intégration de covariables affinées dans les modèles logistiques pour les études génétiques. En considérant un seuil de significativité de 1×10^{-6} , sept variants génétiques ont été associés à une forme sévère de la COVID-19. Ces variants étaient localisés à proximité de cinq gènes spécifiques : *sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (SCN10A)*, *desmoplakin (DSP)*, *RPI axonemal microtubule-associated (RPI)*, *IGF like family member 1 (IGFL1)*, et *docking protein 5 (DOK5)*. Le GWAS comparant les individus atteints de COVID-19 sévère avec asthme par rapport à ceux sans asthme a révélé quatre variants génétiques dans le gène *transmembrane protein with EGF like and two follistatin like domains 2 (TMEFF2)* et le gène *huntingtin interacting protein-1 (HIP1)*. Cette étude apporte des précisions significatives sur les profils génétiques des patients souffrant de la forme sévère de la COVID-19, qu'ils soient ou non atteints d'asthme, renforçant ainsi notre compréhension des facteurs génétiques influençant la sévérité de la COVID-19.

4.3. Abstract

The severity of COVID-19 is influenced by various factors including the presence of respiratory diseases. Studies have indicated a potential relationship between asthma and COVID-19 severity. This study aimed to conduct a genome-wide association study (GWAS) to identify genetic and clinical variants associated with the severity of COVID-19, both among patients with and without asthma. We analyzed data from 2,131 samples sourced from the *Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19)*, with 1,499 samples from patients who tested positive for COVID-19. Among these, 1,110 exhibited mild-to-moderate symptoms, 389 had severe symptoms, and 58 had asthma. We conducted a comparative analysis of

clinical data from individuals in these three groups and GWAS using a logistic regression model. Phenotypic data analysis resulted in the refined covariates integrated into logistic models for genetic studies. Considering a significance threshold of 1×10^{-6} , seven genetic variants were associated with severe COVID-19. These variants were located proximal to five genes: sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (*SCN10A*), desmoplakin (*DSP*), RP1 axonemal microtubule associated (*RPI*), IGF like family member 1 (*IGFL1*), and docking protein 5 (*DOK5*). The GWAS comparing individuals with severe COVID-19 with asthma to those without asthma revealed four genetic variants in transmembrane protein with EGF like and two follistatin like domains 2 (*TMEFF2*) and huntingtin interacting protein-1 (*HIP1*) genes. This study provides significant insights into the genetic profiles of patients with severe forms of the disease, whether accompanied by asthma or not. These findings enhance our comprehension of the genetic factors that affect COVID-19 severity.

4.4. Introduction

In March 2020, the World Health Organization (WHO) officially declared the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), as a global pandemic. [1] By May 2023, this disease engendered a staggering 796 million infections worldwide, resulting in approximately 6.9 million deaths, equating to a mortality rate of 0.9%. [2] The range of COVID-19 symptoms varies from asymptomatic to fatality in severe cases. The majority of those infected with the virus experience mild symptoms such as cough, fever, headache, asthenia, anosmia, and ageusia. [3] However, certain cases require hospitalization and mechanical ventilation to prevent severe respiratory failure. [4] Hospitalized patients, advanced age, male sex, [5, 6]

and underlying medical conditions such as hypertension, obesity, and diabetes, exhibit strong correlations with mortality. [5-9] The severity of COVID-19 may be affected by other factors, such as autoimmune diseases and genetic variations, which either enhance the susceptibility to severe outcomes or protect against them. [10]

Various studies have work elucidating the genetic mechanisms that influence the severity of COVID-19 and associated different loci as 3p21.31 and 9q34.2 to respiratory failure and severe complications. [11-13] Concerning the 9q34.2 locus, it harbors the *ABO* gene, which may modulate COVID-19 susceptibility and symptom severity through immunological interactions and inflammatory responses. [11, 14] Earlier research has posited that the *ABO* gene, jointly associated with asthma and severe COVID-19, may partly explain the association between these conditions. [15] Additionally, studies have reported a lower prevalence of asthma among COVID-19 patients compared to the general population, [16, 17] suggesting potential resistance conferred by asthma against viral infection. [18] Furthermore, it has been proposed that allergic asthma may enhance immunity by inducing eosinophilia and a type 2 helper T cell (Th2) inflammatory response via the interleukin (IL)-13 pathway. [19] Further genetic investigations have suggested the involvement of the 12q24.13 locus, encoding oligo-adenylate synthetases (*OAS*) family, in asthma's protective mechanisms via airway remodeling [20] and in COVID-19, [21] through mechanisms aiding in viral ribonucleic acids (RNAs) degradation and viral replication inhibition by activating latent RNase L. [22]

The objective of this study is, firstly, to identify a genetic profile distinguishing patients with severe COVID-19 from those experiencing mild to moderate manifestations within the Quebecois population, and secondly, to establish a genetic profile for severe COVID-19 patients afflicted with asthma compared to those without asthma.

4.5. Methods

A schematic view of the study design is presented in Figure 4, with a brief description of the study population and the analyses performed, including the main objectives.

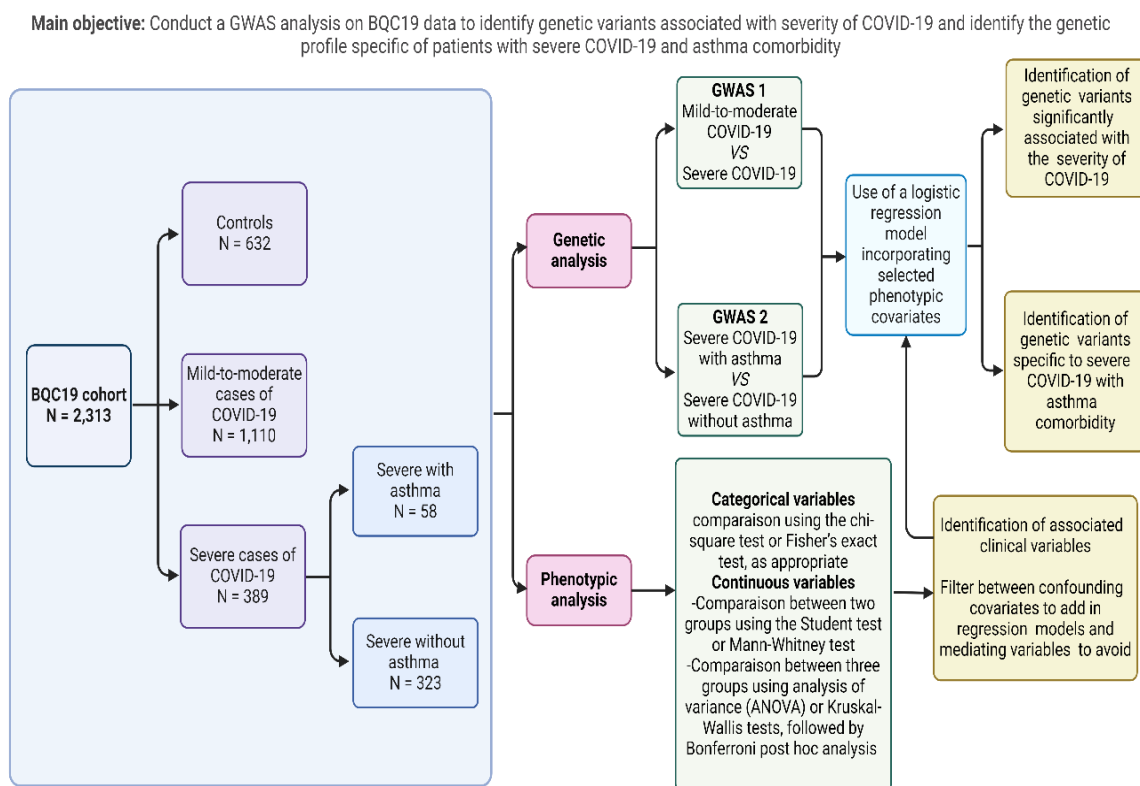


Figure 4. Explanatory diagram of the study design and objectives

Study design and participants

The study participants were sourced from the *Biobanque québécoise de la COVID-19* (BQC19) (<https://www.quebeccovidbiobank.ca/>) established in Quebec, Canada. The BQC19 was designed as a targeted case-control cohort to facilitate observational studies. The participants included in the BQC19 are distributed across four health regions of Quebec: 78.6% from Montreal (five registration sites); 12.7% from Estrie (one registration site); 6.3% from Saguenay-Lac-Saint-Jean (one registration site); and 2.5% from the National Capital (two registration sites). [23]

The primary objective of this biobank is to enable the scientists to access biological materials and data to facilitate COVID-19 research. Ethical approval was granted by the Research Ethics Board of the *Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean* (CIUSSS du SLSJ, IDs: 2022-388, 2021-026). Informed consent was obtained from all participants or their legal guardians in cases where the individual was unable to provide consent or was below 18 years of age. [24]

This study involved 2,131 patients aged from 2 months to 102.7 years old (Table 3). The samples and clinical data were sourced from both non-hospitalized and hospitalized individuals. All participants agreed to participate in the local clinical COVID-19 testing using SARS-CoV-2 RNA reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Among these participants, 1,499 tested positive for SARS-CoV-2, whereas 632 tested negative. SARS-CoV-2 PCR-negative (-) patients were recruited as controls while patients with COVID-19 were categorized into two groups based on severity: 389 severe cases and 1,110 mild-to-

moderate cases. The severity of COVID-19 was classified based on WHO established criteria (Figure 5). [25] Table 3 provides a comprehensive overview of the participants. To identify the genetic profile of patients with severe COVID-19 and asthma, we divided patients with severe COVID-19 into two subgroups: 58 patients with asthma and 323 patients without asthma. Asthma was diagnosed based on patient interviews and medical history. However, no information regarding disease severity or sub phenotypes (e.g., atopy and airway hyperresponsiveness) was available.

Clinical data of individuals were collected at the time of recruitment, included individual characteristics (age, height, weight, sex) and medical history, with common medications such as systemic corticosteroids and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Additionally, a research nurse conducted a physical examination to document COVID-19 symptoms (cough, headache, sore throat, ageusia, anosmia, rhinorrhea, dyspnea, fever, diarrhea, myalgia, and fatigue), asthma or respiratory conditions, comorbidities, and persistent COVID-19 symptoms. Blood cell counts (eosinophils, neutrophils, and lymphocytes) and measured D-dimer and C-reactive protein (CRP) levels were measured during hospitalization.

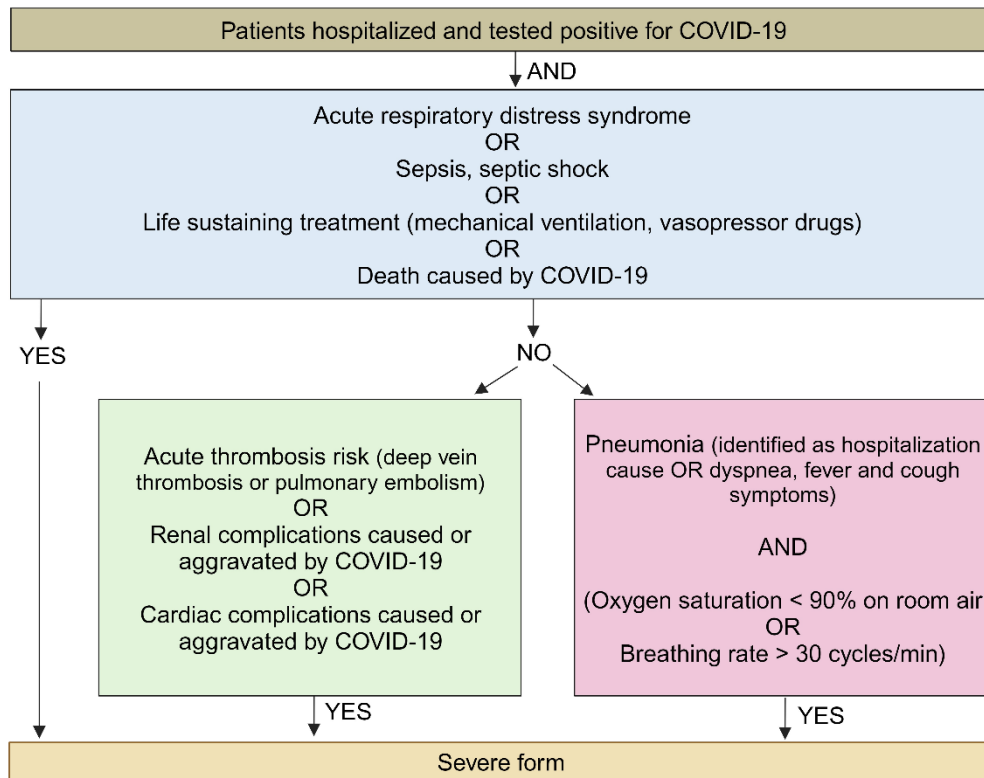


Figure 5. Flowchart for COVID-19 severity criteria

Participants are categorized as experiencing a severe stage of COVID-19 based on two primary criteria: a positive COVID-19 test and the necessity for hospitalization. Additionally, in conjunction with these two criteria, participants were required to satisfy the specified conditions outlined in one of the three other sections to be considered as having a severe manifestation. The figure is generated using BioRender.com.

Table 3. Summary of the studied population's traits

Patients with COVID-19 (n = 1,499)							
	Controls (n = 632)	Mild-to- moderate (n = 1,110)	Severe (n = 389)	P value	Severe with known asthma status (n=381)		P value
					Without Asthma (n = 323)	With Asthma (n = 58)	
Sex, M:F	1.00:0.97 ^a	1.00:1.18 ^a	1.00:0.59 ^b	<	1.00:0.55 ^a	1.00:0.87 ^a	0.140
				1.000×10 ⁻⁶			
Age, mean (range)	60.80 (0.20- 101.50) ^a	58.82 (0.20- 102.70) ^b	63.93 (0.70-97.70) ^a	0.103×10 ⁻⁴	64.78 (0.70-97.70) ^a	60.32 (32.50- 94.40) ^a	0.050
Age, median	63.25 ^a	59.20 ^b	66.20 ^a		66.60 ^a	57.25 ^a	
BMI* (kg/m²), mean (SD)	26.77 (6.17) ^a	27.83 (6.44) ^b	28.89 (7.05) ^c	0.122×10 ⁻³	28.17 (6.37) ^a	33.70 (8.49) ^b	0.519×10 ⁻³
Hospitalization, n (%)	575 (91) ^a	759 (68) ^b	389 (100) ^c	<	323 (100) ^a	58 (100) ^a	1.000
				1.000×10 ⁻⁶			
Dyspnea, n (%)^d	282 (71) ^a	518 (63) ^b	323 (90) ^c	<	270 (90) ^a	49 (88) ^a	0.477
				1.000×10 ⁻⁶			
Systemic corticosteroids*, n (%)^d	47 (8) ^a	72 (7) ^a	30 (8) ^a	0.861	24 (8) ^a	5 (9) ^a	0.787
ACE inhibitors*, n (%)^d	158 (26) ^a	231 (23) ^a	140 (37) ^b	<	115 (36) ^a	25 (44) ^a	0.298
				1.000×10 ⁻⁶			
Respiratory rate (breaths per minute), mean (SD)	20.97 (7.06) ^a	22.64 (5.81) ^b	29.47 (7.74) ^c	<	29.68 (7.75) ^a	27.93 (7.01) ^a	0.153
				1.000×10 ⁻⁶			
Oxygen saturation (%), mean (SD)	95.75 (5.96) ^a	94.33 (4.06) ^b	84.46 (17.13) ^c	<	83.92 (17.58) ^a	88.53 (12.48) ^a	0.091
				1.000×10 ⁻⁶			

Low eosinophil cell count (%), mean (SD)^c	<i>1.49</i> (1.72) ^a	<i>1.04</i> (1.75) ^b	1.11 (2.06) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶	1.14 (2.17) ^a	1.06 (1.47) ^a	0.898
High neutrophil cell count (%), mean (SD)^c	72.93 (26.60) ^a	<i>74.48</i> (13.60) ^a	<i>86.36</i> (45.66) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶	83.36 (11.11) ^a	103.20 (114.15) ^a	0.953
High lymphocyte cell count (%), mean (SD)^c	19.16 (12.76) ^a	<i>18.95</i> (11.76) ^a	<i>13.62</i> (10.42) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶	13.54 (9.86) ^a	13.02 (8.48) ^a	0.715
D-Dimer (ug/L), mean (SD)	1,367.00 (1,229.79) ^a	<i>1,330.51</i> (1,579.57) ^a	<i>3,157.68</i> (5,082.00) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶	3,149.66 (4,678.84) ^a	3,554.24 (7,478.75) ^a	0.065
CRP (mg/L), mean (SD)	<i>54.36</i> (81.89) ^a	<i>79.16</i> (70.98) ^b	<i>146.49</i> (102.01) ^c	< 1.000×10 ⁻⁶	<i>154.08</i> (104.90) ^a	<i>113.26</i> (76.33) ^b	0.013

Abbreviations: ACE: angiotensin-converting enzyme; BMI: body mass index; CRP: C reactive protein; F: female; M: male; n: number; SD: standard deviation.

^{a, b, c} Groups with different letters indicate significant differences in proportions or means; values for significantly different groups are shown in italics.

^d Individuals with missing data were excluded for the percentage calculation.

^e Lowest eosinophil count and highest lymphocyte and neutrophil counts in hospitalized patients.

*Data gathered at the enrollment of the participant.

Whole genome sequencing

DNA extraction and whole-genome sequencing (WGS) were performed at McGill Genome Center. DNA extraction involved treating samples with a lysis buffer, followed by extraction using the CMG-1091 DNA extraction kit (Perkin Elmer on a Chemagic MSM-I instrument). DNA concentration was determined using the Quant-iTPicoGreendsDNAAssay kit (ThermoFisher Scientific, P11495). For library preparation, a 25 µl aliquot from each sample at a concentration of 16 ng/µl was used with the DNA PCR-FreePrep Tagmentation kit (Illumina, 20041794). Libraries quality was validated through qPCR using a DNA High

Sensitivity Reagent Kit (Perkin Elmer Lab Chip GX, CLS760672). Twenty-seven libraries were combined in equimolar proportions, loaded into an Illumina S4 flow cell, and sequenced on the Illumina NovaSeq 6000, [26] using the NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit v1.5 (Illumina,20028312). Data from whole genome sequencing were analyzed for variant detection using the GenPipesDnaSeq pipeline. [27] The reads were aligned to the human reference genome (build GRCh38) using BWA-mem aligner. [28] Then, mapping accuracy was enhanced in proximal insertion and deletion regions using GATK IndelRealigner through the GATK [29, 30] and Picard programs (<http://broadinstitute.github.io/picard/>). Duplicate reads were labeled using Picard Mark Duplicates and quality scores were enhanced using the GATKBaseRecalibrator. Single nucleotide variants (SNVs) were detected using GATK Haplotype Caller in GVCF mode, which enabled efficient merging of multiple samples into a single variant file downstream. Samples within each cohort were merged using GATK-combined GVCFs and genotyped using Genotype GVCFs.

Quality control measures were performed during the alignment and genotype calling phases. Samples with a mean coverage below 30x were initially enhanced through top-up procedures and contamination estimation was performed using verifyBAMid2. [31] Concordance assessments of genotypes and sexes were conducted to address potential sample mix-up, by comparing next-generation sequencing (NGS) data and SNP array information using NGS checkmate [32] and GATK cross-check fingerprints, as necessary. Moreover, variant counts in the samples were compared. Subsequently, quality filtering was applied to both individuals and genotypes using PLINK v2.0 (www.cog-genomics.org/plink/2.0/), which was guided by data completeness levels, and aimed to eliminate individuals with high coefficients of relationship. [33] The criteria for fulfillment

included: a genotype call rate >95%, an individual call rate surpassing 90%, a Hardy–Weinberg equilibrium (HWE) P-value > 10^{-4} , and a minor allele frequency (MAF) of at least 0.5%. Additionally, a kinship value threshold of 0.177 (KING kinship coefficients scaled to 0.5 for duplicates) was used to detect duplicate samples and first-degree relationships between samples (including parent–child and sibling–sibling pairs). In these cases, only one individual from each pair was analyzed. Following the implementation of these primary filters, 13,185,383 variants and 2,131 individuals were retained for further analyses.

Genetic analyses

Participants' phenotypic data were compared using both group-wise analyses and comparative investigations for sex-based differences. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were assessed using analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis tests, followed by Bonferroni post hoc analysis to determine specific group differences. SPSS v28.0.1 was used for the analyses and statistical significance was set at $P < 0.05$. For subsequent GWAS analyses, covariates were selected based on test results and a comprehensive literature review to select confounding variables and avoid mediating variables. Principal components reflecting genotypic diversity among participants were computed and incorporated as covariates into the analysis models. This step aims to effectively address the population stratification.

The first logistic regression analysis was conducted to compare individuals with severe COVID-19 to those with mild-to-moderate forms. This model incorporated the first ten

principal components along with age and sex as covariates. Subsequently, a logistic regression analysis was conducted to compare individuals with severe COVID-19 and asthma to those without asthma. This model incorporated the first ten principal components, the lowest values of eosinophil counts, [16, 34-36] and the highest values of neutrophil counts. [37-39] These counts were incorporated into the model due to the frequent association of pre-existing eosinophilia with allergic asthma in individuals with asthma, and the association of non-allergic type 2 asthma with neutrophil activation. [40] Eosinopenia and neutrophilia are recognized biomarkers for severe COVID-19. Systemic corticosteroids are included as covariate because of their frequent usage in the management of severe asthma and for treating severe COVID-19 cases as well. [18]

Both models utilized PLINK v2.0 (www.cog-genomics.org/plink/2.0/) on the Digital Research Alliance of Canada's supercomputer (alliancecan.ca). To address convergence issues, both models employed the first fallback option, enabling the first regression when logistic regression failed to converge. [33] Moreover, continuous covariates were standardized for variance normalization. A significance threshold of 1×10^{-6} was considered. [41]

4.6. Results

Clinical analyses

The study involved 2,131 participants, with a mean age of 60.34 years (± 20.26) and an average body mass index (BMI) of 27.66 kg/m² (± 6.50). The sex distribution was almost equal, comprising 49.50% females and 50.49% males. Of these participants, 80.85% (n =

1,723) were hospitalized and 19.14% (n = 408) were treated as outpatients. Among the 381 patients with severe COVID-19 with known asthma status, 15% (n = 58) had asthma. The participant characteristics categorized by COVID-19 severity are shown in Table 3.

Table 3 highlights the significant differences between patients with severe COVID-19 and those with mild-to-moderate disease manifestations. The average age exhibited by severe group (63.93 ± 15.98 years) is higher than that in mild-to-moderate group (58.82 ± 20.66 years). Moreover, the average BMI in the severe group (28.89 ± 7.05 kg/m²) was higher than that in mild-to-moderate group (27.83 ± 6.44 kg/m²). The severe category was predominantly male, whereas the mild-to-moderate category had a higher number of females. When assessing immune cell types, individuals in the severe COVID-19 group had an elevated neutrophil count ($86.36\% \pm 45.66\%$) and lower eosinophil ($1.11\% \pm 2.06\%$) and lymphocyte ($13.62\% \pm 10.42\%$) counts. They also exhibited elevated CRP (146.49 ± 102.01 mg/L) and D-dimer levels ($3,157.68 \pm 5,082.00$ ug/L). Moreover, the two groups experienced dyspnea during hospitalization: 90% (n = 323) of patients in the severe group and 63% (n = 518) of patients in the mild-to-moderate group. The use of ACE inhibitors was significantly higher in the severe group (37%) than that in the mild-to-moderate group (23%).

When comparing patients with severe COVID-19 with and without asthma, we observed certain differences in the data. Specifically, the BMI was significantly higher in patients with severe COVID-19 and asthma (33.70 ± 8.49 kg/m²) in comparison to those without asthma (28.17 ± 6.37 kg/m²). Moreover, in the severe group with asthma, CRP levels were lower (113.26 ± 76.33 mg/L) in comparison to the group without asthma (154.08 ± 104.90 mg/L).

Table 4 highlights the significant sex-based differences within the mild-to-moderate and severe groups and delineates the clinical characteristics based on sex. In the mild-to-moderate COVID-19 group, male patients had a higher hospitalization rate (74%, n = 379) than female patients (63%, n = 380). The male patients had a significantly higher average BMI ($28.35 \pm 6.18 \text{ kg/m}^2$) in comparison to female patients ($27.40 \pm 6.64 \text{ kg/m}^2$). Moreover, 27% of male patients in the same disease group received ACE inhibitor treatment, in contrast to 20% of female patients. The biological test results demonstrated that severe COVID-19 in male patients had higher neutrophilia ($87.69\% \pm 44.38\%$) compared to mild-to-moderate cases ($76.92\% \pm 14.67\%$). Similarly, male patients with mild-to-moderate COVID-19 exhibited a higher incidence of lymphopenia ($16.79\% \pm 10.42\%$) and elevated CRP levels ($93.32 \pm 73.33 \text{ mg/L}$) compared to females ($21.08\% \pm 12.61\%$ and $64.09 \pm 65.22 \text{ mg/L}$), respectively.

Table 4. Characteristics of patients with severe COVID-19 categorized by sex

Patients with COVID-19 (n = 1,499)					
	Mild-to-moderate (n = 1,110)		Severe (n = 389)		P value
	Male (n = 510)	Female (n = 600)	Male (n = 245)	Female (n = 144)	
Age, mean (range)	60.39 (0.20-98.70) ^a	57.49 (1.70-102.70) ^a	65.09 (29.40-94.80) ^b	61.95 (0.70-97.70) ^{ab}	0.050×10 ⁻⁴
Age, median	61.30	56.55	66.90	63.45	
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.35 (6.18) ^a	27.40 (6.64) ^b	28.77 (6.88) ^a	29.10 (7.40) ^{ab}	0.003
Hospitalization, n (%)	379 (74) ^a	380 (63) ^b	245 (100) ^c	144 (100) ^c	< 1.000×10 ⁻⁶
Dyspnea, n (%) ^e	244 (66) ^a	274 (61) ^a	204 (90) ^b	119 (90) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶
Systemic corticosteroids,	38 (8) ^a	34 (6) ^a	14 (6) ^a	16 (11) ^a	0.169

n (%) ^e					
ACE inhibitors, n (%)^e	<i>125 (27)^a</i>	<i>106 (20)^b</i>	94 (40) ^c	46 (32) ^{a,c}	< 1.000×10 ⁻⁶
Respiratory rate (breaths per minute), mean (SD)	23.19 (6.80) ^a	22.09 (4.53) ^a	29.38 (7.68) ^b	29.63 (7.86) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶
Oxygen saturation (%), mean (SD)	93.95 (4.79) ^a	94.71 (3.13) ^a	84.14 (17.08) ^b	85.04 (17.27) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶
Low eosinophil cell count (%), mean (SD)^f	1.16 (2.26) ^a	0.93 (1.04) ^a	1.18 (2.42) ^a	1.01 (1.24) ^a	0.798
High neutrophil cell count (%), mean (SD)^f	<i>76.92 (14.67)^a</i>	<i>72.02 (12.18)^b</i>	<i>87.69 (44.38)^c</i>	<i>84.08 (47.85)^d</i>	< 1.000×10 ⁻⁶
High lymphocyte cell count (%), mean (SD)^f	<i>16.79 (10.42)^a</i>	<i>21.08 (12.61)^b</i>	12.76 (9.89) ^c	15.08 (11.15) ^{a,c}	< 1.000×10 ⁻⁶
D-Dimer (µg/L), mean (SD)	1,389.37 (1,910.60) ^a	1,265.30 (1,103.31) ^a	3,529.29 (5,694.89) ^b	2,553.82 (3,831.71) ^b	< 1.000×10 ⁻⁶
CRP (mg/L), mean (SD)	93.32 (73.33) ^a	64.09 (65.22) ^b	154.11 (100.45) ^c	132.52 (103.79) ^c	< 1.000×10 ⁻⁶

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; F, female; M, male; n, number; SD, standard deviation.

^{a, b, c, d} Groups with the same letter indicate insignificant differences in proportions or means; values for significantly different groups are shown in italics.

^e Individuals with missing data were excluded for the percentage calculation

^f Lowest eosinophil count and highest lymphocyte and neutrophil counts in hospitalized patients.

Genetic analysis

First, individuals with mild-to-moderate COVID-19 and those with severe symptoms were compared (Figure 6). To counteract technical biases and address population stratification, ten principal components were included as covariates in the analyses, along with age and sex. The results indicated a significant association between seven genetic variants and severe COVID-19 (Table 5)

Among these variants, three (rs6599261, rs9815891, and rs62244113) were located within sodium voltage-gated channel alpha subunit 1 (*SCN10A*) at locus *3p22.2*, with P-values ranging from 8.595×10^{-7} to 1.431×10^{-7} . Another variant was located within the RP1 axonemal microtubule-associated (*RPI*) at locus *8q12.1* (P-value = 4.547×10^{-7}). Additionally, rs1019213 is positioned 3,747 base pairs (bp) upstream of IGF like family member 1 (*IGFL1*) at locus *19q13.32*. Another intergenic variant, rs4809972, was positioned 161,552 bp downstream of docking protein 5 (*DOK5*) at locus *20q13.2* (P-value = 7.774×10^{-7}). Within desmoplakin (*DSP*) located at locus *6p24.3*, the variant rs4960330 was identified (P-value = 5.868×10^{-7}).

Subsequent GWAS was conducted between the groups with severe COVID-19 and asthma and those without asthma (Figure 7). In addition to the ten principal components, additional covariates included the lowest eosinophil count, highest neutrophil count, and systemic corticosteroid medication. Four genetic variants were associated. Specifically, one of the variant rs74684048 was located within the transmembrane protein with EGF like and two follistatin like domains 2 (*TMEFF2*) at locus *2q32.3* (P-value = 2.807×10^{-7}). Three additional variants (rs807875, rs807874, and rs62478485) were detected within the huntingtin interacting protein 1 (*HIP1*) at locus *7q11.23*, with P-values ranging from 8.953×10^{-7} to 5.860×10^{-7} (Table 6).

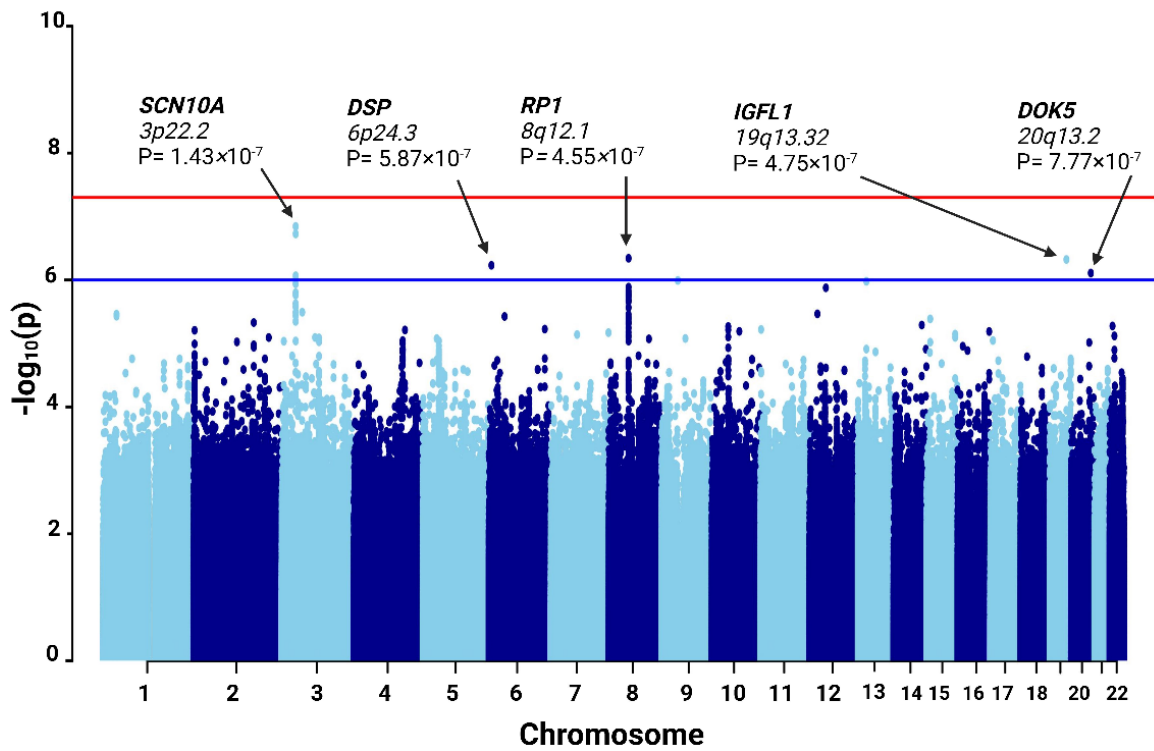


Figure 6. Manhattan plot of the genome-wide association studies (GWAS) between mild-to-moderate and severe COVID-19

The GWAS results are shown on the y-axis as $-\log_{10}(P\text{-value})$, and on the x-axis is the chromosomal location. The red horizontal line illustrates the genome-wide association threshold ($P < 5 \times 10^{-8}$) and the blue line denotes the suggestive genome-wide association threshold ($P < 1 \times 10^{-6}$). The Manhattan plot is generated using the qqman package in R (v4.2.1). [42]

Table 5. Significant associations with a severe form of COVID-19

CHR	SNP ^a	HGVS name	Effectuated allele	Nearest gene	OR	Log (OR) SE	L95	U95	Z STAT	P
3	rs6599261	g.38793351	<i>A</i>	<i>SCN10A</i>	1.629	0.093	1.358	1.954	5.261	1.431
		T > A								×10 ⁻⁷
3	rs9815891	g.38791506	<i>T</i>	<i>SCN10A</i>	1.626	0.093	1.354	1.952	5.211	1.878
		C > T								×10 ⁻⁷
8	rs5891552	g.54809591	<i>TA</i>	<i>RPI</i>	0.577	0.109	0.466	0.714	-5.044	4.547
		del								×10 ⁻⁷
19	rs1019213	g.46225995	<i>A</i>	3,747 bp from <i>IGFL1</i> 5' end	1.607	0.094	1.336	1.933	5.036	4.751
		A > G								×10 ⁻⁷
6	rs4960330	g.7573723	<i>G</i>	<i>DSP</i>	1.551	0.088	1.306	1.842	4.995	5.868
		G > T								×10 ⁻⁷
20	rs4809972	g.54812721	<i>C</i>	161,552 bp from <i>DOK5</i> 3' end	2.717	0.202	1.828	4.039	4.941	7.774
		G > C								×10 ⁻⁷
3	rs62244113	g.38796247	<i>A</i>	<i>SCN10A</i>	1.612	0.097	1.333	1.949	4.921	8.595
		G > A								×10 ⁻⁷

Abbreviations: CHR, chromosome; HGVS, human genome variation society; L95, lower bound of 95% confidence interval; log (OR) SE, standard error of log odds ratio (beta); OR, odds ratio; P, P-value; U95, upper bound of 95% confidence interval; ZSTAT, Z statistic.

^a SNPs identified using data from dbSNP155 from the UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>); ^b HGVS names and distance from gene transcription start sites calculated from the Genome Browser on Human genome build GRCh38/hg38.

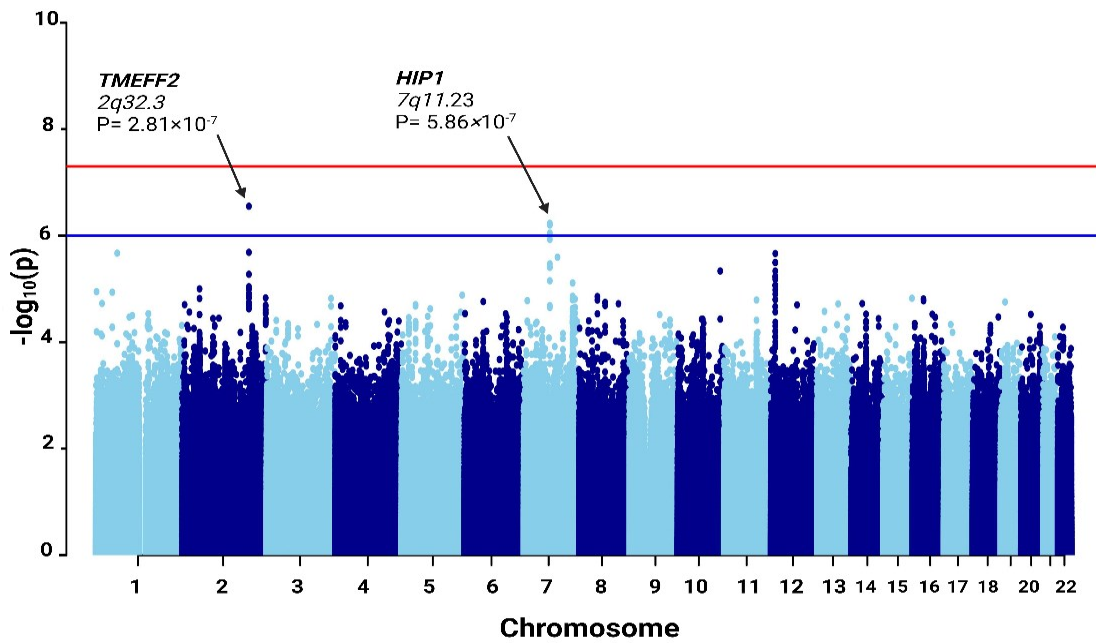


Figure 7. Manhattan plot of the genome-wide association study (GWAS) between patients with severe COVID-19 plus asthma and those without asthma

The GWAS results are shown on the y-axis as $-\log_{10}(P\text{-value})$, and on the x-axis is the chromosomal location. The red horizontal line illustrates the genome-wide association threshold ($P < 5 \times 10^{-8}$), and the blue line indicates the suggestive genome-wide association threshold ($P < 1 \times 10^{-6}$). The Manhattan plot is generated using the qqman package in R (v4.2.1). [42]

Table 6. Significant associations with a severe form of COVID-19 with asthma

CHR	SNP ^a	HGVS name	Effectd allele	Nearest gene	OR	Log (OR) SE	L95	U95	Z STAT	P
2	rs74684048	g.192041442	G	<i>TMEFF</i>	11.137	0.469	4.439	27.941	5.136	2.807
		A > G		2						×10 ⁻⁷
7	rs807875	g.75593054	G	<i>HIP1</i>	5.148	0.328	2.707	9.790	4.996	5.860
		A > G								×10 ⁻⁷
7	rs807874	g.75592752	T	<i>HIP1</i>	5.163	0.330	2.706	9.849	4.981	6.315
		C > T								×10 ⁻⁷
7	rs62478485	g.75598931	G	<i>HIP1</i>	4.957	0.326	2.618	9.389	4.913	8.953
		A > G								×10 ⁻⁷

Abbreviations: CHR, chromosome; HGVS, Human Genome Variation Society; L95, lower bound of 95% confidence interval; log (OR) SE, standard error of log odds ratio (beta); OR, odds ratio; P, P-value; U95, upper bound of 95% confidence interval; ZSTAT, Z statistic.

^a SNPs were identified using data from dbSNP155 from the UCSC Genome Browser ([https:// genome. ucsc. edu](https://genome.ucsc.edu)); ^b HGVS names and distances from gene transcription start sites calculated from the Genome Browser on Human genome buildGRCh38/hg38.

4.7. Discussion

The primary objective of this study was to conduct a comprehensive pan-genomic analysis of individuals from BQC19, in order to acquire deeper insights into the genetic and clinical aspects of severe COVID-19 with and without asthma comorbidity. Two distinct genetic profiles were identified: one for individuals with severe COVID-19, and another for those with severe COVID-19 alongside asthma.

This study has elucidated several key findings in the comprehension of COVID-19. Particularly noteworthy is the validation of the involvement of the *RPI* and *DSP* genes, previously demonstrated in other GWAS as implicated in the severity of COVID-19 [43, 44]. This validation enhances the robustness of these discoveries. Furthermore, this investigation

has defined a distinct clinical and genetic profile that characterizes severe manifestations of COVID-19, representing a significant stride forward in the identification of individuals at heightened risk.

However, our study is subject to certain limitations that merit consideration. Firstly, the composition of participants in the BQC19 cohort was not designed to accurately represent the demographic characteristics of the Quebec population. Rather, the primary objective was to rapidly and efficiently recruit participants to support research efforts during the public health crisis [23]. Moreover, to improve the accuracy of our analysis and establish stronger associations, additional investigations incorporating precise phenotyping of asthma (following the guidelines of the Global Initiative for Asthma, 2023) [45] are necessary. Additionally, the genetic profiles identified in this study did not encompass new COVID-19 variants, as the samples were collected and analyzed before their emergence. Furthermore, the lack of validation of our results in an independent cohort represents a significant gap, as it is a crucial step in confirming our findings. Finally, the limited sample size of asthmatic patients used in our study is a particularly notable limitation. To address this, it is essential to undertake future research endeavors with a larger cohort of asthmatic patients, thereby raising the statistical significance threshold and strengthening the reliability of the associations identified between asthma and the severity of COVID-19.

When comparing mild-to-moderate and severe COVID-19 groups, seven significant variants were identified. The most prominent signal was observed at locus *3p22.2*, in which three specific variants (rs6599261, rs9815891, and rs62244113) were identified. *SCN10A* codes for the voltage-gated sodium channel Nav1.8. Shiers et al. showed that the ACE2

receptor, responsible for SARS-CoV-2 viral entry into host cells, is predominantly expressed in neuronal nociceptors labeled by this sodium channel. [46] This implies a potential route for the infection of nociceptors through the respiratory airways due to *ACE2* expression. An elevated *ACE2* expression was observed in the thoracic dorsal root ganglia, which house nociceptors responsible for lung innervation. [47, 48] This is significant because of lungs being a prime site for SARS-CoV-2 viral replication. [49] The phenotypic data complement this observation with the elevated use of ACE inhibitors in severe COVID-19 cases. This could be attributed to the potential of ACE inhibitors to increase ACE2 receptor expression, enhancing viral entry. [50] Recent studies suggested an association between *SCN10A* and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [51] Dyspnea prominently characterizes COPD, which aligns with previous clinical observations. *SCN10A* is also associated with cardiovascular diseases. Previous GWAS highlighted the significance of genetic variations in *SCN10A* on cardiac conduction, [52] a factor associated with unanticipated cardiac arrest. [53] This trait is associated with a higher susceptibility to COVID-19. [54-56] Moreover, research has established a correlation between cardiac conduction aberrations and SARS-CoV-2-related complications. The systemic inflammatory response to COVID-19, referred to as the “cytokine storm”, can adversely affect cardiac function and disrupt cardiac conduction. [57, 58] The significance of *SCN10A* has thus been assessed in both pulmonary and cardiac disorders, in accordance with recognized risk factors for severe COVID-19.

A new variant was identified at locus *8q12.1* in the *RPI* gene. A recent study highlighted the significance of *RPI* in association with SARS-CoV-2 and Middle East respiratory syndrome (MERS) viruses, indicating its role in facilitating viral infections and severe disease complications. [43] However, its precise contribution to disease

pathophysiology remains uncertain.

The variant rs4960330, at locus *6p24.3* within *DSP*, is associated with severe COVID-19. A recent investigation demonstrated elevated DSP levels in acute COVID-19 cases. [44] Another study revealed 23 *DSP* variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Among these, rs2076295 and rs2744371, were associated with increasing *DSP* expression in the respiratory epithelium of IPF-affected lungs. [59, 60] Recent findings indicate that up to 11% of patients develop IPF [61] after recovery from COVID-19 acute phase. rs2076295 is also associated with interstitial lung abnormalities, [60] a condition frequently observed in patients with COPD. [62]

The variant rs1019213 at locus *19q13.32*, is positioned 3,747 bp upstream of *IGFL1*. Elevated *IGFL1* expression is associated with poor prognosis in lung adenocarcinoma. [63] However, the correlation between COVID-19 and lung cancer remains uncertain.

We identified the final intergenic variant rs4809972 at locus *20q13.2*, which was 161,552 bp downstream of *DOK5*. This gene is associated with obesity [64] and diabetes, [65] two comorbidities recurrently identified as COVID-19 risk factors in numerous investigations. [66] Additionally, another study indicated that overexpression of *DOK5* in fibroblasts contributes to the progression of IPF. [67] However, it is important to interpret these results with caution due to the distance between the variant and the nearest gene.

The second GWAS compared the genetic profiles of individuals with severe COVID-19 and asthma to those without asthma. Correlation between COVID-19 and asthma is an ongoing research subject. The relationship between asthma and COVID-19 varies across asthma phenotypes. For instance, allergic asthma appears to offer protection through the IL-13 pathway, [68] whereas severe asthma appears to be associated with severe COVID-19 outcomes through the ACE2 receptor pathway. [69] Genomic investigations can help elucidate the biological nature of these relationships. This study identified two genomic regions containing four variants significantly associated with the combined phenotypes of severe COVID-19 and asthma.

The variant rs74684048, located at locus *2q32.3* within *TMEFF2*, is associated with a specific phenotype. *TMEFF2* was genetically associated with submucosal eosinophils in bronchial brushing samples of patients with severe asthma. [70] An epigenome-wide association study (EWAS) revealed an association between DNA methylation of *TMEFF2* and lung function. [71] Additionally, other studies indicated that methylation in the *TMEFF2* promoter regions reduces its activity, potentially contributing to lung tumor development. [72] There is no direct association between *TMEFF2* and COVID-19. Further research is required to understand the function of this gene in both asthma and COVID-19.

Three additional variants (rs807875, rs807874, and rs62478485) within *HIP1* at locus *7q11.23* were identified. This finding corroborates results of a study by Pairo et al., which associated *HIP1* with severe COVID-19. [73] It is possible that *HIP1* is involved in the endocytosis process of SARS-CoV-2, as the virus enters host cells through clathrin-induced endocytosis, [74] a pathway involving *HIP1*. [75, 76] Additionally, other studies have

revealed elevated *HIP1* expression in lung cancer, with *HIP1* identified as a novel fusion partner of anaplastic lymphoma kinase. [77, 78] This indicates that *HIP1* may be implicated in COVID-19 through its interaction with clathrin. However, there is no distinct association between *HIP1* and asthma.

4.8. Conclusion

This study enhances our understanding of the risk factors for severe COVID-19 and highlights the significant role of genetics in determining susceptibility to this form of the disease. It delineates a specific genetic profile of severe COVID-19 compared to mild-to-moderate form and severe COVID-19 with asthma compared to severe COVID-19 without asthma. These findings have the potential to enhance preventive strategies in patients with severe COVID-19. By combining the GWAS data from this study with forthcoming data, a potential polygenetic risk score (PRS) can be developed to identify individuals with a high risk of developing severe COVID-19 in relation with their asthma status. Further investigations with precise asthma phenotyping are needed to refine and fortify these findings.

Declaration of interests

The authors declare no competing interests.

Acknowledgement

The BQC19 received funding from the Public Health Agency of Canada, *Génomique Québec* and *Fonds de recherche du Québec – santé* (FRQS) (grant number: 2021-HQ-000051), The

McGill group is specifically acknowledged for their contribution to the production of whole genome sequencing (WGS). Catherine Laprise is part of the Quebec Respiratory Health Network (RHN; <https://rsr-qc.ca/en/>), investigator of the CHILD Study, director of the *Centre intersectoriel en santé durable* of the *Université du Québec à Chicoutimi (UQAC)* and chairholder of the Canada Research Chair in the Genomics of Asthma and Allergic Diseases (<https://www.chairs-chaire.gc.ca/>), and co-chairholder of the *Chaire de recherche du Québec en santé durable* (<https://chairesantedurable.ca/>). Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare no competing interests.

Author contributions

O.A. data curation, methodology, formal analysis, visualization, writing-original draft

A.M.M. methodology, review and editing

C.L. conceptualization, investigation (Saguenay–Lac-Saint-Jean site), methodology, funding acquisition, project administration, resources, supervision, writing, review, and editing.

Web resources

UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/>)

GWAS catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

PLINK 2.0 (<https://www.cog-genomics.org/plink/2.0/>)

R statistical software (v.4.0.0) (<https://www.R-project.org/>)

GeneCards, the human gene database (<https://www.genecards.org/>)

Biorender (<https://www.biorender.com/>)

HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC, <https://www.genenames.org/>)

BQC19 (<https://www.quebeccovidbiobank.ca/>)

Picard program (<http://broadinstitute.github.io/picard/>)

Chaire de recherche en santé durable (<https://chairesantedurable.ca/>)

Data and code availability

Non applicable.

4.9. References

1. World Health Organization. *Pandémie de maladie à coronavirus (COVID-19)*. 2020 2023; 2020:[Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].
2. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. 2023; 2023:[Available from: <https://covid19.who.int/>].
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Care Considerations: Clinical considerations for care of children and adults with confirmed COVID-19*. 2023; 2023:[Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>].
4. Marini, J.J. and L. Gattinoni, *Management of COVID-19 respiratory distress*. *Jama*, 2020. **323**(22): p. 2329-2330.
5. Zhou, F., et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *The Lancet*, 2020. **395**(10229): p. 1054-1062.
6. Li, X., et al., *Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. **146**(1): p. 110-118.
7. Chen, R., et al., *Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China*. *Chest*, 2020. **158**(1): p. 97-105.
8. Docherty, A.B., et al., *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. *bmj*, 2020. **369**.
9. Richardson, S., et al., *Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area*. *Jama*, 2020. **323**(20): p. 2052-2059.
10. Taz, T.A., et al., *Network-based identification genetic effect of SARS-CoV-2 infections to Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients*. *Briefings in bioinformatics*, 2021. **22**(2): p. 1254-1266.
11. Group, S.C.-G., *Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(16): p. 1522-1534.
12. Zeberg, H. and S. Pääbo, *The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals*. *Nature*, 2020. **587**(7835): p. 610-612.
13. Kousathanas, A., et al., *Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19*. *Nature*, 2022. **607**(7917): p. 97-103.
14. Zhao, J., et al., *Relationship between the ABO blood group and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) susceptibility*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. **73**(2): p. 328-331.
15. Baranova, A., et al., *Causal association and shared genetics between asthma and COVID-19*. *Frontiers in immunology*, 2022. **13**: p. 705379.
16. Ferastraoaru, D., et al., *Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness*. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2021. **9**(3): p. 1152-1162. e3.

17. Gaspar-Marques, J., et al., *Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review*. Pulmonology, 2022. **28**(1): p. 34-43.
18. Hughes-Visentin, A. and A.B.M. Paul, *Asthma and COVID-19: what do we know now*. Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine, 2020. **14**: p. 1179548420966242.
19. Ramakrishnan, R.K., S. Al Heialy, and Q. Hamid, *Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis*. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 2021. **320**(5): p. L880-L891.
20. Almoguera, B., et al., *Identification of four novel loci in asthma in European American and African American populations*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2017. **195**(4): p. 456-463.
21. Prasad, K., et al., *Targeting hub genes and pathways of innate immune response in COVID-19: a network biology perspective*. International journal of biological macromolecules, 2020. **163**: p. 1-8.
22. Choi, U.Y., et al., *Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases*. Experimental & molecular medicine, 2015. **47**(3): p. e144-e144.
23. Tremblay, K., et al., *The Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19)—A cohort to prospectively study the clinical and biological determinants of COVID-19 clinical trajectories*. PloS one, 2021. **16**(5): p. e0245031.
24. Tremblay, K., et al., *The Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19)—A cohort to prospectively study the clinical and biological determinants of COVID-19 clinical trajectories*. PloS one, 2021. **16**(5): p. e0245031.
25. World Health Organization (WHO). *Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023*. 2023 2023; 2023:[Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>.
26. Modi, A., et al., *The Illumina sequencing protocol and the NovaSeq 6000 system*, in *Bacterial Pangenomics: Methods and Protocols*. 2021, Springer. p. 15-42.
27. Bourgey, M., et al., *GenPipes: an open-source framework for distributed and scalable genomic analyses*. Gigascience, 2019. **8**(6): p. giz037.
28. Li, H., *Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM*. arXiv preprint arXiv:1303.3997, 2013.
29. Van der Auwera, G.A. and B.D. O'Connor, *Genomics in the cloud: using Docker, GATK, and WDL in Terra*. 2020: O'Reilly Media.
30. McKenna, A., et al., *The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data*. Genome research, 2010. **20**(9): p. 1297-1303.
31. Zhang, F., et al., *Ancestry-agnostic estimation of DNA sample contamination from sequence reads*. Genome research, 2020. **30**(2): p. 185-194.
32. Lee, S., et al., *NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation sequencing studies within and across data types*. Nucleic acids research, 2017. **45**(11): p. e103-e103.
33. Chang, C.C., et al., *Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets*. Gigascience, 2015. **4**(1): p. s13742-015-0047-8.
34. Roca, E., et al., *EOSINOPENIA: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker?* QJM: An International Journal of Medicine, 2021. **114**(1): p. 68-69.
35. Lombardi, C., D. Bagnasco, and G. Passalacqua, *COVID-19, Eosinophils, and Biologicals for Severe Asthma*. Frontiers in Allergy, 2022. **3**.
36. Saidani, A., et al., *L'éosinopénie est-elle un facteur de mauvais pronostic au cours d'une infection au COVID-19?* Revue des Maladies Respiratoires Actualités, 2022. **14**(1): p. 145.

37. Reusch, N., et al., *Neutrophils in COVID-19*. *Frontiers in immunology*, 2021. **12**: p. 652470.
38. Wang, J., et al., *Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19*. *Frontiers in immunology*, 2020. **11**: p. 2063.
39. Zhang, B., et al., *Immune phenotyping based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG level predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19*. *Frontiers in molecular biosciences*, 2020. **7**: p. 157.
40. Ordonez, C.L., et al., *Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: clinical and biologic significance*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2000. **161**(4): p. 1185-1190.
41. Margaritte-Jeannin, P., et al., *Identification of OCA2 as a novel locus for the co-morbidity of asthma-plus-eczema*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2022. **52**(1): p. 70-81.
42. Turner, S., *qqman: an R package for visualizing GWAS results using QQ and manhattan plots*. *Journal of Open Source Software*, 3(25), 731, , 2018.
43. Maldonado, L.L., A.M. Bertelli, and L. Kamenetzky, *Molecular features similarities between SARS-CoV-2, SARS, MERS and key human genes could favour the viral infections and trigger collateral effects*. *Scientific Reports*, 2021. **11**(1): p. 4108.
44. Ward, K.E., et al., *SARS-CoV-2 infection is associated with anti-desmoglein 2 autoantibody detection*. *Clinical and Experimental Immunology*, 2023. **213**(2): p. 243-251.
45. Global Initiative for Asthma, *2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2023.
46. Shiers, S., et al., *ACE2 and SCARF expression in human DRG nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects*. *Pain*, 2020. **161**(11): p. 2494.
47. Kummer, W., et al., *The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry*. *Neuroscience*, 1992. **49**(3): p. 715-737.
48. Springall, D.R., et al., *Retrograde tracing shows that CGRP-immunoreactive nerves of rat trachea and lung originate from vagal and dorsal root ganglia*. *Journal of the autonomic nervous system*, 1987. **20**(2): p. 155-166.
49. Tay, M.Z., et al., *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention*. *Nature Reviews Immunology*, 2020. **20**(6): p. 363-374.
50. Vaduganathan, M., et al., *Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **382**(17): p. 1653-1659.
51. Kang, J., et al., *Predicting treatable traits for long-acting bronchodilators in patients with stable COPD*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2017: p. 3557-3565.
52. Chambers, J.C., et al., *Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction*. *Nature genetics*, 2010. **42**(2): p. 149-152.
53. Bezzina, C.R., et al., *Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death*. *Nature genetics*, 2013. **45**(9): p. 1044-1049.
54. Bansal, A., et al., *Meta-analysis comparing outcomes in patients with and without cardiac injury and coronavirus disease 2019 (COVID 19)*. *The American Journal of Cardiology*, 2021. **141**: p. 140-146.
55. Li, J.-W., et al., *The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis*. *Progress in cardiovascular diseases*, 2020. **63**(4): p. 518-524.
56. Vasudeva, R., et al., *Prevalence of cardiovascular diseases in COVID-19 related mortality in the United States*. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2022.

57. Zimmermann, P., et al., *The arrhythmogenic face of COVID-19: Brugada ECG pattern in SARS-CoV-2 infection*. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2022. **9**(4): p. 96.
58. Burhan, E., et al., *Association between cardiovascular diseases and COVID-19 pneumonia outcome in Indonesia: a multi-center cohort study*. Frontiers in Medicine, 2023. **10**.
59. Mathai, S.K., et al., *Desmoplakin variants are associated with idiopathic pulmonary fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2016. **193**(10): p. 1151-1160.
60. Hobbs, B.D., et al., *Overlap of genetic risk between interstitial lung abnormalities and idiopathic pulmonary fibrosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2019. **200**(11): p. 1402-1413.
61. Stewart, I., et al., *Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2023. **207**(6): p. 693-703.
62. Liu, Y., J. Tang, and Y. Sun, *Impact of Interstitial Lung Abnormalities on Disease Expression and Outcomes in COPD or Emphysema: A Systematic Review*. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2023: p. 189-206.
63. Wang, Z., et al., *Elevated expression of IGFL1 indicates unfavorable prognosis in lung adenocarcinoma through promotion of cell proliferation and inhibition of apoptosis*. Polish Journal of Pathology, 2021. **72**(4): p. 283-295.
64. Saini, S., et al., *Genetics of obesity and its measures in India*. Journal of genetics, 2018. **97**(4): p. 1047-1071.
65. Tabassum, R., et al., *Evaluation of DOK5 as a susceptibility gene for type 2 diabetes and obesity in North Indian population*. BMC Medical Genetics, 2010. **11**(1): p. 1-7.
66. Escobedo-de la Peña, J., et al., *Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico*. Archives of medical research, 2021. **52**(4): p. 443-449.
67. Ghandikota, S., et al., *Consensus gene co-expression network analysis identifies novel genes associated with severity of fibrotic lung disease*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(10): p. 5447.
68. Morrison, C.B., et al., *SARS-CoV-2 infection of airway cells causes intense viral and cell shedding, two spreading mechanisms affected by IL-13*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2022. **119**(16): p. e2119680119.
69. López-Tiro, J.J., et al., *Asthma and COVID-19*. Revista alergía México, 2022. **69**: p. 15-23.
70. Wilson, S.J., et al., *Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study*. European Respiratory Journal, 2016. **48**(5): p. 1307-1319.
71. Bolund, A., et al., *Lung function discordance in monozygotic twins and associated differences in blood DNA methylation*. Clinical Epigenetics, 2017. **9**(1): p. 1-13.
72. Lee, S.M., J.Y. Park, and D.S. Kim, *Methylation of TMEFF2 gene in tissue and serum DNA from patients with non-small cell lung cancer*. Molecules and cells, 2012. **34**: p. 171-176.
73. Pairo-Castineira, E., et al., *GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19*. Nature, 2023: p. 1-15.
74. Bayati, A., et al., *SARS-CoV-2 infects cells after viral entry via clathrin-mediated endocytosis*. Journal of Biological Chemistry, 2021. **296**.
75. Legendre-Guillemin, V., et al., *HIP1 and HIP12 display differential binding to F-actin, AP2, and clathrin: Identification of a novel interaction with clathrin light chain*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(22): p. 19897-19904.

76. Metzler, M., et al., *HIP1 functions in clathrin-mediated endocytosis through binding to clathrin and adaptor protein 2*. Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(42): p. 39271-39276.
77. Ou, S.-H.I., et al., *Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and discovery of ALK I1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to alectinib*. Journal of Thoracic Oncology, 2014. **9**(12): p. 1821-1825.
78. Hong, M., et al., *HIP1-ALK, a novel fusion protein identified in lung adenocarcinoma*. Journal of Thoracic Oncology, 2014. **9**(3): p. 419-422.

DISCUSSION

Le principal objectif de cette étude était de réaliser une analyse GWAS à partir des données de la cohorte BQC19, une cohorte cas-témoin comportant du matériel biologique et des données provenant de patients infectés et de personnes non infectées par le SARS-CoV-2 au Québec. L'objectif principal était d'acquérir une compréhension approfondie des caractéristiques génétiques et cliniques liées à la forme sévère de la COVID-19, tout en évaluant l'influence de la comorbidité asthme sur la pathologie. Dans ce contexte, deux profils génétiques distincts ont été identifiés, propres aux individus atteints de la COVID-19 sévère et de ceux présentant de l'asthme et la forme sévère de la COVID-19. Les gènes *RPI* et *DSP*, qui ont été remis en évidence, sont liés à des complications sévères dans les infections virales, y compris la COVID-19. Par ailleurs, les gènes *TMEFF2* et *HIP1* ont été identifiés comme jouant un rôle dans l'accumulation d'éosinophiles sous-muqueux bronchique chez les patients asthmatiques et pourraient être impliqués dans l'endocytose du SARS-CoV-2. Ces découvertes permettent d'entrevoir des stratégies préventives et de prise en charge des personnes atteintes de la COVID-19 sévère, et ce tant pour les personnes asthmatiques que celles ne présentant pas d'asthme comme comorbidité.

Variables clés dans la COVID-19 sévère

Dans un premier temps, les résultats des analyses cliniques ont permis de valider les observations rapportées par d'autres travaux de recherche indiquant que l'âge avancé (Azarbaksh et al., 2021) et le sexe masculin (Jin et al., 2020; Sheikhi et al., 2021) sont des

facteurs associés à la forme sévère de la COVID-19. Notamment, le processus de vieillissement est associé à une immunosénescence, caractérisée par une diminution de la fonction et du nombre des lymphocytes B et T, des acteurs clés de la réponse immunitaire adaptative (Nikolich-Žugich, 2018). De plus, chez les personnes âgées, une production dérégulée de cytokines, notamment une surproduction de cytokines de type 2, peut entraîner une inflammation de bas niveau, exacerbant ainsi la réponse inflammatoire lors d'infections virales comme la COVID-19 (Chiappetta et al., 2020). Cette dérégulation de cytokines pourrait contribuer à une régulation inadéquate de la réplication virale, entraînant potentiellement une progression plus sévère de la maladie chez les patients âgés (Meftahi et al., 2020).

La relation entre le sexe masculin et la gravité de la COVID-19 peut être partiellement expliquée par des différences immunologiques entre les sexes. Les hommes tendent à être plus sévèrement affectés par la COVID-19, une situation qui pourrait être liée à la moindre abondance des cellules T CD8 chez les hommes par rapport aux femmes. Ces cellules sont cruciales pour cibler et éliminer les cellules infectées par des virus. De plus, des études ont montré que, en début d'infection, les hommes présentent des niveaux plus élevés de certaines cytokines, telles que l'IL-8 et l'IL-18, par rapport aux femmes (Takahashi et al., 2020). Les cytokines, considérées comme les hormones du système immunitaire, jouent un rôle vital dans la communication et la coordination de la réponse immunitaire contre les pathogènes (Koh et al., 2023). D'un autre côté, les femmes semblent avoir une susceptibilité moindre aux maladies virales en général, en raison de leurs réponses immunitaires innées plus robustes, de l'influence des hormones stéroïdes et de la présence de deux chromosomes X (Schurz et al., 2019). Bien qu'un des chromosomes X soit généralement inactif, cette configuration

chromosomique pourrait contribuer à une résistance accrue aux maladies virales chez les femmes (Conti & Younes, 2020). Il convient de noter que dans cette étude aucune différence significative n'a été observée entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les cas sévères et demeure aussi controversé dans la littérature (Jin et al., 2020; Nikpouraghdam et al., 2020).

En plus de l'âge avancé et du sexe masculin, une corrélation significative a été observée dans la présente étude entre un IMC élevé et la forme sévère de la COVID-19. Cette observation va dans le même sens que les résultats rapportés par les études antérieures concernant l'IMC et l'obésité, (Copin et al., 2020; Lavie et al., 2020; Nadolsky et al., 2020; Sanchis-Gomar et al., 2020). Par exemple, une méta-analyse menée par Huang et al. (Yi Huang et al., 2020), portant sur 45 650 participants issus de 30 études distinctes, a révélé une association significative entre l'augmentation de l'IMC et un risque accru de développer une forme sévère de la COVID-19. Les résultats de la présente étude, comme ceux retrouvés dans la littérature scientifique, soulignent l'importance d'inclure l'IMC dans les études visant la compréhension des liens biologiques entre ces deux conditions de santé, mais également dans la gestion de la COVID-19, de la prévention aux interventions, sur ces personnes plus vulnérables à développer la forme sévère.

La présente étude au sein de la cohorte de la BQC19 a également mis en évidence que la COVID-19 sévère est caractérisée par une neutrophilie et une lymphopénie. En effet, une corrélation négative significative a été observée entre ces deux paramètres. Ces observations confirment les conclusions antérieures suggérant que le rapport neutrophiles/lymphocytes peut servir d'indicateur d'inflammation et de prédicteur de l'aggravation de la COVID-19

(Xiaoming Li et al., 2020; Rose et al., 2022). En ce qui concerne l'éosinopénie, elle a été constatée chez les patients atteints de la COVID-19 dans la population québécoise, quelle que soit la gravité de leur état. Ces résultats sont différents de ceux retrouvés dans la littérature où les chercheurs ont établi un lien entre l'éosinopénie et la sévérité clinique accrue de la COVID-19 (Chen, Sang, et al., 2020; Du et al., 2020; Sun et al., 2020). Cette différence peut s'expliquer par le rôle pivot de l'éosinophile dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire, cruciale dans la pathogenèse de la COVID-19. Elle pourrait influencer les mécanismes de défense de l'organisme face à cette infection, indépendamment de la sévérité clinique observée (Tanni et al., 2020).

Par ailleurs, des taux élevés de CRP ont été relevés dans le cadre de cette étude, indiquant une réponse inflammatoire marquée corrélée à la sévérité de la maladie (Bao et al., 2020; Ghayda et al., 2020; Pormohammad et al., 2020; Z.-L. Zhang et al., 2020), ce qui peut diverger de certains travaux antérieurs (Rose et al., 2022). La CRP est un biomarqueur de l'inflammation systémique, et son augmentation dans les cas sévères de COVID-19 pourrait refléter une réponse inflammatoire aiguë, un aspect clé dans la progression de cette maladie (F. Liu et al., 2020).

De surcroît, cette étude a identifié des niveaux élevés de D-dimères chez les patients gravement atteints, ce qui est cohérent avec d'autres investigations révélant que les patients atteints de la COVID-19 présentaient à l'admission des niveaux de D-dimères à deux fois plus élevés que ceux observés chez les patients souffrant de pneumonie acquise en communauté (Y. Li et al., 2020; B. Yu et al., 2020). De plus, d'autres recherches ont établi une corrélation entre des niveaux plus élevés de D-dimères et un risque accru de mortalité au

sein d'une population de patients atteints de la COVID-19 (L. Zhang et al., 2020). Ces découvertes fournissent des informations précieuses pour l'identification de potentiels marqueurs du pronostic dans la prise en charge des cas sévères. La surveillance régulière des niveaux de D-dimères pourrait permettre une évaluation proactive du risque de complications graves, facilitant ainsi une intervention médicale précoce et ciblée.

Par ailleurs, les patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19 ont rapportés une utilisation plus répandue des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) que chez les patients atteints de formes légère à modérée de la COVID-19. Cette observation peut s'expliquer par le mécanisme d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, qui utilise le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Certaines études suggèrent que l'utilisation des IEC pourrait même augmenter l'expression de l'ACE2, potentiellement facilitant l'entrée du virus dans les cellules (Fang et al., 2020). La compréhension de cette relation entre les inhibiteurs de ACE2 et la sévérité de la COVID-19 revêt une importance cruciale pour la formulation de stratégies thérapeutiques efficaces et nécessite des investigations approfondies dans le domaine de la recherche médicale.

COVID-19 sévère et asthme : une analyse comparative

Afin d'éclaircir le potentiel lien entre la comorbidité asthmatique et la sévérité de la COVID-19 et en tenant compte des résultats divergents observés dans des études antérieures (Aveyard et al., 2021; Fong et al., 2021; Ren et al., 2022; Williamson et al., 2020), des analyses de données cliniques ont été faites en vue d'évaluer l'impact de cette comorbidité. Les observations cliniques de la présente étude suggèrent que l'asthme comme comorbidité

peut augmenter le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 chez les patients obèses, ce qui est en accord avec l'étude menée par L Shi et al., en 2023 (L. Shi et al., 2023). En effet, l'obésité a été établie comme un facteur de risque pour la forme sévère de la COVID-19 (Yi Huang et al., 2020; Nadolsky et al., 2020) et a également été associée à un mauvais contrôle de la symptomatologie relative à l'asthme (Lavoie et al., 2006). Ces observations suggèrent une corrélation potentielle entre ces facteurs, mettant en évidence l'importance de mettre en place des mesures préventives visant à contrer le surpoids et l'obésité dans la prise en charge des patients asthmatiques afin de réduire leur risque de présenter une COVID-19 sévère (Lavoie et al., 2006).

De plus, une baisse significative des niveaux de CRP a été constatée chez les patients asthmatiques atteints de COVID-19 sévère. Cette observation peut s'expliquer par plusieurs facteurs, tels que l'utilisation de corticostéroïdes, reconnus pour leur capacité à réduire les taux de CRP (Man & Sin, 2005), ou la présence d'un phénotype d'asthme éosinophilique (Leurs et al., 2018). Ces constats laissent supposer que l'asthme pourrait jouer un rôle protecteur contre l'inflammation initiale observée dans la phase sévère de la maladie à coronavirus. Parallèlement, une plus grande sensibilisation et adhésion aux mesures sanitaires, telles que le port du masque et la distanciation sociale, au sein de la population asthmatique pourrait également jouer un rôle protecteur contre l'exposition au virus. Il est donc essentiel de considérer ces aspects pour une compréhension complète des dynamiques entre l'asthme et la COVID-19, et de leur influence mutuelle sur la santé des patients (Brooks et al., 2020).

Études d'associations pangénomiques

Cette étude a également permis de mener une analyse d'association pangénomique pour identifier des variants génétiques associés à la forme sévère de la COVID-19. Dans un second temps, elle a permis d'évaluer parmi les cas sévères si un profil génétique était spécifique pour les individus étant aussi atteint d'asthme.

Ainsi, un premier GWAS a été réalisé entre les groupes de patients atteints de COVID-19 légère à modérée et ceux souffrant de la forme sévère. Un total de sept variants significatifs a été identifié. Le locus 3p22.2, spécifiquement la région du gène *SCN10A* a été associé à la forme sévère de la COVID-19. Au sein de ce locus, trois polymorphismes spécifiques, à savoir rs6599261, rs9815891 et rs62244113, ont été associés. *SCN10A* est le gène responsable de la synthèse du canal sodique voltage-dépendant NaV1.8. Comme en a témoigné l'étude menée par Shiers et al., le récepteur ACE2, qui agit comme porte d'entrée du virus SARS-CoV-2 dans la cellule hôte, est principalement exprimé dans les nocicepteurs neuronaux marqués par ce canal sodique (Shiers et al., 2020). Une implication plausible de cette expression de ACE2 réside dans la possibilité d'une infection des nocicepteurs par le biais des voies respiratoires. En conséquence, une augmentation de l'expression de ACE2 a été observée dans les ganglions rachidiens thoraciques, lesquels abritent les nocicepteurs responsables de l'innervation des poumons (Kummer et al., 1992; Springall et al., 1987). Cette découverte revêt une importance particulière étant donné que le tissu pulmonaire est ciblé par le virus SARS-CoV-2 et important dans la prolifération virale (Tay et al., 2020). De plus, des études récentes ont évoqué un lien entre le gène *SCN10A* et la MPOC, une autre maladie respiratoire chronique (Kang et al., 2017).

Le gène *SCN10A* est également associé à des maladies cardiovasculaires. Certains GWAS ont souligné l'impact des variations génétiques au sein de *SCN10A* sur la conduction cardiaque (Chambers et al., 2010), un facteur impliqué dans les cas de mort subite d'origine cardiaque (Bezzina et al., 2013). Cette caractéristique a été associée à une vulnérabilité accrue à la COVID-19 (Bansal et al., 2021; J.-W. Li et al., 2020; Vasudeva et al., 2022). Par ailleurs, des études préexistantes ont établi une corrélation entre les anomalies de la conduction cardiaque et les complications liées au virus SARS-CoV-2. La réponse inflammatoire systémique à la COVID-19, souvent qualifiée de "tempête de cytokines", peut avoir des conséquences négatives sur la fonction cardiaque et perturber la conduction cardiaque (Burhan et al., 2023; Zimmermann et al., 2022). Ainsi, la pertinence du gène *SCN10A* est confirmée à la fois dans le contexte des pathologies pulmonaires et cardiaques, lesquelles s'alignent avec les facteurs de risque reconnus des formes sévères de la COVID-19. Cependant, il est important de souligner que la présence de comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, devrait être considéré dans les analyses subséquentes puisqu'elle pourrait influencer les résultats obtenus entre *SCN10A* et la COVID-19.

Un autre polymorphisme a été identifié sur le locus 8q12.1, dans le gène *RPI*. Une étude récente a mis en lumière le gène *RPI* en tant que gène clé associé aux virus du SARS-CoV-2 et du MERS. Il est possible que ce gène facilite les infections virales et contribue à déclencher des complications graves de la maladie (Maldonado et al., 2021). Cependant, la contribution précise de ce gène à la physiopathologie de la COVID-19 demeure partiellement comprise, ce qui justifie des investigations ultérieures.

Le troisième polymorphisme associé à la COVID-19 sévère, rs4960330, est situé dans le gène *DSP* au sein du locus 6p24.3. D'une part, des études récentes ont mis en évidence une élévation des niveaux de la protéine desmoplakine, codée par *DSP*, dans les cas de COVID-19 aiguë (Ward et al., 2023). D'autre part, l'étude de Mathai et al. a identifié un total de 23 variants au sein du gène *DSP* associés à la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Deux d'entre eux, rs2076295 et rs2744371, ont été liés à une augmentation de l'expression de *DSP* dans l'épithélium respiratoire des poumons affectés par la FPI (Hobbs et al., 2019; Mathai et al., 2016). Il est à noter que des recherches récentes ont révélé qu'après la phase aiguë de la COVID-19, jusqu'à 11 % des patients développent une FPI (Stewart et al., 2023). De plus, il est important de souligner que rs2076295 a également été associé à des anomalies pulmonaires interstitielles (Hobbs et al., 2019), une condition fréquemment observée chez les patients atteints de MPOC (Liu et al., 2023). Ainsi, le lien entre ce gène et les maladies pulmonaires à composante inflammatoire suggère qu'il est un candidat intéressant pour des études fonctionnelles afin de mieux comprendre la biologie de la forme sévère de la COVID-19.

Le polymorphisme rs1019213 localisé au locus 19q13.32, à proximité du gène *IGFL1*, a également été associé à la COVID-19 sévère. Une augmentation de l'expression de ce gène a été associée à un pronostic défavorable dans le cas de l'adénocarcinome pulmonaire (Z. Wang et al., 2021). Cependant, le peu d'information relative à la relation entre la COVID-19 et le cancer du poumon justifie le besoin important d'étudier cet aspect.

Un dernier variant intergénique, rs4809972, localisé dans le locus 20q13.2 près du gène *DOK5*, a été associé à la COVID sévère dans la cohorte de la BQC19. Ce gène est associé à

l'obésité (Saini et al., 2018) et au diabète (Tabassum et al., 2010), deux comorbidités fréquemment identifiées comme facteurs de risque pour la COVID-19 dans de multiples recherches (Escobedo-de la Peña et al., 2021). De plus, une autre étude a suggéré que le gène *DOK5* était surexprimé dans les fibroblastes, participant ainsi au développement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (Ghandikota et al., 2022). Étant donnée la distance considérable (161,552 pb) qui sépare ce variant du gène le plus proche, il est judicieux d'examiner ces résultats avec circonspection.

Par la suite, un deuxième GWAS a été réalisé afin de comparer le profil génétique des individus présentant une forme sévère de la COVID-19 et de l'asthme avec ceux sans asthme. La corrélation entre la COVID-19 et l'asthme est l'objet d'un débat continu et leur relation semble dépendre des différents phénotypes de l'asthme. Par exemple, il semble que l'asthme allergique exerce un effet protecteur à travers la voie de l'IL-13 (Morrison et al., 2022), tandis que l'asthme sévère semble être associé à des manifestations graves de la COVID-19 par le biais de la voie du récepteur ACE2 (López-Tiro et al., 2022). Les études génomiques pourraient apporter des éclaircissements sur la nature biologique de ces relations. Dans la présente étude, deux régions génomiques comportant quatre variants génétiques ont été associées avec le phénotype combiné de la COVID-19 sévère et de l'asthme.

Premièrement, le polymorphisme rs74684048, localisé au sein du gène *TMEFF2* au locus 2q32.3, a été identifié comme associé à la COVID-19 sévère avec asthme. Dans une étude antérieure, le gène *TMEFF2* a été observé en corrélation avec la présence d'éosinophiles sous-muqueux dans des échantillons de brossages bronchiques obtenus auprès de patients souffrant d'asthme sévère (Wilson et al., 2016). Une étude d'association

épigénomique (EWAS) a mis en lumière une relation entre la méthylation de l'ADN au niveau de *TMEFF2* et la fonction pulmonaire (Bolund et al., 2017). De plus, des investigations complémentaires ont démontré que la méthylation du gène *TMEFF2* pourrait entraîner une réduction de son activité, ce qui jouerait un rôle dans le développement de tumeurs pulmonaires (Lee et al., 2012). Il convient de noter qu'aucune association directe n'a été établie entre le gène *TMEFF2* et la COVID-19. Cette première association entre le gène *TMFF2* et la COVID-19 sévère plus asthme, ajouter à cette brève revue de la littérature, justifie le développement d'études fonctionnelles ultérieures pour mieux comprendre son rôle dans la COVID-19 sévère.

Trois polymorphismes du gène *HIP1* (rs807875, rs807874, et rs62478485), localisés au locus 7q11.23, ont été associés au phénotype de COVID-19 sévère avec asthme. Ces résultats confirment ceux de Pairo et al. qui avait démontré une association entre ce gène et la forme sévère de la COVID-19 (Pairo-Castineira et al., 2023). En outre, l'une des hypothèses avancées suggère que le gène *HIP1* pourrait jouer un rôle dans le processus d'endocytose du SARS-CoV-2. Ce coronavirus pénètre dans les cellules hôtes par le biais de l'endocytose induite par la clathrine (Bayati et al., 2021), un mécanisme dans lequel le gène *HIP1* est impliqué (Legendre-Guillemain et al., 2002; Metzler et al., 2001). De surcroît, des travaux de recherche supplémentaires ont révélé une augmentation de l'expression de *HIP1* dans le contexte du cancer du poumon, avec une identification de ce gène comme un nouveau partenaire de fusion de la kinase du lymphome anaplastique (ALK) (Hong et al., 2014; Ou et al., 2014). Par conséquent, il est envisagé que le gène *HIP1* puisse être impliqué dans le contexte de la COVID-19, par son interaction avec la clathrine. Toutefois, aucune relation

claire n'a encore été démontrée permettant d'établir un lien entre le gène *HIP1* et l'asthme. Des investigations supplémentaires sont nécessaires.

La présente étude a donc permis de valider certaines associations entre des facteurs cliniques et génétiques et la forme sévère de la COVID-19 avec et sans asthme. Les résultats obtenus ouvrent assurément des perspectives pour approfondir davantage les connaissances sur la signature moléculaire associée à la sévérité de la COVID-19 et de cibler des biomarqueurs qui auront un potentiel de prévention et d'intervention (développement de protocoles de prévention et thérapeutique ciblés).

Cependant, cette étude comporte des limites qu'il convient de prendre en considération. Premièrement, la composition des participants de la BQC19 n'était pas destinée à représenter la démographie de la population québécoise. L'objectif primordial consistait à mobiliser rapidement et de manière efficace des volontaires pour contribuer à l'avancement de la recherche face à la crise sanitaire, tout en respectant scrupuleusement les principes éthiques et de transparence. Cette particularité pourrait avoir un impact sur la portée et l'applicabilité des conclusions tirées de l'étude. De plus, les résultats permettent de mettre en lumière l'importance d'utiliser des cohortes d'asthme où les individus ont un phénotypage précis, basé sur les critères définis par l'Initiative mondiale pour l'asthme en 2023, dans le but de mieux discriminer si certains sous-phénotype peuvent diminuer ou augmenter le risque de développer la forme sévère de la COVID-19. L'utilisation combinée des grandes cohortes pourraient permettre de répondre à cette question et de mieux comprendre les voies biologiques impliquées dans la COVID-19 en plus d'aider à cibler les personnes vulnérables à développer la forme sévère. De plus, une stratification des analyses en fonction des

différents variants du SARS-CoV-2 pourrait également permettre de mieux documenter les risques. Enfin, la taille réduite de l'échantillon de personnes atteintes d'asthme représente une contrainte importante. Des études ultérieures avec davantage de participants atteints d'asthme sont essentielles.

CONCLUSION

Cette étude a permis d'identifier des profils génétiques associés à la COVID-19 sévère, avec et sans la comorbidité de l'asthme. Plusieurs loci associés à la gravité de la COVID-19 ont été identifiés, parmi lesquels les gènes *RPI* et *DSP* se distinguent. Ces gènes, déjà reconnus dans des études précédentes pour leur lien avec la sévérité de la COVID-19, sont à nouveau mis en lumière, enrichissant ainsi la compréhension des facteurs génétiques influençant la réponse individuelle à cette infection. L'asthme, ayant été identifié comme une comorbidité ayant le potentiel de moduler l'expression de la sévérité de la COVID-19, a été considéré et a révélé des interactions génétiques potentielles. Ces interactions soulignent l'importance de considérer les antécédents d'asthme dans l'évaluation du risque et la gestion de la COVID-19. Cette étude suggère que les individus asthmatiques présentent une susceptibilité particulière à présenter la forme sévère de la COVID-19, possiblement liée aux mécanismes inflammatoires et immunitaires spécifique à l'asthme.

Des études fonctionnelles des mécanismes biologiques impliquant les gènes associés pourraient permettre une meilleure orientation du développement de stratégies de prévention et d'intervention menant à une meilleure prise en charge des personnes atteintes

BIBLIOGRAPHIE

- Alamdari, N. M., Afaghi, S., Rahimi, F. S., Tarki, F. E., Tavana, S., Zali, A., Fathi, M., Besharat, S., Bagheri, L., & Pourmotahari, F. (2020). Mortality risk factors among hospitalized COVID-19 patients in a major referral center in Iran. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 252(1), 73-84.
- Almoguera, B., Vazquez, L., Mentch, F., Connolly, J., Pacheco, J. A., Sundaresan, A. S., Peissig, P. L., Linneman, J. G., McCarty, C. A., & Crosslin, D. (2017). Identification of four novel loci in asthma in European American and African American populations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(4), 456-463.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0861oc>
- Alqahtani, J. S., Oyelade, T., Aldhahir, A. M., Alghamdi, S. M., Almeahmadi, M., Alqahtani, A. S., Quaderi, S., Mandal, S., & Hurst, J. R. (2020). Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(5), e0233147.
- Amraei, R., Yin, W., Napoleon, M. A., Suder, E. L., Berrigan, J., Zhao, Q., Olejnik, J., Chandler, K. B., Xia, C., & Feldman, J. (2021). CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2. *ACS Central Science*, 7(7), 1156-1165.
- Arons, M. M., Hatfield, K. M., Reddy, S. C., Kimball, A., James, A., Jacobs, J. R., Taylor, J., Spicer, K., Bardossy, A. C., & Oakley, L. P. (2020). Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *New England journal of medicine*, 382(22), 2081-2090.
- Aveyard, P., Gao, M., Lindson, N., Hartmann-Boyce, J., Watkinson, P., Young, D., Coupland, C. A., San Tan, P., Clift, A. K., & Harrison, D. (2021). Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The lancet Respiratory medicine*, 9(8), 909-923.
- Azarbakhsh, H., Jokari, K., Moftakhar, L., Ghogh, M. G., Karimyan, A., Salmanzadeh, S., Zeitoni, M. P., Khezri, R., & Valipour, A. (2021). Epidemiological characteristics of patients with COVID-19 in Southwest of Iran from February 19 to June 20, 2020. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 35, 116.
- Bansal, A., Kumar, A., Patel, D., Puri, R., Kalra, A., Kapadia, S. R., & Reed, G. W. (2021). Meta-analysis comparing outcomes in patients with and without cardiac injury and coronavirus

- disease 2019 (COVID 19). *The American Journal of Cardiology*, 141, 140-146.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.11.009>
- Bao, J., Li, C., Zhang, K., Kang, H., Chen, W., & Gu, B. (2020). Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica chimica acta*, 509, 180-194.
- Baranova, A., Cao, H., Chen, J., & Zhang, F. (2022a). Causal Association and Shared Genetics Between Asthma and COVID-19. *Frontiers in immunology*, 13.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.705379>
- Baranova, A., Cao, H., Chen, J., & Zhang, F. (2022b). Causal association and shared genetics between asthma and COVID-19. *Frontiers in immunology*, 13, 705379.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.705379>
- Bayati, A., Kumar, R., Francis, V., & McPherson, P. S. (2021). SARS-CoV-2 infects cells after viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, 296.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100306>
- Bezzina, C. R., Barc, J., Mizusawa, Y., Remme, C. A., Gourraud, J.-B., Simonet, F., Verkerk, A. O., Schwartz, P. J., Crotti, L., & Dagradi, F. (2013). Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nature genetics*, 45(9), 1044-1049.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ng.2712>
- Biobanque québécoise de la COVID-19. (2022). *BQC19, Design de l'étude.* ^ Le projet
<https://www.quebecovidbiobank.ca/design-de-l-etude>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W.-C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., & Sachs, D. (2020). Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036-1045. e1039.
- Bolund, A., Starnawska, A., Miller, M. R., Schlünssen, V., Backer, V., Børghlum, A. D., Christensen, K., Tan, Q., Christiansen, L., & Sigsgaard, T. (2017). Lung function discordance in monozygotic twins and associated differences in blood DNA methylation. *Clinical Epigenetics*, 9(1), 1-13.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13148-017-0427-2>
- Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The lancet*, 395(10227), 912-920.

- Brożek, J. L., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C. E., Bonini, S., Canonica, G. W., Casale, T. B., van Wijk, R. G., Ohta, K., Zuberbier, T., & Schünemann, H. J. (2010). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *126*(3), 466-476.
- Burhan, E., Mubarak, F., Adilah, S. A. S. U., Sari, C. Y. I., Ismail, E., Astuti, P., Hanifah, Y., Wiyarta, E., & Suryana, N. M. (2023). Association between cardiovascular diseases and COVID-19 pneumonia outcome in Indonesia: a multi-center cohort study. *Frontiers in Medicine*, *10*. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1190148>
- Carli, G., Cecchi, L., Stebbing, J., Parronchi, P., & Farsi, A. (2021). Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*, *76*(3), 866.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2020). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19).
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). *Science Brief: Immunity and how vaccines work*. 2021. <https://www.cdc.gov>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2023, 2023). *Clinical Care Considerations: Clinical considerations for care of children and adults with confirmed COVID-19*. 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
- Chambers, J. C., Zhao, J., Terracciano, C. M., Bezzina, C. R., Zhang, W., Kaba, R., Navaratnarajah, M., Lotlikar, A., Sehmi, J. S., & Kooner, M. K. (2010). Genetic variation in SCN10A influences cardiac conduction. *Nature genetics*, *42*(2), 149-152. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ng.516>
- Chang, H. S., Lee, T.-H., Jun, J. A., Baek, A. R., Park, J.-S., Koo, S.-M., Kim, Y.-K., Lee, H. S., & Park, C.-S. (2017). Neutrophilic inflammation in asthma: mechanisms and therapeutic considerations. *Expert review of respiratory medicine*, *11*(1), 29-40.
- Chapman, S. J., & Hill, A. V. (2012). Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nature Reviews Genetics*, *13*(3), 175-188.
- Chen, R., Liang, W., Jiang, M., Guan, W., Zhan, C., Wang, T., Tang, C., Sang, L., Liu, J., & Ni, Z. (2020). Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*, *158*(1), 97-105. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>

- Chen, R., Sang, L., Jiang, M., Yang, Z., Jia, N., Fu, W., Xie, J., Guan, W., Liang, W., & Ni, Z. (2020). Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(1), 89-100.
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., Li, J., Yao, Y., Ge, S., & Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, *97*(5), 829-838.
- Chiappetta, S., Sharma, A. M., Bottino, V., & Stier, C. (2020). COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *International journal of obesity*, *44*(8), 1790-1792.
- Choi, H. G., Wee, J. H., Kim, S. Y., Kim, J. H., Kim, H. I., Park, J. Y., Park, S., Hwang, Y. I., Jang, S. H., & Jung, K. S. (2021). Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. *Allergy*, *76*(3), 921.
- Choi, U. Y., Kang, J.-S., Hwang, Y. S., & Kim, Y.-J. (2015). Oligoadenylate synthase-like (OASL) proteins: dual functions and associations with diseases. *Experimental & molecular medicine*, *47*(3), e144-e144.
- Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*, *34*(2), 339-343.
- Copin, M.-C., Parmentier, E., Duburcq, T., Poissy, J., & Mathieu, D. (2020). Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive care medicine*, *46*, 1124-1126.
- Corcoran, T. E., Huber, A. S., Hill, S. L., Locke, L. W., Weber, L., Muthukrishnan, A., Heidrich, E. M., Wenzel, S., & Myerburg, M. M. (2021). Mucociliary clearance differs in mild asthma by levels of type 2 inflammation. *Chest*, *160*(5), 1604-1613.
- Corne, J. M., Marshall, C., Smith, S., Schreiber, J., Sanderson, G., Holgate, S. T., & Johnston, S. L. (2002). Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, *359*(9309), 831-834.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, *17*(3), 181-192.
- Dahalan, N. H., Din, S. A. T., & Mohamad, S. M. B. (2020). Association of ABO blood groups with allergic diseases: a scoping review. *BMJ open*, *10*(2), e029559.

- Desmeules, P. (2020). SARS-CoV-2: Origine et Structure Générale du Virus.
- Dhar, M. S., Marwal, R., Vs, R., Ponnusamy, K., Jolly, B., Bhojar, R. C., Sardana, V., Naushin, S., Rophina, M., & Mellan, T. A. (2021). Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. *Science*, 374(6570), 995-999.
- Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., & Carson, G. (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *bmj*, 369. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
- Dong, B., Zhou, Q., Zhao, J., Zhou, A., Harty, R. N., Bose, S., Banerjee, A., Slee, R., Guenther, J., & Williams, B. R. (2004). Phospholipid scramblase 1 potentiates the antiviral activity of interferon. *Journal of virology*, 78(17), 8983-8993.
- Du, Y., Tu, L., Zhu, P., Mu, M., Wang, R., Yang, P., Wang, X., Hu, C., Ping, R., & Hu, P. (2020). Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 201(11), 1372-1379.
- Ehre, C., Worthington, E. N., Liesman, R. M., Grubb, B. R., Barbier, D., O'Neal, W. K., Sallenave, J.-M., Pickles, R. J., & Boucher, R. C. (2012). Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(41), 16528-16533.
- Ellulu, M. S., Patimah, I., Khaza'ai, H., Rahmat, A., & Abed, Y. (2017). Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science*, 13(4), 851-863.
- Escobedo-de la Peña, J., Rascón-Pacheco, R. A., de Jesús Ascencio-Montiel, I., González-Figueroa, E., Fernández-Gárate, J. E., Medina-Gómez, O. S., Borja-Bustamante, P., Santillán-Oropeza, J. A., & Borja-Aburto, V. H. (2021). Hypertension, diabetes and obesity, major risk factors for death in patients with COVID-19 in Mexico. *Archives of medical research*, 52(4), 443-449. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.12.002>
- Fang, L., Karakiulakis, G., & Roth, M. (2020). Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The lancet respiratory medicine*, 8(4), e21.
- Ferastraoaru, D., Hudes, G., Jerschow, E., Jariwala, S., Karagic, M., de Vos, G., Rosenstreich, D., & Ramesh, M. (2021). Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(3), 1152-1162. e1153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.045>

- Fong, W. C. G., Borca, F., Phan, H., Moyses, H. E., Dennison, P., Kurukulaaratchy, R. J., & Haitchi, H. M. (2021). Asthma did not increase in-hospital COVID-19-related mortality in a tertiary UK Hospital. *Clinical and Experimental Allergy*, 51(7), 939.
- Gaspar-Marques, J., van Zeller, M., Carreiro-Martins, P., & Loureiro, C. C. (2022). Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review. *Pulmonology*, 28(1), 34-43.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001>
- Ghandikota, S., Sharma, M., Ediga, H. H., Madala, S. K., & Jegga, A. G. (2022). Consensus gene co-expression network analysis identifies novel genes associated with severity of fibrotic lung disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5447.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390%2Fijms23105447>
- Ghayda, R. A., Lee, J., Lee, J. Y., Kim, D. K., Lee, K. H., Hong, S. H., Han, Y. J., Kim, J. S., Yang, J. W., & Kronbichler, A. (2020). Correlations of clinical and laboratory characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, 17(14), 5026.
- Global Burden of Disease Study. (2023). *GBD Results Tool*. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- Gouvernement du Québec. (2023). *Vaccination contre la COVID-19. ^ Fonctionnement des vaccins*
- Gräf, T., Bello, G., Venas, T. M. M., Pereira, E. C., Paixão, A. C. D., Appolinario, L. R., Lopes, R. S., Mendonça, A. C. D. F., da Rocha, A. S. B., & Motta, F. C. (2021). Identification of a novel SARS-CoV-2 P. 1 sub-lineage in Brazil provides new insights about the mechanisms of emergence of variants of concern. *Virus evolution*, 7(2), veab091.
- Group, S. C.-G. (2020). Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *New England Journal of Medicine*, 383(16), 1522-1534.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1056/nejmoa2020283>
- Guan, W.-j., Liang, W.-h., Zhao, Y., Liang, H.-r., Chen, Z.-s., Li, Y.-m., Liu, X.-q., Chen, R.-c., Tang, C.-l., & Wang, T. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5).
- Halpin, D. M., Faner, R., Sibila, O., Badia, J. R., & Agustí, A. (2020). Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 436-438.
- Han, Y., Jia, Q., Jahani, P. S., Hurrell, B. P., Pan, C., Huang, P., Gukasyan, J., Woodward, N. C., Eskin, E., & Gilliland, F. D. (2020). Genome-wide analysis highlights contribution of immune

- system pathways to the genetic architecture of asthma. *Nature communications*, 11(1), 1776. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41467-020-15649-3>
- Hickey, M. J., Held, K. S., Baum, E., Gao, J.-L., Murphy, P. M., & Lane, T. E. (2007). CCR1 deficiency increases susceptibility to fatal coronavirus infection of the central nervous system. *Viral immunology*, 20(4), 599-608.
- Hill, V., Du Plessis, L., Peacock, T. P., Aggarwal, D., Colquhoun, R., Carabelli, A. M., Ellaby, N., Gallagher, E., Groves, N., & Jackson, B. (2022). The origins and molecular evolution of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in the UK. *Virus Evolution*, 8(2), veac080.
- Hobbs, B. D., Putman, R. K., Araki, T., Nishino, M., Gudmundsson, G., Gudnason, V., Eiriksdottir, G., Zilhao Nogueira, N. R., Dupuis, J., & Xu, H. (2019). Overlap of genetic risk between interstitial lung abnormalities and idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(11), 1402-1413. <https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0511oc>
- Holgate, S. T., Wenzel, S., Postma, D. S., Weiss, S. T., Renz, H., & Sly, P. D. (2015). Asthma (primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 1(1).
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., Spitters, C., Ericson, K., Wilkerson, S., & Tural, A. (2020). First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England journal of medicine*, 382(10), 929-936.
- Holtzman, M. J., Byers, D. E., Benoit, L. A., Battaile, J. T., You, Y., Agapov, E., Park, C., Grayson, M. H., Kim, E. Y., & Patel, A. C. (2009). Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Advances in immunology*, 102, 245-276.
- Hong, M., Kim, R. N., Song, J.-Y., Choi, S.-J., Oh, E., Lira, M. E., Mao, M., Takeuchi, K., Han, J., & Kim, J. (2014). HIP1-ALK, a novel fusion protein identified in lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 9(3), 419-422. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000061>
- Hu, J., Li, C., Wang, S., Li, T., & Zhang, H. (2021). Genetic variants are identified to increase risk of COVID-19 related mortality from UK Biobank data. *Human genomics*, 15, 1-10.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
- Huang, Y., Lu, Y., Huang, Y.-M., Wang, M., Ling, W., Sui, Y., & Zhao, H.-L. (2020). Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 113, 154378.

- Huang, Y., Yang, C., Xu, X.-f., Xu, W., & Liu, S.-w. (2020). Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), 1141-1149.
- Hughes-Visentin, A., & Paul, A. B. M. (2020). Asthma and COVID-19: what do we know now. *Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory and Pulmonary Medicine*, 14, 1179548420966242. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1179548420966242>
- Institut national de santé publique du Québec. (2021). *COVID-19 : Fiche épidémiologique et clinique*. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-resume.pdf>
- Institut national de santé publique du Québec. (2022). *Portrait des décès liés à la COVID-19 au Québec - En date du 12 mars 2022* <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/epidemiologie/portrait-deces-12mars-2022>
- Institut national de santé publique du Québec. (2023). *Ligne du temps COVID-19 au Québec. 2023*. <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/ligne-du-temps>
- Jin, J.-M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X.-F., Han, D.-M., Liu, S., & Yang, J.-K. (2020). Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*, 152.
- Kang, J., Kim, K. T., Lee, J.-H., Kim, E. K., Kim, T.-H., Yoo, K. H., Lee, J. S., Kim, W. J., Kim, J. H., & Oh, Y.-M. (2017). Predicting treatable traits for long-acting bronchodilators in patients with stable COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 3557-3565. <https://doi.org/https://doi.org/10.2147/copd.s151909>
- Karam, B. S., Morris, R. S., Bramante, C. T., Puskarich, M., Zolfaghari, E. J., Lotfi-Emran, S., Ingraham, N. E., Charles, A., Odde, D. J., & Tignanelli, C. J. (2021). mTOR inhibition in COVID-19: A commentary and review of efficacy in RNA viruses. *Journal of medical virology*, 93(4), 1843-1846.
- Koh, C.-H., Lee, S., Kwak, M., Kim, B.-S., & Chung, Y. (2023). CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Experimental & Molecular Medicine*, 1-13.
- Konings, F., Perkins, M. D., Kuhn, J. H., Pallen, M. J., Alm, E. J., Archer, B. N., Barakat, A., Bedford, T., Bhiman, J. N., & Caly, L. (2021). SARS-CoV-2 Variants of Interest and Concern naming scheme conducive for global discourse. *Nature microbiology*, 6(7), 821-823.

- Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K., Stuckey, A., Odhams, C. A., Walker, S., Russell, C. D., Malinauskas, T., Wu, Y., & Millar, J. (2022). Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*, *607*(7917), 97-103.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>
- Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & therapeutics*, *128*(1), 119-128.
- Kummer, W., Fischer, A., Kurkowski, R., & Heym, C. (1992). The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry. *Neuroscience*, *49*(3), 715-737.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90239-x](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90239-x)
- Lavie, C. J., Sanchis-Gomar, F., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). COVID-19 and obesity: links and risks. *Expert review of endocrinology & metabolism*, *15*(4), 215-216.
- Lavoie, K. L., Bacon, S. L., Labrecque, M., Cartier, A., & Ditto, B. (2006). Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respiratory medicine*, *100*(4), 648-657.
- Lee, S. M., Park, J. Y., & Kim, D. S. (2012). Methylation of TMEFF2 gene in tissue and serum DNA from patients with non-small cell lung cancer. *Molecules and cells*, *34*, 171-176.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10059-012-0083-5>
- Legendre-Guillemin, V., Metzler, M., Charbonneau, M., Gan, L., Chopra, V., Philie, J., Hayden, M. R., & McPherson, P. S. (2002). HIP1 and HIP12 display differential binding to F-actin, AP2, and clathrin: Identification of a novel interaction with clathrin light chain. *Journal of Biological Chemistry*, *277*(22), 19897-19904.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.m112310200>
- Leung, N. H. (2021). Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(8), 528-545.
- Leurs, A., Chenivesse, C., Lopez, B., Gibier, J., Clément, G., Groh, M., Staumont, D., Launay, D., Hachulla, E., & Kahn, J. (2018). La CRP, un bio marqueur diagnostique pour différencier le syndrome hyperéosinophilique de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite. *La Revue de Médecine Interne*, *39*, A26-A27.
- Li, J.-W., Han, T.-W., Woodward, M., Anderson, C. S., Zhou, H., Chen, Y.-D., & Neal, B. (2020). The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, *63*(4), 518-524.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.008>

- Li, X., Liu, C., Mao, Z., Xiao, M., Wang, L., Qi, S., & Zhou, F. (2020). Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, *24*(1), 1-10.
- Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., & Yang, Z. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(1), 110-118.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
- Li, Y., Zhao, K., Wei, H., Chen, W., Wang, W., Jia, L., Liu, Q., Zhang, J., Shan, T., & Peng, Z. (2020). Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *British journal of haematology*, *190*(1), e24.
- Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., Song, X., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*, *127*, 104370.
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., & Song, R. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, *18*(1), 1-12.
- Liu, Y., Tang, J., & Sun, Y. (2023). Impact of Interstitial Lung Abnormalities on Disease Expression and Outcomes in COPD or Emphysema: A Systematic Review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 189-206.
<https://doi.org/https://doi.org/10.2147/COPD.S392349>
- López-Tiro, J. J., Contreras-Contreras, E. A., Cruz-Arellanes, N. N., Camargo-Pirrón, M. A., Cabrera-Buendía, E. O., Ramírez-Pérez, G. I., & Vega-Acevedo, G. (2022). Asthma and COVID-19. *Revista alergía México*, *69*, 15-23.
<https://doi.org/https://doi.org/10.29262/ram.v69isupl1.1009>
- Maldonado, L. L., Bertelli, A. M., & Kamenetzky, L. (2021). Molecular features similarities between SARS-CoV-2, SARS, MERS and key human genes could favour the viral infections and trigger collateral effects. *Scientific Reports*, *11*(1), 4108.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41598-021-83595-1>
- Man, S. P., & Sin, D. D. (2005). Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *2*(1), 78-82.
- Markov, P. V., Ghafari, M., Beer, M., Lythgoe, K., Simmonds, P., Stilianakis, N. I., & Katzourakis, A. (2023). The evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, *21*(6), 361-379.

- Mateos González, M., Sierra Gonzalo, E., Casado Lopez, I., Arnalich Fernandez, F., Beato Perez, J. L., Monge Monge, D., Vargas Nunez, J. A., Garcia Fenoll, R., Suarez Fernandez, C., & Freire Castro, S. J. (2021). The prognostic value of eosinophil recovery in COVID-19: a multicentre, retrospective cohort study on patients hospitalised in Spanish hospitals. *Journal of clinical medicine*, *10*(2), 305.
- Mathai, S. K., Pedersen, B. S., Smith, K., Russell, P., Schwarz, M. I., Brown, K. K., Steele, M. P., Loyd, J. E., Crapo, J. D., & Silverman, E. K. (2016). Desmoplakin variants are associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *193*(10), 1151-1160. <https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.201509-1863oc>
- Meena, J., Yadav, J., Saini, L., Yadav, A., & Kumar, J. (2020). Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Indian pediatrics*, *57*, 820-826.
- Meftahi, G. H., Jangravi, Z., Sahraei, H., & Bahari, Z. (2020). The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of “inflammation-aging”. *Inflammation Research*, *69*, 825-839.
- Merli, M., Perricone, G., Lauterio, A., Prosperi, M., Travi, G., Roselli, E., Petrò, L., De Carlis, L., Belli, L., & Puoti, M. (2020). Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transplantation*, *26*(11), 1543-1544.
- Metzler, M., Legendre-Guillemin, V., Gan, L., Chopra, V., Kwok, A., McPherson, P. S., & Hayden, M. R. (2001). HIP1 functions in clathrin-mediated endocytosis through binding to clathrin and adaptor protein 2. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(42), 39271-39276. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.c100401200>
- Moore, J. B., & June, C. H. (2020). Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, *368*(6490), 473-474.
- Morrison, C. B., Edwards, C. E., Shaffer, K. M., Araba, K. C., Wykoff, J. A., Williams, D. R., Asakura, T., Dang, H., Morton, L. C., & Gilmore, R. C. (2022). SARS-CoV-2 infection of airway cells causes intense viral and cell shedding, two spreading mechanisms affected by IL-13. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *119*(16), e2119680119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1073/pnas.2119680119>
- Muniz-Diaz, E., Llopis, J., Parra, R., Roig, I., Ferrer, G., Grifols, J., Millan, A., Ene, G., Ramiro, L., & Maglio, L. (2021). Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfusion*, *19*(1), 54.

- Muscogiuri, G., Bettini, S., Boschetti, M., Barrea, L., Savastano, S., Colao, A., Obesity Programs of nutrition, E., Research, & group, A. (2022). Low-grade inflammation, CoVID-19, and obesity: clinical aspect and molecular insights in childhood and adulthood. *International Journal of Obesity*, *46*(7), 1254-1261.
- Nadolsky, K. Z., Hurley, D. L., & Garvey, W. T. (2020). Covid-19 & obesity: beyond Bmi. *Endocrine Practice*, *26*(8), 923-925.
- Nikolich-Zugich, J. (2018). The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system. *Nature immunology*, *19*(1), 10-19.
- Nikpouraghdam, M., Farahani, A. J., Alishiri, G., Heydari, S., Ebrahimnia, M., Samadinia, H., Sepandi, M., Jafari, N. J., Izadi, M., & Qazvini, A. (2020). Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study. *Journal of Clinical Virology*, *127*, 104378.
- Nunnari, G., Sanfilippo, C., Castrogiovanni, P., Imbesi, R., Volti, G. L., Barbagallo, I., Musumeci, G., & Di Rosa, M. (2020). Network perturbation analysis in human bronchial epithelial cells following SARS-CoV2 infection. *Experimental cell research*, *395*(2), 112204.
- Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of internal medicine*, *173*(5), 362-367.
- Ordonez, C. L., Shaughnessy, T. E., Matthay, M. A., & Fahy, J. V. (2000). Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: clinical and biologic significance. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *161*(4), 1185-1190.
- Ou, S.-H. I., Klempner, S. J., Greenbowe, J. R., Azada, M., Schrock, A. B., Ali, S. M., Ross, J. S., Stephens, P. J., & Miller, V. A. (2014). Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and discovery of ALK I1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to alectinib. *Journal of Thoracic Oncology*, *9*(12), 1821-1825.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1097/jto.0000000000000368>
- Pairo-Castineira, E., Clohisey, S., Klaric, L., Bretherick, A. D., Rawlik, K., Pasko, D., Walker, S., Parkinson, N., Fourman, M. H., & Russell, C. D. (2021). Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*, *591*(7848), 92-98.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y>
- Pairo-Castineira, E., Rawlik, K., Bretherick, A. D., Qi, T., Wu, Y., Nassiri, I., McConkey, G. A., Zechner, M., Klaric, L., & Griffiths, F. (2023). GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19. *Nature*, 1-15.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-023-06034-3>

- Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate medical journal*, 97(1147), 312-320.
- Pillai, R. A., & Calhoun, W. J. (2014). Introduction to asthma and phenotyping. *Heterogeneity in Asthma*, 5-15.
- Pormohammad, A., Ghorbani, S., Baradaran, B., Khatami, A., Turner, R. J., Mansournia, M. A., Kyriacou, D. N., Idrovo, J.-P., & Bahr, N. C. (2020). Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microbial pathogenesis*, 147, 104390.
- Prasad, K., Khatoon, F., Rashid, S., Ali, N., AlAsmari, A. F., Ahmed, M. Z., Alqahtani, A. S., Alqahtani, M. S., & Kumar, V. (2020). Targeting hub genes and pathways of innate immune response in COVID-19: a network biology perspective. *International journal of biological macromolecules*, 163, 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.228>
- Ramakrishnan, R. K., Al Heialy, S., & Hamid, Q. (2021). Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 320(5), L880-L891.
- Rambaut, A., Holmes, E. C., O'Toole, Á., Hill, V., McCrone, J. T., Ruis, C., du Plessis, L., & Pybus, O. G. (2020). A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature microbiology*, 5(11), 1403-1407.
- Reizis, B. (2019). Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function. *Immunity*, 50(1), 37-50.
- Ren, J., Pang, W., Luo, Y., Cheng, D., Qiu, K., Rao, Y., Zheng, Y., Dong, Y., Peng, J., & Hu, Y. (2022). Impact of allergic rhinitis and asthma on COVID-19 infection, hospitalization, and mortality. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 10(1), 124-133.
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., & Cohen, S. L. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*, 323(20), 2052-2059. <https://doi.org/https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Roca, E., Ventura, L., Zattra, C. M., & Lombardi, C. (2021). EOSINOPENIA: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker? *QJM: An International Journal of Medicine*, 114(1), 68-69.

- Rose, J., Suter, F., Furrer, E., Sendoel, A., Stüssi-Helbling, M., & Huber, L. C. (2022). Neutrophile-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Identifies Patients with Coronavirus Infectious Disease 2019 (COVID-19) at High Risk for Deterioration and Mortality—A Retrospective, Monocentric Cohort Study. *Diagnostics*, *12*(5), 1109.
- Saini, S., Walia, G. K., Sachdeva, M. P., & Gupta, V. (2018). Genetics of obesity and its measures in India. *Journal of genetics*, *97*(4), 1047-1071.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12041-018-0987-8>
- Sanchis-Gomar, F., Lavie, C. J., Mehra, M. R., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). *Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide*. Mayo Clinic Proceedings. Elsevier.
- Sattar, N., McInnes, I. B., & McMurray, J. J. (2020). Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation*, *142*(1), 4-6.
- Satterfield, T. F., & Pallanck, L. J. (2006). Ataxin-2 and its Drosophila homolog, ATX2, physically assemble with polyribosomes. *Human molecular genetics*, *15*(16), 2523-2532.
- Schurz, H., Salie, M., Tromp, G., Hoal, E., Kinnear, C., & Moller, M. (2019). *The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility*. *Hum Genom* *13* (1): 2.
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, *184*(4), 861-880.
- Sheikhi, F., Mirkazehi Rigi, Z., Azarkish, F., Kalkali, S., Seid Abadi, M., & Mirbaloochzehi, A. (2021). Clinical and demographic characteristics of patients with COVID-19 in Iranshahr Hospitals, southeastern Iran in 2020. *Journal of Marine Medicine*, *3*(1), 46-52.
- Shi, L., Wang, Y., Han, X., Wang, Y., Xu, J., & Yang, H. (2023). Comorbid asthma decreased the risk for COVID-19 mortality in the United Kingdom: Evidence based on a meta-analysis. *International Immunopharmacology*, *120*, 110365.
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., & Zhao, Q. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, *5*(7), 802-810.
- Shiers, S., Ray, P. R., Wangzhou, A., Sankaranarayanan, I., Tatsui, C. E., Rhines, L. D., Li, Y., Uhelski, M. L., Dougherty, P. M., & Price, T. J. (2020). ACE2 and SCARF expression in human DRG nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. *Pain*, *161*(11), 2494.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002051>

- Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., Raverdy, V., Noulette, J., Duhamel, A., Labreuche, J., Mathieu, D., Pattou, F., & Jourdain, M. (2020). High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, *28*(7), 1195-1199.
- Springall, D. R., Cadieux, A., Oliveira, H., Su, H., Royston, D., & Polak, J. M. (1987). Retrograde tracing shows that CGRP-immunoreactive nerves of rat trachea and lung originate from vagal and dorsal root ganglia. *Journal of the autonomic nervous system*, *20*(2), 155-166.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1838\(87\)90113-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-1838(87)90113-5)
- Stewart, I., Jacob, J., George, P. M., Molyneaux, P. L., Porter, J. C., Allen, R. J., Aslani, S., Baillie, J. K., Barratt, S. L., & Beirne, P. (2023). Residual Lung Abnormalities after COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID-19 Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *207*(6), 693-703.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0564oc>
- Sun, S., Cai, X., Wang, H., He, G., Lin, Y., Lu, B., Chen, C., Pan, Y., & Hu, X. (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica chimica acta*, *507*, 174-180.
- Sur, S., Crotty, T. B., Kephart, G. M., Hyma, B. A., Colby, T. V., Reed, C. E., Hunt, L. W., & Gleich, G. J. (1993). Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *American Review of Respiratory Disease*, *148*(3), 713-719.
- Tabassum, R., Mahajan, A., Chauhan, G., Dwivedi, O. P., Ghosh, S., Tandon, N., & Bharadwaj, D. (2010). Evaluation of DOK5 as a susceptibility gene for type 2 diabetes and obesity in North Indian population. *BMC Medical Genetics*, *11*(1), 1-7.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-35>
- Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., Silva, J., Mao, T., Oh, J. E., & Tokuyama, M. (2020). Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, *588*(7837), 315-320.
- Tanni, F., Akker, E., Zaman, M. M., Figueroa, N., Tharian, B., & Hupart, K. H. (2020). Eosinopenia and COVID-19. *Journal of Osteopathic Medicine*, *120*(8), 504-508.
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Rénia, L., MacAry, P. A., & Ng, L. F. (2020). The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, *20*(6), 363-374.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

- Tegally, H., Moir, M., Everatt, J., Giovanetti, M., Scheepers, C., Wilkinson, E., Subramoney, K., Makatini, Z., Moyo, S., & Amoako, D. G. (2022). Emergence of SARS-CoV-2 omicron lineages BA. 4 and BA. 5 in South Africa. *Nature medicine*, *28*(9), 1785-1790.
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M., Iranzadeh, A., Fonseca, V., Giandhari, J., Doolabh, D., Pillay, S., San, E. J., & Msomi, N. (2021). Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*, *592*(7854), 438-443.
- Thépaut, M., Luczkowiak, J., Vivès, C., Labiod, N., Bally, I., Lasala, F., Grimoire, Y., Fenel, D., Sattin, S., & Thielens, N. (2021). DC/L-SIGN recognition of spike glycoprotein promotes SARS-CoV-2 trans-infection and can be inhibited by a glycomimetic antagonist. *PLoS pathogens*, *17*(5), e1009576.
- Tremblay, K., Rousseau, S., Zawati, M. n. H., Auld, D., Chassé, M., Coderre, D., Falcone, E. L., Gauthier, N., Grandvaux, N., & Gros-Louis, F. (2021). The Biobanque québécoise de la COVID-19 (BQC19)—A cohort to prospectively study the clinical and biological determinants of COVID-19 clinical trajectories. *PLoS one*, *16*(5), e0245031.
- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., Levantovsky, R., Malle, L., Moreira, A., & Park, M. D. (2020). Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*, *52*(6), 910-941.
- van de Loo, S., Eich, F., Nonis, D., Auburger, G., & Nowock, J. (2009). Ataxin-2 associates with rough endoplasmic reticulum. *Experimental neurology*, *215*(1), 110-118.
- Vanderheiden, A., Thomas, J., Soung, A. L., Davis-Gardner, M. E., Floyd, K., Jin, F., Cowan, D. A., Pellegrini, K., Creanga, A., & Pegu, A. (2021). CCR2 signaling restricts SARS-CoV-2 infection. *MBio*, *12*(6), e02749-02721.
- Vasudeva, R., Challa, A., Al Rifai, M., Polana, T., Duran, B., Vindhya, M., & Lewis, E. F. (2022). Prevalence of cardiovascular diseases in COVID-19 related mortality in the United States. *Progress in Cardiovascular Diseases*.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.09.002>
- Volz, E., Hill, V., McCrone, J. T., Price, A., Jorgensen, D., O'Toole, Á., Southgate, J., Johnson, R., Jackson, B., & Nascimento, F. F. (2021). Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell*, *184*(1), 64-75. e11.
- Vuille-dit-Bille, R. N., Camargo, S. M., Emmenegger, L., Sasse, T., Kummer, E., Jando, J., Hamie, Q. M., Meier, C. F., Hunziker, S., & Forras-Kaufmann, Z. (2015). Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino acids*, *47*, 693-705.

- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, *181*(2), 281-292. e286.
- Wang, J. Y., Pawankar, R., Tsai, H. J., Wu, L. S. H., & Kuo, W. S. (2021). COVID-19 and asthma, the good or the bad? *Allergy*, *76*(2), 565.
- Wang, Z., Liang, X., Wang, X., & Yu, Q. (2021). Elevated expression of IGFL1 indicates unfavorable prognosis in lung adenocarcinoma through promotion of cell proliferation and inhibition of apoptosis. *Polish Journal of Pathology*, *72*(4), 283-295. <https://doi.org/https://doi.org/10.5114/pjp.2021.114174>
- Ward, K. E., Steadman, L., Karim, A. R., Reynolds, G. M., Pugh, M., Chua, W., Faustini, S. E., Veenith, T., Thwaites, R. S., & Openshaw, P. J. (2023). SARS-CoV-2 infection is associated with anti-desmoglein 2 autoantibody detection. *Clinical and Experimental Immunology*, *213*(2), 243-251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/cei/uxad046>
- Wein, A. N., McMaster, S. R., Takamura, S., Dunbar, P. R., Cartwright, E. K., Hayward, S. L., McManus, D. T., Shimaoka, T., Ueha, S., & Tsukui, T. (2019). CXCR6 regulates localization of tissue-resident memory CD8 T cells to the airways. *Journal of Experimental Medicine*, *216*(12), 2748-2762.
- Wenzel, S. E. (2012). Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*, *18*(5), 716-725.
- Wibmer, C. K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Oosthuysen, B., Lambson, B. E., De Oliveira, T., Vermeulen, M., & Van der Berg, K. (2021). SARS-CoV-2 501Y. V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature medicine*, *27*(4), 622-625.
- Williamson, E. J., Walker, A. J., Bhaskaran, K., Bacon, S., Bates, C., Morton, C. E., Curtis, H. J., Mehrkar, A., Evans, D., & Inglesby, P. (2020). Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*, *584*(7821), 430-436.
- Wilson, S. J., Ward, J. A., Sousa, A. R., Corfield, J., Bansal, A. T., De Meulder, B., Lefaudeux, D., Auffray, C., Loza, M. J., & Baribaud, F. (2016). Severe asthma exists despite suppressed tissue inflammation: findings of the U-BIOPRED study. *European Respiratory Journal*, *48*(5), 1307-1319. <https://doi.org/https://doi.org/10.1183/13993003.01129-2016>
- World Health Organization. (2020a). Coronavirus disease (COVID-19): weekly epidemiological update, 31 August 2020.

- World Health Organization. (2020b). *Immune responses to COVID-19*. <https://www.who.int>
- World Health Organization. (2023a). *Asthma*. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- World Health Organization. (2023b, 2023). *Clinical management of COVID-19: Living guideline, 13 January 2023*. 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>
- World Health Organization. (2023c). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. 2023. <https://covid19.who.int/>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, *323*(13), 1239-1242.
- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., & Zhou, Q. (2020). Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, *367*(6485), 1444-1448.
- Yu, B., Li, X., Chen, J., Ouyang, M., Zhang, H., Zhao, X., Tang, L., Luo, Q., Xu, M., & Yang, L. (2020). Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, *50*, 548-557.
- Yu, Y., Wang, J., Khaled, W., Burke, S., Li, P., Chen, X., Yang, W., Jenkins, N. A., Copeland, N. G., & Zhang, S. (2012). Bcl11a is essential for lymphoid development and negatively regulates p53. *Journal of Experimental Medicine*, *209*(13), 2467-2483.
- Zeberg, H., & Pääbo, S. (2020). The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*, *587*(7835), 610-612. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3>
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, *18*(6), 1324-1329.
- Zhang, X., Tan, Y., Ling, Y., Lu, G., Liu, F., Yi, Z., Jia, X., Wu, M., Shi, B., & Xu, S. (2020). Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*, *583*(7816), 437-440.
- Zhang, Y., Jing, Y., Qiao, J., Luan, B., Wang, X., Wang, L., & Song, Z. (2017). Activation of the mTOR signaling pathway is required for asthma onset. *Scientific reports*, *7*(1), 4532.

- Zhang, Z.-L., Hou, Y.-L., Li, D.-T., & Li, F.-Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *80*(6), 441-447.
- Zhao, J., Yang, Y., Huang, H., Li, D., Gu, D., Lu, X., Zhang, Z., Liu, L., Liu, T., & Liu, Y. (2021). Relationship between the ABO blood group and the coronavirus disease 2019 (COVID-19) susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(2), 328-331.
- Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, *17*(5), 533-535.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., & Gu, X. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, *395*(10229), 1054-1062.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., & Lu, R. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*, *382*(8), 727-733.
- Zhu, Z., Hasegawa, K., Ma, B., Fujiogi, M., Camargo, C. A., & Liang, L. (2020). Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *146*(2), 327-329. e324.
- Zietz, M., Zucker, J., & Tatonetti, N. P. (2020). Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nature communications*, *11*(1), 5761.
- Zimmermann, P., Aberer, F., Braun, M., Sourij, H., & Moser, O. (2022). The arrhythmogenic face of COVID-19: Brugada ECG pattern in SARS-CoV-2 infection. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, *9*(4), 96. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/jcdd9040096>

CERTIFICATION ÉTHIQUE

Ce mémoire a fait l'objet d'une certification éthique. Le numéro du certificat est : 2021-026,2022-388 (Identification d'un profil génétique et microbien de risque pour la COVID-19).