

## Quels sont les facteurs de risques de développer une forme grave du COVID-19 ?

Publié le 4 mai 2020.

Collectif « Diffusons la science, pas le virus » : <http://diffusonslascience.fr/>

Equipe « Décryptage des informations » :

Brice Barbat, Corentin Baussier, Amandine Desorme, Yohann Duverger, Marie-Camille Pizay, Béatrice Py

Directeurs de publication : Târn Mignot & Yann Vacher

**A retenir :** Dans la très grande majorité des cas l'infection par le SARS-CoV-2 ne provoque pas de formes sévères nécessitant une hospitalisation. Les patients qui développent une atteinte sévère présentent généralement des facteurs de risques qui sont détaillés ci-dessous. L'analyse statistique des patients COVID-19 peut également révéler des facteurs qui pourraient être bénéfiques pour lutter contre le SARS-CoV-2. Une meilleure connaissance des facteurs aggravant et bénéfiques pourraient permettre d'améliorer notre compréhension des mécanismes par lesquels le virus cause cette maladie, et de mieux protéger les personnes à risque.

Si la majorité des patients (80%) guérissent spontanément du COVID-19, d'autres développent des formes sévères de la maladie qui nécessitent une hospitalisation.

### Les facteurs de risques

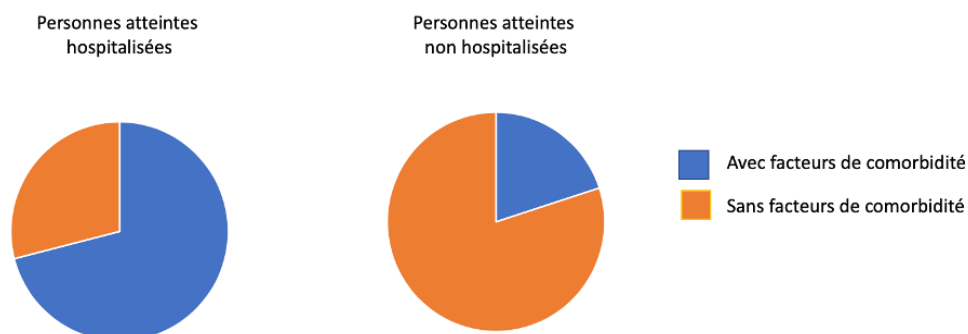
#### 1) L'âge

Une analyse par tranche d'âge des personnes hospitalisées montre que le pourcentage d'hospitalisation augmente avec l'âge

(<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>; Tableau 1).

#### 2) Les facteurs de comorbidité

Dans 3/4 des cas, les patients hospitalisés, tous âges confondus, sont touchés par des comorbidités, c'est-à-dire qu'ils souffrent d'autres troubles qui les rendent plus fragiles face au COVID-19 (**Figure 1**). Seulement 20% des patients ne nécessitant pas d'hospitalisation présentent des facteurs de comorbidité (**Figure 1**).



**Figure 1 : Répartition des personnes présentant des facteurs de comorbidité chez les patients atteints du COVID-19 nécessitant ou non une hospitalisation (Données TESSY)**

Parmi les principaux facteurs de risque, on compte les maladies cardiovasculaires (comme l'hypertension), les maladies respiratoires chroniques, le diabète, le cancer et l'obésité (Tableau 1).

**Tableau 1 : Analyse des pathologies présentées par les patients atteints de COVID-19, publiée par le « European Center for Disease Prevention and Control »**

Données du TESSy (The European Surveillance System) au 22 avril 2020

Pathologies	Distribution (%)			
	Cas non-hospitalisés	Cas hospitalisés		
		modérés	sévères	fatals
Aucune	79	34,3	24,9	7,3
Maladies cardiaques (sauf hypertension)	5,1	13,5	21,7	19,4
Maladies respiratoires chroniques (sauf asthme)	4,7	12,6	10,5	16,5
Diabète	3,8	13,4	17,4	14,8
Troubles neuromusculaires	2	4,4	2	10,6
Cancer	0,8	4,1	3,7	4,5
Maladies rénales	1,1	5,9	6,5	9,5
HIV	0,9	1,8	2,6	1,5
Asthme	0,8	2,5	2,9	3,5
Maladies hépatiques	0,4	0,9	1	0,8
Maladies sanguines	0,3	0,5	0,2	0
Hypertension	0,1	5,9	6,4	11,6
Maladies endocriniennes (sauf diabète)	0,1	0	0,1	0
Fumeurs	0	0	0,1	0,1
Maladies Rhumatologique	0	0	0,1	0
Obésité	0	0	0,1	0
Age médian en année (Intervalle interquartile)	46 (33-58)	67 (53-78)	63 (52-72)	82 (75-88)
Total des cas	20360	20160	1578	5378

**Le diabète** est souvent associé à un âge avancé et à d'autres facteurs de comorbidité. Il peut provoquer une baisse des défenses immunitaires et un état pro-inflammatoire, favorisant les formes graves du COVID-19.

L'association observée entre sévérité et HTA (**Hyper Tension Artérielle**) s'explique en majeure partie par le fait que la prévalence de l'HTA augmente avec l'âge, et que l'âge est le principal facteur de mortalité dans l'infection par le COVID-19. Ainsi, il convient de ne pas arrêter ou modifier les traitements anti-hypertenseurs sans en référer à son médecin.

La **surcharge pondérale** est souvent liée à d'autres facteurs de comorbidité, comme des troubles cardiovasculaires ou le diabète. Elle fragilise le système immunitaire et peut conduire à une mauvaise ventilation des poumons. De plus, les cellules adipeuses pourraient constituer un réservoir du virus et augmenter la durée de contagiosité.

### Les facteurs de "protection" ?

Outre la mise en évidence de certains facteurs de risque pour l'infection au SARS-CoV-2, l'étude poussée de cohortes, c'est à dire des caractéristiques de chacun des patients atteints du COVID-19, permet aussi de soulever des potentiels effets "protecteurs".

#### 1. Les hormones

D'une manière générale le **ratio hommes/femmes** des patients du COVID-19 en situation critique est de 2,7. Cette disparité a été aussi observée lors des infections avec le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV. Il a été montré qu'un traitement à base d'œstrogènes, dans les expérimentations animales, réduit les réactions inflammatoires et diminue la charge virale. La piste de molécules dérivées d'œstrogènes - qui auraient des capacités de régulation positive similaires à celle des œstrogènes endogènes sans toutefois exercer d'effets indésirables - est envisagée comme traitement du COVID-19. Cependant la situation pourrait se révéler plus complexe et rappelons qu'à ce jour, on ne sait pas si la surreprésentation des hommes par rapport aux femmes reflète réellement un effet biologique ou des effets sociaux voire comportementaux.

#### 2. Les groupes sanguins

Lors de l'épidémie causée par le SARS-CoV-1, il a été suggéré que le groupe sanguin influencerait sur la susceptibilité à la maladie. De ce fait, un groupe de chercheurs chinois s'est demandé s'il y avait un lien entre le groupe sanguin d'un individu et sa susceptibilité à être infecté par le SARS-CoV-2.

Pour répondre à cette question, la proportion de chaque groupe sanguin a été déterminée chez 2173 patients testés positifs au COVID-19, provenant de 3 hôpitaux répartis dans deux villes Chinoises : Shenzhen et Wuhan. Cette proportion a ensuite été comparée à la proportion des groupes sanguins obtenue chez des personnes non-infectées dans ces mêmes villes.

Chez les **personnes non-infectées**, l'étude montre que les pourcentages de distribution des groupes sanguins sont de :

Pour Wuhan : A = 32 % / B = 25 % / AB = 9 % / O = 34 %

Pour Shenzhen : A = 29 % / B = 25 % / AB = 7 % / O = 39 %

Alors que chez des **personnes atteintes du COVID-19**, ils sont de :

Pour Wuhan : A = 38 % / B = 26 % / AB = 10 % / O = 25 %

Pour Shenzhen : A = 29 % / B = 29 % / AB = 14 % / O = 28 %

L'analyse statistique effectuée sur l'ensemble de ces valeurs permet de montrer que la proportion des personnes du groupe O parmi les patients est significativement plus faible que la proportion de

personnes du groupe O dans la population générale. Il semblerait que cela soit l'inverse pour le groupe A.

Ces résultats suggèrent que les personnes du groupe O seraient moins sensibles à une infection par le SARS-CoV-2, alors que celles du groupe A y seraient plus susceptibles.

Cependant, cette étude est basée sur un nombre de patients insuffisant pour conclure quant à l'effet du groupe sanguin dans l'infection au SARS-CoV-2. De plus, cette publication est encore en cours de relecture.

Les auteurs émettent cependant une hypothèse pour expliquer l'effet potentiellement "protecteur" de certains groupes sanguins. Dans une précédente étude, il a été montré que les anticorps anti-A, présents chez les individus de groupes O et B, inhibent la fixation du SARS-CoV-1 sur son récepteur ACE2. Ainsi, dans le cas du SARS-CoV-2, on peut émettre l'hypothèse que l'effet "protecteur" des groupes sanguins O et B soit conditionné par la présence de ces anticorps anti-A dans le sang.

### 3. La nicotine

De nombreuses études chinoises ont souligné la faible proportion de fumeurs chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19 (entre 1.4 et 12.5%). Cependant, ces études n'ont pas pris en compte le fait que la proportion de fumeurs varie en fonction de l'âge et le sexe des individus. De plus, la proportion de fumeurs en Chine, qui s'élève à 50% des hommes n'est pas extrapolable à tous les pays du monde, comme l'indique les données de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la prévalence mondiale du tabagisme (pourcentage de fumeurs dans la population globale) segmenté par pays (Olds et Kabbani, 2020).

Une étude française plus poussée sur l'impact du tabac, menée par Miyara *et al.*, a montré que sur 480 malades du COVID-19, 5% sont fumeurs, alors que la proportion de fumeurs en France est de 25%. Selon cette étude, parmi les patients hospitalisés, l'âge médian est de 65 ans et 4,4% sont des fumeurs. Parmi les patients en ambulatoire, l'âge médian est de 44 ans et 5,3% de fumeurs. Cependant, il est à souligner que cette étude ne prend pas en compte les patients en soins intensifs, ni ceux qui ne sont pas hospitalisés. Il existe aussi 2 biais potentiels dans cette étude : d'une part le groupe de patients est originaire d'Ile-de-France où le nombre de fumeurs est moins élevé que dans la population générale, et d'autre part le groupe compte de nombreux soignants qui ont tendance à moins fumer.

Les récepteurs ACE2 sont-ils la seule voie d'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules ?

Il est admis à ce jour que le principal récepteur du SARS-CoV-2 est le récepteur ACE2 ("angiotensin converting enzyme 2", voir la capsule **Thème 2-Episode 3**). Cependant, les troubles neurologiques, l'agueusie et l'anosmie observés chez certains patients poussent l'équipe du Pr. Changeux à penser que le virus SARS-CoV-2 pourrait se propager à partir de la muqueuse olfactive, puis des neurones du tronc cérébral. Pour cela, le virus pourrait entrer via les **récepteurs nicotiques à l'Acétylcholine (nAChR)**.

Ces récepteurs sont impliqués dans la jonction neuro-musculaire. Ils sont activés suite à la fixation d'un neuromédiateur : l'**Acétylcholine**. Néanmoins, la **nicotine** (dite molécule agoniste) peut aussi les activer, d'où le nom de "récepteurs nicotiques" qui leur ont été attribués lors de leur découverte.

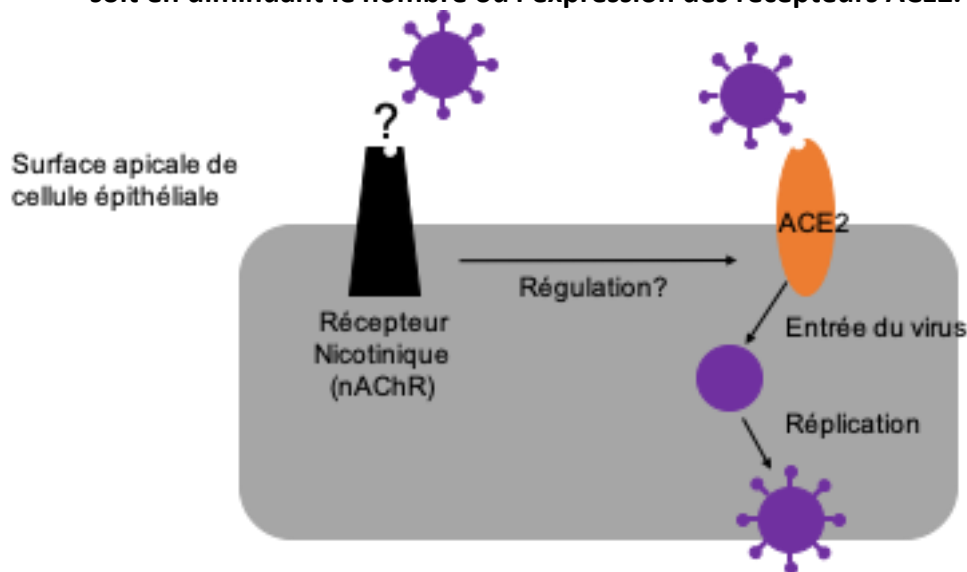
Il a été montré que les nAChR sont présents chez de nombreuses cellules possédant les récepteurs ACE2, par exemple dans l'épithélium des poumons, le cerveau, les vaisseaux sanguins, les reins (Kabbani, 2020). On les retrouve aussi dans les cellules immunitaires telles que les macrophages. Une dérégulation de ces récepteurs sur les macrophages entraîne une production massive de cytokines (dit "orage cytokinique") et donc un emballement de la réponse inflammatoire.

## >Quel est le lien entre le SARS-CoV-2, les nAChR et la nicotine ?

Dans leur revue, Akes *et al.* ont souligné que, dans le cas de maladies respiratoires et cardiovasculaires, la nicotine et sa fixation sur son récepteur nAChR diminue l'expression et/ou l'activité des récepteurs ACE2. D'autre part, l'équipe du Pr. Changeux montre que le virus SARS-CoV-2 pourrait, de par sa structure, se fixer sur les nAChR.

Bien que ceci n'ait pas encore été démontré dans le cas d'infections virales, la nicotine pourrait diminuer le risque de contraction des formes sévères du COVID-19 (Figure 2) :

- soit en modulant/empêchant la fixation du virus sur les nAChR (effet compétitif)
- soit en diminuant le nombre ou l'expression des récepteurs ACE2.



**Figure 2: Modèle schématique du lien potentiel entre les récepteurs nicotiques, les récepteurs ACE2 et l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules épithéliales.**

En tant que frein au développement de la maladie, la nicotine pourrait expliquer la sous-représentation des fumeurs parmi les patients testés positifs au COVID-19.

Selon ces hypothèses, la nicotine permettrait également d'amoindrir l'emballement de la réponse inflammatoire ou "orage cytokinique", rencontré chez les patients présentant une forme sévère du COVID-19. L'étude de Miraya *et al.* (2020), menée sur les patients reçus aux hôpitaux de Paris, suggère même que le sevrage nicotinique chez des fumeurs hospitalisés pourrait être responsable de l'aggravation du COVID-19. En effet, la nicotine augmenterait le nombre de nAChR. Ainsi, les fumeurs possèderaient un plus grand nombre de nAChR que les non-fumeurs, et le sevrage nicotinique impliquerait que ces récepteurs se trouvent sous forme libre (non complexés à la nicotine). Ainsi, le virus aurait à sa disposition un plus grand nombre de récepteurs pour entrer dans les cellules.

Néanmoins, d'autres études semblent contredire les potentiels effets "protecteurs" de la nicotine. En effet, Olds et Kabbani (2020) soulignent, dans leur article publié dans *Molecular Pharmacology*, que l'exposition à la nicotine à travers différentes pratiques du tabagisme (cigarettes, cigarettes électroniques ou vapoteuses) augmenterait le nombre de récepteurs

nAChR mais aussi le nombre de récepteurs ACE2, et plus particulièrement sur les cellules neuronales. La nicotine pourrait donc aggraver l'infection au SARS-CoV-2 en offrant au virus plus de récepteurs pour entrer dans les cellules. Ces hypothèses suggèrent aussi que les fumeurs atteints du COVID-19 auraient un risque plus important d'avoir des complications neurologiques. Le tabagisme est également connu pour causer des dommages aux poumons par l'activation de cytokines inflammatoires, la mort de cellules pulmonaires, et un effet négatif sur les cellules immunitaires.

Enfin, une étude menée sur la population New-Yorkaise (Richardson, 2020) ne semble pas montrer de différences entre la proportion de fumeurs atteints du COVID-19 et la proportion de fumeurs dans la population générale (environ 15%).

Vous l'aurez compris, **d'autres études sont nécessaires** afin d'élucider le lien qui existe entre la nicotine, les récepteurs nicotinniques et les récepteurs ACE2, et encore plus particulièrement lors de l'infection au SARS-CoV-2. Certains chercheurs conseillent que les futures études devraient inclure une analyse post-mortem des cerveaux de fumeurs vs non-fumeurs.

### >Quelle est la prochaine étape ?

L'équipe du Pr. Changeux propose la nicotine comme traitement possible contre le coronavirus, dans un contexte contrôlé.

Un essai clinique va être mené au cours duquel des patches de nicotine seront administrés aux personnels soignants en traitement préventif, et à des patients atteints du COVID-19.

Néanmoins il ne faut pas oublier que la nicotine est une drogue, responsable de la dépendance au tabac. De plus, les cigarettes contiennent un mélange de composants chimiques dangereux pour la santé. Le tabac cause près de 75.000 morts par an en France, représentant ainsi la première cause de décès évitables.

Enfin, certaines études soulignent que les risques d'aggravations semblent très importants pour un individu fumeur qui contracte le COVID-19. En effet, le tabac provoquerait des complications respiratoires reconnus comme facteurs de risque de développer des formes sévères du COVID-19.

### Sources

-<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-ninth-update-23-april-2020.pdf>

-Suba Z. Prevention and therapy of COVID-19 via exogenous estrogen treatment for both male and female patients. *J Pharm Pharm Sci* (2020) 23(1):75-85.

-Lettre d'information #5 COVID-19. CHU de Montpellier (2020).

-MacDaragh Ryan P, Caplice NM. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* (2020) DOI: 10.1002/oby.22843.

-Zhao J *et al.* Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 susceptibility. *medRxiv Preprint*. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>.

-Richard D, Giraud N, Soubaya T, Chevalet P, Pradere F. *Biologie Licence*, Dunod. ISBN. 978-2-10-053449-4 (2010).

-Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. *Preprint V1 Qeios* (2020) <https://doi.org/10.32388/FXGQSB>.

-[https://www.academie-sciences.fr/pdf/communique/2020\\_04\\_21\\_CP\\_nAchR.pdf](https://www.academie-sciences.fr/pdf/communique/2020_04_21_CP_nAchR.pdf)

-Akes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (2018) DOI: 10.1152/ajpregu.00099.2018.

-Makoto Miyara *et al.* Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Preprint V3 Qeios* (2020) <https://doi.org/10.32388/WPP19W.3>.

-Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. *Preprint V13 Qeios* (2020) <https://doi.org/10.32388/Z69O8A.13>.

-Olds J and Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J.* (2020) sous presse DOI: 10.1111/febs.15303.

-Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology* (2020) 97 (5) :351-353. 10.1124/molpharm.120.000014.