



Mise au point

GENETIQUE ET COVID-19

COVID-19 AND GENETIC

Amal TAZZIT<sup>1</sup>, Hind DEHBI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire de pathologie cellulaire et moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université HASSAN II, Maroc.

<sup>2</sup>Laboratoire de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc.

Reçu le 05 mai 2020 ; accepté le 10 mai 2020

Contact : Amal TAZZIT. Email : [amal\\_tazzite@yahoo.fr](mailto:amal_tazzite@yahoo.fr)

RESUME:

Le coronavirus disease 19 (COVID-19) est une nouvelle maladie infectieuse causée par un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) qui s'est rapidement propagé dans plusieurs pays du monde. La forte variabilité de la réponse et de la sensibilité des individus et des populations à l'infection laissent penser que le facteur génétique pourrait jouer un rôle important dans la susceptibilité ou la résistance au COVID-19. Plusieurs gènes suspects ont été décrits et ont fait l'objet de quelques études notamment les gènes ACE2 et TMPRSS2 impliqués dans l'entrée du virus dans la cellule humaine, les gènes HLA jouant un rôle essentiel dans la réponse immunitaire et les gènes du système ABO. Toutefois, le caractère préliminaire de ces études et la taille insuffisante des échantillons impliquent la nécessité d'entreprendre des études plus larges incluant des informations complètes pour confirmer ou infirmer l'implication de ces gènes dans la vulnérabilité à l'infection par le SARS-CoV-2.

ABSTRACT:

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is a new infectious disease caused by a new coronavirus (SARS-CoV-2) that has spread rapidly throughout the world. The wide variation among individuals regarding response to infection and disease severity might have a genetic basis. Several genes have been identified and suspected to explain host resistance or susceptibility. Most notably, ACE2 and TMPRSS2 genes involved in virus entry into the human cells, HLA genes that play a key role in the immune response and the ABO blood group system. Given the preliminary nature of these data, further large studies involving different ethnic groups are needed in order to confirm the implication of these genes in the COVID-19 susceptibility.

**Mots-clés:** COVID-19; SARS-CoV-2; susceptibilité; gènes

**Key-words:** COVID-19; SARS-CoV-2; susceptibility; genes.

En Décembre 2019, une nouvelle pathologie infectieuse est apparue dans la ville de Wuhan en Chine. Il s'agissait d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SARS) causé par un virus de la famille des coronavirus nommé SARS-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La maladie s'est rapidement propagée atteignant des proportions épidémiques et a été détectée plus tard dans plusieurs pays du monde, ce qui a poussé l'OMS à déclarer officiellement le coronavirus disease 19 (COVID-19), une pandémie mondiale. À la date du 1<sup>er</sup> Mai 2020, plus de 3 millions de cas dont 224.172 morts ont été enregistrés dans plus de 180 pays [1]. En l'absence de thérapie spécifique curative, plusieurs essais cliniques sont en cours pour tester l'efficacité de certaines molécules et vaccins contre la pandémie. Par ailleurs, les signes cliniques de l'infection par SARS-CoV-2 sont très variables entre les individus et les populations allant des formes asymptomatiques jusqu'aux formes sévères voire mortelles [2-5]. Les données actuelles montrent que la sévérité et la mortalité par COVID-19 augmentent avec les comorbidités et l'âge [6-8]. En effet, la distribution des cas en fonction des classes d'âge révèle que les sujets âgés sont les plus touchés alors que les enfants de moins de 10 ans ainsi que les adolescents de 10 à 19 ans représentent seulement 1% des cas [2-4]. Néanmoins, certaines formes sévères ou mortelles de la maladie ont été décrites chez des patients jeunes ou sans comorbidités. D'autre part, plusieurs rapports épidémiologiques chinois ont noté des différences de prévalence et de sévérité de la maladie COVID-19 entre les deux sexes [2, 6, 9-11]. En Italie également, 60% des cas enregistrés étaient de sexe masculin avec un ratio homme/femme de 1.75 en termes de mortalité [12]. Ceci amène à s'interroger sur l'implication du facteur génétique dans la susceptibilité au COVID-19.

L'institut de médecine moléculaire de l'Université d'Helsinki en Finlande a lancé un grand projet de recherche « COVID-19 Host Genetics Initiative » qui a pour objectif de partager et d'analyser les données de l'analyse des ADN des patients COVID-19 afin d'identifier les déterminants génétiques de la susceptibilité et de la sévérité de cette pathologie. Actuellement, une centaine d'études ont été répertoriées à l'échelle mondiale avec le soutien des grandes Biobanques qui ont

accepté de mettre à la disposition de la communauté scientifique les données ADN dont elles disposent. D'autres initiatives d'envergure ont également été mises en place comme la Biobanque de COVID-19 au Québec. Dans ce contexte, cet article vise à présenter brièvement les éventuels déterminants génétiques qui pourraient expliquer la variabilité et la vulnérabilité au COVID-19.

Le séquençage du SARS-CoV-2 a révélé 79,5% d'homologie de séquence avec le SARS-CoV responsable de l'épidémie de 2003, il utilise aussi la protéine de surface cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) en tant que récepteur pour entrer dans les cellules humaines [13]. En effet, plusieurs études ont confirmé la relation entre l'ACE2 humain et l'infection par le coronavirus. L'analyse de la structure cristalline du domaine de liaison de la protéine de pointe S du virus SARS-CoV-2 aux récepteurs cellulaires (RBD) montre la présence de résidus essentiels pour sa liaison avec l'ACE2 similaires à ceux du SARS-CoV [14]. Par conséquent, la protéine virale S du SARS-CoV-2 se lie via sa sous-unité S1 au domaine N-terminale de l'ACE2 portant l'activité peptidase situé à la surface des cellules cibles. La protéine S est clivée par la suite au niveau des sites S1/S2 et S2' par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) ce qui déclenche une cascade d'événements conduisant à la fusion entre les membranes virales et cellulaires et donc l'entrée du virus du SARS dans les cellules hôtes et la libération de son ARN dans le cytoplasme par fusion directe ou par endocytose [15]. Ainsi, les variations génétiques des gènes codant pour le récepteur ACE2 et la protéase TMPRSS2 pourraient contribuer à la sensibilité et/ou à la résistance à l'infection virale.

Le gène ACE2 est situé sur le chromosome X (Xp22.2) [16]. Son transcrit comprend 19 exons et code pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, une métallo-carboxypeptidase transmembranaire de 805 acides aminés, présente à la surface des cellules épithéliales alvéolaires, des cellules épithéliales de la muqueuse buccale, des cardiomyocytes, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, des reins, et d'autres organes [17,18]. Connue essentiellement pour son rôle dans le système rénine-angiotensine, elle convertit l'angiotensine I

(un décapeptide résultant du clivage de l'angiotensinogène par la rénine) en angiotensine 1-9 et l'angiotensine II (un octapeptide issu du clivage de l'angiotensine I par l'ACE1) en angiotensine 1-7 [19-21].

Les études antérieures portant sur l'ACE2 avaient permis l'identification de résidus d'acides aminés essentiels pour assurer sa liaison au virus SARS-CoV à savoir K31, Y41, K68, Y83, K353, D355, R357 et M383. Des substitutions au niveau de ses sites inhiberaient la liaison au SARS-CoV [22]. Récemment, l'alignement et la comparaison de la séquence protéique ACE2 chez l'homme, le hibou, la chauve-souris fer à cheval de Chine (Rhinolophidae), le porc et la souris a révélé la présence de 11 résidus communs entre les quatre premières espèces dont trois (T20, Y83, K353) sont localisés au niveau du domaine de sa liaison avec la protéine virale S du SARS-CoV-2 [23]. Ces résidus sont absents au niveau de la séquence protéique des récepteurs ACE2 de la souris qui se lie moins efficacement au virus [13,24]. Ces données suggèrent l'importance de ses neuf acides aminés dans l'infection [23]. En concordance avec ces résultats, l'analyse du potentiel électrostatique de surface de la protéine ACE2 a montré que la substitution de la région où se trouve les résidus Y41 et K353 dans l'ACE2 humaine par des séquences d'origine souris ou grenouille entraîne un passage de la forme neutre à la forme basique [25]. De même pour la région comprenant l'acide aminé K31 lorsqu'elle est remplacée par celle de la chauve-souris ou de la grenouille. Les auteurs de ce travail soulignent aussi l'importance du résidu N90 dans la liaison de l'ACE2 avec le SARS-CoV-2 [25]. Toutefois, la comparaison des variants se situant dans les régions codantes ou modifiant le niveau d'expression du gène ACE2 dans différentes populations a indiqué l'absence de mutations au niveau des résidus K31, Y41, 82-84, et 353-357 qui confèreraient une résistance au coronavirus [26]. Par contre, les chercheurs ont observé une différence au niveau des fréquences alléliques des 12 variants associés à une expression élevée de l'ACE2 dans les tissus entre les populations européennes et asiatiques. En effet, les fréquences alléliques de ces variants étaient élevées chez les populations de l'Asie de l'Est et très faibles chez les populations européennes [26]. Cela pourrait expliquer éventuellement les différences de

réponse au COVID-19 entre ces populations. A l'opposé, la modélisation des mutants de l'ACE2 dans une large cohorte incluant 290 000 échantillons issus de populations différentes a montré que les variants S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P et H378R pourraient augmenter la susceptibilité à la maladie. A l'inverse, les porteurs des mutations K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L et D509Y semblent être protégés contre la maladie [27]. De même, une autre étude qui visait à explorer la liaison entre la protéine de pointe S des SARS-CoV-2 et les protéines codées par 17 variants alléliques du gène ACE2 a montré par modélisation moléculaire que seuls les variants S19P et E329G présentaient une faible affinité de liaison caractérisée par l'absence de résidus essentiels à la formation du complexe ce qui suggère leur probable implication dans la résistance au SRAS-CoV-2 [28].

Dans le système rénine-angiotensine on retrouve également l'enzyme clé ACE1 responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II et l'angiotensine (1-9) en angiotensine (1-7). Le gène ACE1 humain, composé de 26 exons et 25 introns, est situé sur le chromosome 17 en position 17q23. Il est caractérisé par le polymorphisme insertion (I) et délétion (D) (I/D) d'une séquence Alu de 287 pb dans l'intron 16 [29]. L'analyse de la distribution des fréquences alléliques et génotypiques de ce polymorphisme a révélé son implication dans plusieurs pathologies telles que l'insuffisance rénale, le diabète et l'infarctus du myocarde [30-33].

Le polymorphisme I/D de l'ACE1 est caractérisé par la forte diversité de sa distribution et son implication dans la régulation de l'expression de l'ACE2, une équipe de chercheurs belges a étudié son association avec les taux de prévalence et de mortalité du COVID-19 en se basant sur les données disponibles dans 25 pays [34]. Les résultats ont montré une corrélation inverse entre la fréquence de l'allèle D et la prévalence du COVID-19 ( $r = 0,378$ ,  $p = 0,001$ ). De même, une corrélation statistiquement significative a été observée entre le même allèle et le taux de mortalité ( $r = -0,510$ ,  $p = 0,01$ ) [34]. Une revue de la littérature incluant 233 études réalisées dans 50 pays différents avait retrouvé la même corrélation entre les fréquences

de l'allèle D et la prévalence et la mortalité spécifiques au COVID-19, en comparaison avec l'Europe, l'Asie avait montré une fréquence plus faible de l'allèle D ( $P < 0,005$ ). Cette fréquence était également plus élevée dans le sud de l'Europe par rapport aux autres régions européennes ( $P < 0.05$ ) [35]. Ces résultats pourraient en partie expliquer les différences d'incidence et de mortalité liées à l'infection par le SARS-CoV-2 entre les différents pays.

D'autre part, la sérine protéase TMPRSS2 serait aussi impliquée dans le processus viral d'infection [15]. Elle joue un rôle clé dans l'amorçage de la protéine S du virus SARS pour l'entrée dans les cellules humaines [15]. Le gène codant cette protéine chez l'espèce humaine est localisé sur le bras long du chromosome 21, plus précisément sur la bande chromosomique 21q22 et est organisé en 15 exons. Une étude d'association pangénomique avait révélé que le variant rs2070788 du TMPRSS2 est associé à un risque accru de grippe humaine A (H7N9 et H1N1) [36]. A ce jour, très peu de recherches se sont intéressées aux mutations de ce gène susceptibles d'expliquer la variabilité de la distribution et la réponse au coronavirus. Une étude menée en Italie, un des pays qui a enregistré les taux les plus élevés d'infection au SARS-CoV-2, a montré la fréquence élevée du variant V160M et de deux haplotypes dans la population italienne en comparaison avec la population asiatique [37].

Une attention particulière est accordée au système d'antigène leucocytaire humain (HLA). Dans plusieurs pathologies virales, les mutations dans les gènes HLA influencent la réponse du système immunitaire et influencent la sévérité de la maladie. D'autant plus que ces gènes sont caractérisés par leur grande diversité allélique. Une étude se basant sur une analyse *in silico* qui a évalué l'affinité de liaison entre les peptides immunogènes dérivés du virus SARS-CoV-2 et les molécules HLA de classe I codées par 145 génotypes avait montré que l'allèle HLA-B\*46:01 présente moins de peptides de liaisons pour le virus. À l'inverse, l'allèle HLA-B\*15:03 présente des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés. On pourrait conclure que les individus porteurs de l'allèle HLA-B\*15:03 seraient protégés contre le COVID-19 alors que les porteurs de l'allèle HLA-B\*46:01 pourraient être particulièrement vulnérables [38].

Enfin, une autre piste génétique pourrait être à l'origine de la sensibilité au COVID-19. Il s'agit du groupe sanguin ABO, un caractère génétiquement déterminé dont l'expression est très polymorphe. Une étude évaluant l'association entre l'infection au SARS-CoV et le groupe sanguin avait indiqué que les individus portant le groupe sanguin O présentaient un risque plus réduit (OR, 0.18; IC à 95%, 0.04-0.81) [39]. D'autres études avaient constaté que les anticorps anti-A pourraient bloquer spécifiquement l'interaction entre la protéine S du SARS-CoV et le récepteur ACE2 [40]. Même conclusion dans une étude cas-témoins qui avait constaté que les individus de groupe sanguin A avaient plus de risque par rapport aux individus de groupe sanguin non-A, tandis que les individus de groupe sanguin O étaient moins susceptibles d'être infectés [41].

A ce stade de la pandémie, aucune conclusion ferme ne peut être tirée. La majorité des études publiées reposent sur de petits échantillons ou se basent sur des analyses *in silico*. Bien que les résultats de ces recherches préliminaires soient intéressants, des études plus larges incluant des échantillons d'origines ethniques et génétiques différentes avec des informations complètes restent nécessaires pour confirmer ou infirmer les résultats actuels et de vérifier l'implication de ces gènes dans la variabilité de la réponse et la vulnérabilité à l'infection par le SARS-CoV-2. À l'heure actuelle, beaucoup de travaux sont en cours afin de mieux caractériser les altérations génétiques ayant une influence sur l'infection par le SARS-CoV-2.

---

## REFERENCES

---

1. OMS. Situation report – 102; Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 1 May 2020.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020 Feb 21;395(10223):507–13.
3. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of

- COVID-19. Arch Iran Med. 2020 Apr 17;23(4):268-271.
4. Wu Z, McGoogan JM. 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. 2020 Feb 24; 323(13):1239-1242.
5. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020 Feb 18; 8(4):420-422.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 9;395(10229):1054-1062.
7. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):475-481.
8. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30;3099(20)30243-7.
9. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020 Feb 19; all.14238.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Ou CQ, He JX, Liu L et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
11. Li J, Zhang Y, Wang F, Liu B, Li H, Tang G, et al. Sex differences in clinical findings among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe condition. Respiratory Medicine; 29 Février 2020 [cité le 2 mai 2020]. Disponible: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.27.20027524>
12. Italian National Institute of Health: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/>
13. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Feb 3;579(7798):270-273.
14. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature. 2020; DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrier Y, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
16. Komatsu T, Suzuki Y, Imai J, Sugano S, Hida M, Tanigami A et al. Molecular cloning, mRNA expression and chromosomal localization of mouse angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (mACE2) DNA Seq. 2009 Jul 11;13:217-220.
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis GJ, Van Goor H et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004 May 7 203(2):631-7.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020; DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
19. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. J Biol Chem. 2000 Oct 27;275(43):33238-43.
20. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin



- I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000 Sep 1;87(5):E1-9.
21. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002 Apr 26; 277(17):14838-43.
  22. Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005 Apr 20; 24(8):1634-43.
  23. Qiu Y, Zhao Y-B, Wang Q, Li J-Y, Zhou Z-J, Liao C-H et al. Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes and Infection*. 2020;S1286457920300496. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.03.003.
  24. Li W, Greenough TC, Moore MJ, Vasilieva N, Somasudaran M, Sullivan JL et al. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *J Virol*. 2004 Sep;78(20):11429-33.
  25. Devaux CA, Pinault L, Osman IO, Raoult D. Can ACE2 receptor polymorphism predicts species susceptibility to SARS-CoV-2? In Review; 28 avril 2020 [cité le 2 mai 2020]. Disponible: <https://www.researchsquare.com/article/rs-25753/v1>
  26. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020 Feb 24 24;6:11.
  27. Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, Gupta R, Fellouse FA, Sathirapongsasuti JF et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *Genetics*; 10 avril 2020 [cité le 12 mai 2020]. Disponible: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.07.024752>.
  28. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A et al. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. *J Med Virol*. 2020; DOI: 10.1002/jmv.25832
  29. Rigat, C. Hubert, F. Alhenc-Gelas, F. Cambien, P. Corvol, F. Soubrier. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86(4):1343-6. doi: 10.1172/JCI114844.
  30. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systemic review. *J Am Soc Nephrol* 1998 sept 1;9:1653-63.
  31. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):708-12.
  32. Baudin B. New aspects on angiotensin-converting enzyme: from gene to disease. *Clin Chem Lab Med*. 2002; 40(3):256-65.
  33. Taal MW. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in renal disease: clinically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000 Nov;9(6):651-7.
  34. Delanghe JR, Speeckaert MM, De Buyzere ML. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun; 505:192-193.
  35. Kenyon, C. ACE-1 I/D Polymorphism Associated with COVID-19 Incidence and Mortality: An Ecological Study. Preprints 2020, 2020040262. doi: 10.20944/preprints202004.0262.v1. (Preprint)
  36. Cheng Z, Zhou J, To KK, Chu H, Li C, Wang D et al. Identification of TMPRSS2 as a Susceptibility Gene for Severe 2009 Pandemic A(H1N1) Influenza and A(H7N9) Influenza. *J Infect Dis*. 2015 Oct 15;212(8):1214-21.
  37. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. *ACE2* and *TMPRSS2* Variants and Expression as Candidates to Sex and Country Differences in COVID-19 Severity in Italy.

SSRN Journal. 2020; DOI:  
10.2139/ssrn.3559608

38. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. J Virol. 2020;JVI.00510-20, jvi;JVI.00510-20v1. DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
39. Cheng Y, Cheng G, Chui CH, Lau FY, Chan KS, Margaret HL et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. JAMA. 2005 Mar 23; 293(12):1450-1.
40. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JR, Chou CF, Ruvoen-Clouet N et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. Glycobiology. 2008 Dec; 18(12):1085-93.
41. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. Epidemiology; 16 mars 2020 [cité le 12 mai 2020]. Disponible: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.11.20031096>.