HAL
open science

Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ?

Yannis Michalakis, Mircea T Sofonea, Samuel Alizon

To cite this version:

Yannis Michalakis, Mircea T Sofonea, Samuel Alizon. Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ?. [Rapport de recherche] 10, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS); Institut de recherche pour le développement (IRD); Université de Montpellier (UM), FRA. 2020. hal-02950676

HAL Id: hal-02950676

https://hal.science/hal-02950676

Submitted on 30 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les effets sexe spécifiques de COVID-19 en France pourraient-ils être expliqués par des comorbidités ?

Groupe de modélisation de l'équipe ETE
(Laboratoire MIVEGEC, CNRS, IRD, Université de Montpellier)

Le 23 juin 2020

Contents

Préambule **1**

Les effets sexe spécifiques de COVID-19 **1**

Les comorbidités déjà surveillées pourraient-elles expliquer la morbidité différentielle de COVID-19 selon les sexes ? **2**

Une autre comorbidité, le déficit en G6PD, pourrait-elle expliquer la morbidité différentielle ? **7**

Le déficit en G6PD . . . 7

G6PDd et coronavirus . . . 8

La mortalité différentielle liée au sexe du COVID-19 observée en France pourrait-elle s'expliquer par la G6PDd ? . . . 9

Addendum . . . 10

Références citées **10**

Sources et remerciements **11**

Préambule

Ces notes, comme l'ensemble de nos travaux, sont à **visée académique**, fruit d'un travail de recherche fondamentale *indépendant des autorités compétentes en matière de santé*. En matière de santé publique et pour toute question, nous recommandons de consulter et suivre les instructions officielles disponibles sur https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus.

Les effets sexe spécifiques de COVID-19

Plusieurs interventions dans les médias français et étrangers ont remarqué le fait que l'épidémie de COVID-19 touchait plus durement les hommes que les femmes. La publication récente de l'analyse du jeu de données le plus complet sur l'épidémie en France vient étayer ces observations (*Salje et al. 2020*). À travers tous les âges les hommes risquent plus d'être hospitalisés, d'entrer en service de réanimation et de décéder que les femmes ; sur les 16.386 morts survenues dans les hôpitaux jusqu'au 7 mai 2020, 60,3 % correspondent à des hommes, ce qui implique qu'à cette date le nombre différentiel de morts entre hommes et femmes est d'environ 3.775.

Les hypothèses mises en avant pour expliquer ces différences sont souvent d'ordre comportemental. Rien actuellement ne permet d'infirmer ou de confirmer ces hypothèses, ni d'ailleurs d'en évaluer la plausibilité.

Ici nous avons voulu évaluer, avec les données dont nous disposons, si ce biais de morbidité lié au sexe pourrait être expliqué par des comorbidités : des affections autres que le COVID-19, dont la distribution entre les sexes dans la population générale pourrait, ou pas, expliquer la morbidité différentielle. Par exemple, peut-être que les cas sévères de COVID-19 sont liés à des problèmes d'hypertension et que ceux-ci sont plus fréquents chez les hommes. Dans une première partie nous présentons une analyse sur les comorbidités majeures déjà surveillées. Dans une seconde partie nous proposons l'hypothèse qu'une autre comorbidité, à notre connaissance ne faisant pas partie des comorbidités surveillées en France, le déficit en Glucose-6-Phosphate-Déshydrogénase (G6PDd ou favisme), une affection liée au sexe, pourrait potentiellement expliquer au moins une partie du différentiel de morbidité entre les sexes.

Les comorbidités déjà surveillées pourraient-elles expliquer la morbidité différentielle de COVID-19 selon les sexes ?

Santé Publique France communique chaque semaine un point épidémiologique faisant état de la situation épidémique en France. Entre autres, cette publication rapporte le nombre d'admissions et décès en réanimation, le nombre d'hommes, la distribution en catégories d'âges, et le nombre de cas par comorbidité (Tableau 3b de chaque édition de ce rapport). Nous reproduisons ci-dessous cette partie de ce tableau page 14 du point publié le 7 mai, qui nous servira de référence.

La lecture de ce tableau illustre plusieurs points importants, dont certains sont déjà connus :

- il y a beaucoup plus d'hommes que des femmes qui sont admis en réanimation et qui y meurent ; le pourcentage d'hommes, 73 %, y est même plus extrême que le pourcentage d'hommes parmi les décès survenus dans les hôpitaux (cf. 60 % des décès tel que rapporté par *Salje et al. 2020*).
- les personnes âgées sont beaucoup plus affectées que les personnes plus jeunes. Par exemple, les moins de 45 ans ne représentent que 9 % des personnes admises en réanimation alors qu'ils représentent environ 55 % de la population française.

Si on regarde maintenant la partie sur les comorbidités, outre le fait qu'une personne peut être affectée par plusieurs comorbidités, comme le dit la note 1 de ce tableau, ce qui explique que la somme des pourcentages de toutes les comorbidités dépasse 100%, on peut remarquer les points suivants :

- environ 25 % des admissions et 16 % des décès ne présentent aucune des comorbidités répertoriées dans le reste du tableau. Donc au moins pour cette partie de la population les comorbidités répertoriées dans ce tableau ne pourraient pas expliquer le biais de morbidité de COVID-19 selon le sexe. Il nous faut trouver une autre explication.
- parmi les comorbidités répertoriées quatre (surpoids et obésité, diabète, pathologie cardiaques et pathologies pulmonaires) concentrent 63 % de tous les cas (91 % sur les 145 % obtenus en additionnant toutes les catégories) et 77 % de tous les cas avec comorbidité (91 % sur les 118% obtenus en additionnant tous les cas avec comorbidité connue et répertoriée, donc en soustrayant du total les cas sans comorbidité et les cas n'ayant pas renseigné ce point).

Nous allons donc nous concentrer sur ces quatre comorbidités. Rappelons que notre objectif n'est pas de savoir si les comorbidités répertoriées potentialisent la morbidité de COVID-19 ou pas. Ce point est déjà acquis au moins pour la plupart, puisque ces affections concernent des pourcentages beaucoup plus faibles de la population générale. Notre objectif est de savoir si ces comorbidités peuvent expliquer le biais de morbidité lié au sexe, le fait que beaucoup plus d'hommes que des femmes se retrouvent dans les cas graves. En disposant de ce qu'on pourrait appeler des « histoires individuelles », c'est-à-dire des données indiquant pour chaque patient son sexe, âge, et présence/absence de chacune des comorbidités il serait possible, en utilisant des techniques statistiques plus ou moins sophistiquées, de :

	Ensemble des cas (n=3 575)		Décès en réanimation (n=488)	
Sexe	Effectif	%	Effectif	%
Ratio homme/femme et % d'hommes	2,7	73	2,8	74
Classes d'âge				
0-14 ans	24	1	2	1
15-44 ans	280	8	12	2
45-64 ans	1 351	38	104	21
65-74 ans	1 247	35	184	38
75 et +	656	18	185	38
Non renseigné	17	<1	1	<1
Total	**3 575**		**488**	
Facteurs de risque, comorbidités et grossesse[1]				
Aucun	907	25	77	16
Surpoids ou obésité (IMC>=25kg.m^{-2})[2]	1 091	31	131	27
Surpoids (IMC [25;30[)	*312*	*9*	*38*	*8*
Obésité modérée (IMC [30;35[)	*339*	*9*	*37*	*8*
Obésité sévère (IMC [35;40[)	*166*	*5*	*20*	*4*
Obésité morbide (IMC>=40)	*266*	*7*	*36*	*7*
Surpoids ou obésité avec IMC non renseigné	*8*	*<1*	*0*	*0*
Diabète	897	25	151	31
Pathologie cardiaque	686	19	153	31
Pathologie pulmonaire	581	16	110	23
Immunodéficience	234	7	49	10
Pathologie rénale	210	6	46	9
Pathologie neuromusculaire	114	3	34	7
Grossesse	17	<1	0	0
Autre	342	10	56	11
Non renseigné	69	2	11	2
Comorbidités sur recueil réalisé à partir du 06/04/2020 (1 643 cas dont 188 décès)[3]				
Hypertension artérielle (HTA)	573	35	70	37
Pathologie hépatique	21	1	4	2
SDRA[4]				
Pas de SDRA	744	21	36	7
Mineur	300	8	14	3
Modéré	1 028	29	74	15
Sévère	1 349	38	337	69
Non renseigné	154	4	27	6
Ventilation[5]				
Oxygénothérapie (lunettes ou masque)	529	15	27	6
Oxygénothérapie à haut débit	849	24	85	17
VNI/Oxygénothérapie à haut débit	179	5	24	5
Ventilation invasive	1 968	55	353	72
ECMO/ECCO2R	94	3	20	4

[1] Un patient peut présenter plusieurs facteur(s) de risque et comorbidité(s) parmi ceux listés dans le tableau.

[2] Bien que l'IMC ne soit recueilli systématiquement qu'à partir du 21/04/2020, il étoit fréquemment renseigné avant cette date, permettant ainsi de reconstituer l'information sur le surpoids et les différents stades de l'obésité pour les cas signalés avant cette date. La prévalence de la comorbidité surpoids ou obésité reste tout de même sous-estimée à ce jour.

[3] Ces deux comorbidités ont été incluses dans le recueil systématique après la mise en place de la surveillance. Les prévalences sont calculées à partir des données recueillies à compter du 06/04/2020 (semaine 15) afin de prendre en compte la montée en charge du recueil de ces deux items.

[4] Le mode de recueil de cette donnée permet de documenter le niveau de sévérité maximal de SDRA atteint au cours du séjour en réanimation

[5] Le recueil permet de documenter l'ensemble des aides et assistances respiratoires mis en place au cours du séjour en réanimation.

**A noter qu'il existe des valeurs manquantes pour l'ensemble des variables recueillies*

Figure 1: **Tableau 1 : extrait du Tableau 3b du point épidémiologique hebdomadaire publié par Santé Publique France le 7 mai 2020 (page 14)**

- connaître la proportion d'hommes admis/décédés en réanimation par comorbidité et donc tester si certaines comorbidités expliquent la sex-ratio observée parmi les admis/décédés.
- comparer cette proportion à la proportion d'hommes atteints par cette affection dans la population générale, et donc pouvoir dire si la surreprésentation des hommes dans les cas graves ne reflète que leur surreprésentation dans la population générale, ou bien s'il faut imaginer des interactions entre comorbidité, COVID-19 et sexe du patient, le tout stratifié en âge.

Malheureusement nous ne disposons pas de telles données ; les seules dont nous disposons sont celles, résumées, du tableau 3b du point épidémiologique publié par Santé Publique France (cf. le Tableau 1 ci-dessus). Dans ce qui suit nous ne pouvons donc que procéder à une espèce d'exercice de style, qui ne peut aboutir qu'à des conclusions qu'il faudrait considérer comme provisoires et interpréter avec beaucoup de précautions. Notre objectif en faisant cette analyse est de, tout de même, voir ce que les données dont nous disposons peuvent dire sur la question, mais surtout de stimuler les personnes ayant accès aux données individuelles de procéder à une analyse appropriée. Bien entendu nous serions ravis de la faire si on voulait bien nous confier ces données. En attendant nos analyses souffriront, au minimum, obligatoirement des écueils suivants :

- Ne connaissant pas la sex-ratio par comorbidité, la seule quantité à laquelle nous pouvons comparer la proportion dans la population générale est la proportion d'hommes dans la population admise en réanimation, c'est-à-dire 73 %.
- Ne connaissant pas la distribution des âges par comorbidité, la seule quantité à laquelle nous pouvons comparer le nombre inféré d'hommes portant chaque comorbidité parmi les admis en réanimation est le nombre estimé d'hommes portant chaque comorbidité dans la population générale, indépendamment de leur distribution en fonction des âges. Nous sommes conscients que ceci peut être source de biais importants, puisque plusieurs de ces comorbidités présentent dans la population générale des sex-ratio qui varient fortement selon l'âge.
- Ne connaissant pas la distribution des comorbidités par patient, nous ne pouvons pas tenir compte des éventuelles interactions entre comorbidités. Les co-occurrences des comorbidités sont d'ailleurs rarement rapportées dans les publications sur la population générale.

Précisons enfin qu'étant donnés d'une part ces écueils, d'autre part le fait que les pourcentages du tableau 1 diffèrent très peu entre admissions et décès, nous limiterons nos analyses aux admissions parce que leurs effectifs sont plus importants.

Malgré ces écueils majeurs nous avons quand même essayé de voir ce que les données dont nous disposons pourraient permettre de dire par rapport à la question posée. Dans un premier temps nous avons cherché des données sur la sex-ratio de chacune des comorbidités précitées dans la population générale.

Pour le surpoids et l'obésité nous avons utilisé les données fournies par (*Matta et al., 2016*) sur la cohorte CONSTANCE, portant sur 28 895 participants. En nous basant sur les pourcentages d'hommes et de femmes de chaque catégorie pondérale et sur les effectifs de chaque sexe nous arrivons au pourcentage d'hommes pour chacune des catégories rapporté dans la colonne correspondante du Tableau 5. Globalement, l'obésité générale est aussi fréquente chez les hommes que les femmes, alors que les hommes représentent 60 % des personnes en surpoids. On peut noter que les données sur la cohorte ESTEBAN (*Verdot et al., 2017*) donnent des résultats très proches ; comme la cohorte CONSTANCE a beaucoup plus de participants nous n'utiliserons que ses données.

Pour le diabète nous avons utilisé les estimations fournies par (*Fuentes et al. 2020*). Cette étude se veut couvrir 98,5 % de la population française. En utilisant les chiffres de cette étude nous estimons que 55 % des personnes atteintes de diabète sont des hommes.

Pour les pathologies cardiaques et pulmonaires, la première chose à remarquer est que ces dénominations regroupent plusieurs affections, et nous ne sommes pas en mesure de savoir lesquelles sont impliquées dans les comorbidités de COVID-19. Ainsi, nous nous sommes référés au Rapport 2017 de l'état de santé de la population de la France, publié par le Ministère de la Santé et des Solidarités dans sa version la plus récente. Nous avons considéré toutes les pathologies listées sous la section « Maladies cardio-vasculaires et respiratoires » en groupant l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive sous les « pathologies pulmonaires »

et les autres sous « pathologies cardiaques ». En utilisant les effectifs d'hommes et des femmes hospitalisés en 2014 pour chacune de ces pathologies nous obtenons une sex-ratio par pathologie. Afin d'avoir une seule estimation pour les « pathologies cardiaques » et une pour les « pulmonaires », à mettre en regard du nombre de cas rapporté dans le tableau des comorbidités de COVID-19 (notre Tableau 1), nous avons pondéré chacune de ces affections par le nombre de cas qu'elle représente dans la population française. Les estimations pour les pathologies cardiaques sont présentées dans le tableau 3. La valeur moyenne du pourcentage d'hommes parmi les personnes hospitalisées pour pathologies cardiaques en 2014 dans la population générale est de 49 %.

Tableau 3 : nombre d'hommes et total de personnes hospitalisées par pathologie cardiaque en 2014, et pourcentage des hommes pour chaque pathologie.

Pathologies cardiaques	**Hommes**	**Total**	**Sexe-ratio**[1]	**Fréquence relative de la pathologie (%)**[2]	**Pondération** (%)[3]
Cardiopathie ischémique	157238	221108	0.71	0.01 (0.03)	0.0076 (0.0185)
Syndrome coronaire aigu	81038	119015	0.68	0.01 (0.01)	0.0039 (0.0095)
Infarctus du myocarde	42514	62251	0.68	3e-3 (0.01)	0.0020 (0.005)
AVC Total	55944	110438	0.51	0.01 (0.01)	0.0027 (0.0066)
AIT	15402	32632	0.47	2e-3 (4e-3)	0.0007 (0.0018)
Maladies cérébrovasculaire	83852	163251	0.51	0.01 (0.02)	0.0040 (0.0099)
Insuffisance cardiaques	80857	165093	0.49	0.01 (0.02)	0.0039 (0.0095)
Maladie veineuse thromboembolique	60437	128237	0.47	0.01 (0.02)	0.0029 (0.0071)
Embolie pulmonaire	27962	60440	0.46	3e-3 (0.01)	0.0013 (0.0033)
Hypertension artérielle	5.70E+06	1.23E+07	0.46	0.59	0.2736
Hypercholestérolémie	3.90E+06	7432583	0.53	0.36 (0.87)	0.1887 (0.4618)

Cliquez pour les notes du tableau.

[1] : *obtenu en divisant Hommes/Total pour chaque ligne*

[2] : *obtenu en divisant la valeur de Total pour chaque ligne par la somme de la colonne Total*

[3] : *obtenu en multipliant les deux colonnes précédentes ; le pourcentage pondéré des hommes parmi les personnes atteintes par une de ces affections est obtenu par la somme de cette colonne.*

Précisons que l'hypertension artérielle a été incluse tardivement dans le suivi fourni par le point épidémiologique de Santé Publique France ; ses chiffres sont donnés séparément et nous ne savons pas si ils sont inclus ou pas dans ceux des autres cardiopathologies. Les chiffres donnés dans le tableau supposent que les cas d'hypertension artérielle sont inclus dans les « pathologies cardiaques ». Les chiffres entre parenthèses excluent l'hypertension artérielle. Dans ce cas la proportion d'hommes parmi les personnes hospitalisées pour cardiopathie en 2014 devient 53,3%.

On peut remarquer que certaines de ces pathologies ont un fort biais de sex-ratio envers les hommes, alors que la plupart sont plutôt équilibrées, voire montrent un léger biais vers les femmes. Rappelons que ces chiffres ne sont pas corrigés par l'âge parce que nous ne connaissons par la répartition des comorbidités selon les classes d'âge. Enfin, la valeur moyenne est très largement influencée par les deux pathologies qui sont les

causes les plus fréquentes d'hospitalisation, l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie, qui s'écartent peu de 50 %.

Un traitement analogue a été appliqué aux deux pathologies pulmonaires, asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive (Tableau 4 ci-dessous). La valeur moyenne du pourcentage d'hommes parmi les personnes hospitalisés pour pathologie pulmonaire en 2014 dans la population générale est de 60 %.

Tableau 4 : nombre d'hommes et de femmes hospitalisé-e-s par pathologie pulmonaire en 2014, et pourcentage des hommes pour chaque pathologie. Pour le calcul des valeurs de chaque colonne voir les notes du tableau 3.

Pathologies pulmonaires	Hommes	Femmes	Total	% hommes	Poids	Poids %
Asthme	34483	29769	64252	0.54	0.3809	0.2044
Bronchopneumopathie chronique obstructive	67111	37331	104442	0.64	0.6191	0.3978

Après avoir obtenu ces estimations dans la population générale nous pouvons les confronter aux chiffres fournis sur les comorbidités liées au COVID-19. Cette confrontation est faite dans le tableau 5.

Tableau 5 : nombre de personnes admises en réanimation tel que rapporté par le point épidémiologique du 7 mai 2020 de Santé Publique France présentant chaque comorbidité, pourcentage d'hommes parmi les personnes présentant la comorbidité dans la population générale, et nombre prédit d'hommes présentant la comorbidité selon leur proportion dans la population générale ou la sex-ratio dans la population admise en réanimation.

Comorbidité	N	% hommes[1]	N predit[2]	N si 73 %[3]
Surpoids ou obésité (IMC≥25)	1091	0.57 (0.51) [4]	626.8 (563)	796
Surpoids (IMC [25;30])	312	0.61	190.9	227.76
Obésité modérée (IMC [30;35])	339	0.53	179.8	247.47
Obésité sevère (IMC [35;40])	166	0.4	66.91	121.18
Obésité morbide (IMC ≥40)	266	0.42	115.3	202.21
Surpoids ou obésité avec IMC non renseigné	8			
Total Surpoids Obésité			553 [5]	798.62 [6]
Diabète	897	0.55	493.35	654.81
Pathologie cardiaque (HA inclus) [7]	686	0.49	336.14	500.78
Pathologie cardiaque (HA exclus)	686	0.53	365.34	500.78
Pathologie pulmonaire	581	0.6	348.6	424.13
Total (HA inclus)	3255		1741	2375.7
Hypertension artérielle	573	0.46	263.58	418.29
Total (HA exclus + HA) [8]	3828		2033.78	2793.99

Cliquez pour les notes du tableau.

[1] : *proportion d'hommes présentant la condition mentionnée dans la population générale,*

[2] : *obtenu en multipliant la colonne précédente par N, le nombre de cas observés présentant la condition,*

[3] : *obtenu en multipliant N par 73%, la proportion d'hommes admis en réanimation,*

[4] : *pourcentage obtenu en pondérant la proportion d'hommes au sein de chaque catégorie pondérale par la proportion estimée de la catégorie pondérale dans la population générale. Le chiffre entre parenthèses est obtenu en pondérant la proportion d'hommes au sein de chaque catégorie pondérale par sa proportion parmi les cas observés dans la population admise en réanimation (colonne N). Les mêmes considérations s'appliquent aux chiffres de la colonne « N prédit »,*

[5] : *somme des valeurs des quatre catégories pondérales de la colonne,*

[6] : *idem,*

[7] : *suppose que les chiffres pour les pathologies cardiaques du tableau 3b du point épidémiologique incluent les cas d'hypertension artérielle (HA) ; idem pour la ligne Total (HA inclus). La ligne « HA exclus » utilise les pondérations du tableau 3 données entre parenthèses. Ceci n'affecte que les colonnes « % hommes' et « N prédit »*,

[8] : *suppose que les chiffres pour les pathologies cardiaques du tableau 3b du point épidémiologique n'incluent pas les cas de HA, et y ajoute les cas de HA.*

On peut voir que dans tous les cas la prédiction selon la proportion d'hommes dans la population générale est très inférieure à la prédiction selon la sexe-ratio dans la population admise en réanimation. La dernière ligne du Tableau 5 donne les sommes des toutes les catégories et la somme des cas prédits selon la sexe-ratio dans la population générale n'est que de 53 %, bien inférieure aux 73 % observés.

Ainsi, la fréquence des comorbidités surveillées, telle qu'on peut l'approcher à partir des données publiquement disponibles, ne peut pas expliquer le biais de morbidité lié au sexe provoqué par COVID-19. Comme nous l'avons déjà écrit plus haut il ne faut pas faire des conclusions hâtives. Pour écarter définitivement l'implication des comorbidités surveillées dans le biais de morbidité du COVID-19 lié au sexe il faudrait disposer des données des histoires individuelles afin de connaître la sex-ratio des personnes présentant chaque comorbidité et leur distribution par classe d'âge.

Mais si une telle analyse confirme les résultats de l'analyse que nous présentons ici, bancale par nécessité, alors il faudra chercher une autre explication pour le biais de morbidité lié au sexe. Ceci est de toutes façons nécessaire pour les 25 % d'admis en réanimation ne présentant aucune des comorbidités surveillées. Une possibilité pourrait être une autre comorbidité, le déficit en G6PD, un candidat plausible pour les raisons que nous expliquons dans les sections suivantes.

Une autre comorbidité, le déficit en G6PD, pourrait-elle expliquer la morbidité différentielle ?

Ici nous présentons donc une autre hypothèse qui, étant données les connaissances scientifiques actuelles, paraît tout autant plausible. Faute de données pertinentes il est impossible de tester rigoureusement cette hypothèse. Cependant, étant donnée l'importance de la question, nous avons décidé de la présenter puisque si elle s'avère responsable de ce différentiel de mortalité, même partiellement, sa prise en considération pourrait orienter la gestion de la pandémie ; aussi la publication de l'hypothèse pourrait stimuler la récolte de données permettant de la tester. Cette hypothèse est que les effets différentiels du COVID-19 selon le sexe des personnes pourraient être dus au moins partiellement aux effets différentiels que le virus SARS-CoV-2, le coronavirus responsable du COVID-19, pourrait avoir sur les porteurs d'une maladie génétique liée au sexe, le déficit en Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase (G6PDd) ou Favisme. La proposition est basée d'une part sur le fait que (i) des expériences in vitro ont montré que le coronavirus humain HCoV229E produit beaucoup plus de particules virales dans des cellules humaines déficientes en G6PD que dans des cellules humaines non déficientes, alors qu'il en réduit la survie (*Wu et al., 2008*) ; (ii) la fréquence des mutations responsables du déficit en G6PD est plus élevée chez les hommes que chez les femmes en France (*Badens et al., 2001; Haute Autorité de Santé Filière Santé Maladies Rares MCGRE, 2017; Kaddari et al., 2004*).

Le déficit en G6PD

Le gène codant l'enzyme Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase est porté par le chromosome X, dont les personnes de sexe féminin ont deux copies alors que les personnes de sexe masculin n'en ont qu'une seule. Plusieurs mutations sont responsables d'un déficit de la production de cette enzyme. Il s'agit de l'affection la plus commune chez l'Homme parmi celles concernant la production d'une enzyme, touchant plus de 400

millions de personnes dans le monde. Les déficits en G6PD, notés G6PDd, sont surtout connus pour leur implication dans des accès d'hémolyse plus ou moins aigus provoqués par des stress oxydatifs. En effet, la G6PD est une molécule importante dans le contrôle du stress oxydatif, produisant du NADPH (source de pouvoir réducteur) qui protège les cellules contre les peroxydes et superoxydes produits par les stress oxydatifs. La G6PD est une enzyme exprimée dans toutes les cellules ; cependant elle est le seul moyen qu'ont les cellules rouges pour produire du NAPDH ce qui explique que les troubles les plus connus causés par des déficits en G6PD sont d'ordre hématologique (*Haute Autorité de Santé Filière Santé Maladies Rares MCGRE, 2017; INSHEA, n.d.; WHO working group, 1989*).

Le fait que le gène responsable de la production de G6PD soit porté par le chromosome X, implique que toutes les personnes de sexe masculins portant des mutations provoquant un déficit en G6PD exprimeront ce phénotypes et seront donc déficientes dans leur capacité de produire cet enzyme, et donc du NAPDH en particulier dans leur hématies, etc. Par contre chez les personnes de sexe féminin le déficit en G6PD ne sera exprimé que chez les personnes dont les deux chromosomes X portent ce type des mutations, les homozygotes G6PDd. Il s'avère qu'une petite proportion d'hétérozygotes, portant un X normal et un X G6PDd, qu'on estime en gros à 10 % de la population hétérozygote, peuvent aussi exprimer un phénotype déficient en G6PD (*Haute Autorité de Santé Filière Santé Maladies Rares MCGRE, 2017; INSHEA, n.d.; WHO working group, 1989*). Ceci serait dû à des inactivations d'une cellule à l'autre d'une des deux copies du chromosome X, responsables par ailleurs d'une variabilité de la production de la G6PD au sein des individus hétérozygotes porteurs de G6PD.

Plusieurs mutations peuvent provoquer des déficits en G6PD. Leur fréquence est particulièrement forte dans les pays du pourtour méditerranéen, l'Asie du Sud-Est mais surtout l'Afrique Sub-Saharienne où elle peut atteindre parfois 40 % (*Howes et al., 2012; Nkhoma et al., 2009; WHO working group, 1989*). Ces fréquences élevés dans certains pays s'expliqueraient par un rôle protecteur que joueraient les G6PDd contre la malaria, analogue au rôle plus connu des thalassémies (*Ruwende et al., 1995*).

En ce qui concerne la France, le diagnostic prénatal des déficits en G6PD n'étant pas systématique nous n'avons que des données approximatives : il y aurait « au moins 250.000 » personnes déficitaires (*Haute Autorité de Santé Filière Santé Maladies Rares MCGRE, 2017*), voire « de 250.000 à 450.000 déficitaires » (selon l'*INSHEA*). Ces estimations sont basées sur l'estimation de 0,43 % d'individus présentant un déficit en G6PD en Europe, se décomposant en 0,34 % personnes de sexe masculin hémizygotes, 0,02 % personnes de sexe féminin homozygotes et 10 % de 0,67 % de personnes de sexe féminin hétérozygotes (WHO working group, 1989) ; en d'autres termes parmi les personnes présentant un déficit en G6PD environ 80 % seraient de sexe masculin. Nous disposons de certaines études plus détaillées, mais qui restent fragmentaires. Ainsi un dépistage sur 7.779 nouveaux nés à Marseille a trouvé que 2,1 % des garçons étaient déficitaires en G6PD (*Badens et al., 2001*). Une autre étude sur 235 nouveaux nés dans une maternité de Saint-Denis (93) rapporte une fréquence génique des G6PDd de 6 % chez les nouveaux nés de sexe masculin et de 1 % chez ceux de sexe féminin (*Kaddari et al., 2004*). L'ensemble de ces chiffres indique que les G6PDd touchent une part non négligeable de la population française, avec un biais vers une plus grande proportion de personne de sexe masculin.

G6PDd et coronavirus

Une étude expérimentale, motivée par l'épidémie du SARS au début des années 2000, a étudié les interactions entre coronavirus et le déficit en G6PD (*Wu et al., 2008*). Les auteurs ont utilisé HCoV229E, un alphacoronavirus humain commun responsable d'infections du tractus respiratoire. La motivation de l'étude par rapport au déficit en G6PD était basée sur le fait que d'une part la G6PD est impliquée dans la réponse cellulaire aux stress oxydatifs, que les coronavirus infectent, entre autres, les cellules pulmonaires soumises à des stress oxydatifs, et que le stress oxydatif pourrait affecter les infections virales.

Cette étude s'est intéressée à deux aspects de l'infection virale : d'une part la production de particules virales, la forme de propagation des virus, et d'autre part la survie des cellules hôtes. Dans une série d'expériences comparant la production de particules virales par des cellules normales vs des cellules déficientes en G6PD, soit « naturellement » soit suite à la désactivation expérimentale du gène de G6PD, ces auteurs ont trouvé

que la production de particules virales était beaucoup plus grande dans les cellules déficientes en G6PD. A l'inverse, la production virale était diminuée dans des cellules surexprimant la G6PD. Par ailleurs, cette même étude a montré que la survie des cellules déficientes en G6PD est diminuée par rapport à celle des cellules « normales », peut-être justement à cause de la production accrue de particules virales dans ces cellules. Les auteurs ont aussi pris le soin de vérifier que l'activité G6PD était bien moindre dans les cellules G6PDd, et que les effets observés n'étaient pas dus à une surexpression des récepteurs cellulaires permettant l'entrée des virus dans les cellules, l'expression des récepteurs étant comparable quelle que soit l'activité G6PD. Enfin, des cellules déficientes en G6PD traitées par un antioxydant, l'acide alpha-lipoïque, survivent bien mieux que les cellules non traitées et l'ARN viral s'y accumule bien moins. Ainsi l'ensemble de ces observations suggère fortement que l'expression amoindrie de l'activité anti-oxydante de la G6PD rend les cellules qui en sont déficientes particulièrement sensibles à l'infection par ce coronavirus.

On peut remarquer que les déficits en G6PD favorisent l'infection par d'autres virus comme le virus de l'hépatite B (HBV) (*Zhao et al., 2019*), le virus de la dengue de type 2 (DENV2) (*Al-alimi et al., 2014; Chao et al., 2008*), ou encore l'entérovirus 71 (EV71) (*Ho et al., 2008*).

La mortalité différentielle liée au sexe du COVID-19 observée en France pourrait-elle s'expliquer par la G6PDd ?

Comme dit plus haut, le différentiel de mortalité entre les deux sexes à expliquer au 14 avril 2020 serait d'environ 2100 décès. L'implication des déficits en G6PD dans l'épidémie provoquée par SARS-CoV-2 n'ayant pas encore été soupçonnée, nous ne disposons pas de données sur la probabilité d'infection en fonction du statut G6PDd, encore moins des effets de SARS-CoV-2 sur ces personnes. Par ailleurs, même les estimations de la prévalence des G6PDd restent approximatives. Tout ce que nous pouvons faire actuellement sont des calculs approximatifs pour identifier les conditions sous lesquels l'implication des G6PDd pourrait expliquer l'écart du nombre de décès entre sexes, en supposant que les effets négatifs de l'infection par coronavirus sur des cellules déficientes en G6PD mentionnés plus haut pourraient agir aussi au moins partiellement *in vivo*.

Ainsi donc si on s'en tient à une estimation de 250.000 personnes G6PDd en France et supposons que ces personnes ont autant de chances d'être infectées par le COVID-19 que le reste de la population, utilisant une prévalence de l'infection par SARS-CoV-2 d'environ 5 % on aurait 12 500 personnes présentant un déficit de G6PD et atteintes de COVID-19. Si la probabilité d'infection par SARS-CoV-2 ne dépend pas du sexe, 80 % de ces personnes, soit 10.000, seraient de sexe masculin, et 2.500 de sexe féminin. Si tout le différentiel de mortalité entre les sexes était dû au déficit en G6PD, et que la probabilité de décès ne dépend pas du sexe, il faudrait que la probabilité de décès suite à l'infection par les personnes présentant un déficit en G6PD soit d'environ 17 %, à comparer à la valeur de 0,53 % rapportée par (*Salje et al., 2020*). Si seulement 10 % de la mortalité différentielle était due au déficit en G6PD, sous les mêmes hypothèses la probabilité de décès par le coronavirus des personnes présentant un déficit en G6PD serait diminuée aussi d'un facteur 10, soit 1,7 %. De tels chiffres seraient-ils compatibles avec les observations des effets du coronavirus ? Seules des études cherchant à évaluer la fréquence des personnes présentant en déficit en G6PD dans les différents stades de la maladie pourraient permettre de répondre à la question.

Le déficit en G6PD pourrait peut-être au moins partiellement expliquer aussi la plus grande mortalité observée parmi les personnes d'origine Afro-américaine aux États-Unis ; en effet la fréquence des déficits en G6PD est de l'ordre de 10 %, bien supérieure à celle de la moyenne de la population des États-Unis. Là aussi, d'autres facteurs, comme l'obésité ou le diabète étant surreprésentés parmi les personnes d'origine Afro-américaine (https://www.minorityhealth.hhs.gov/omh/browse.aspx?lvl=4&lvlid=25), l'implication des déficits en G6PD pourraient fournir seulement une explication partielle.

Une étude récente cherchant à mettre en évidence l'association entre facteurs génétiques et sévérité de COVID-19 aurait le potentiel de confirmer ou infirmer l'implication des déficits en G6PD dans le biais lié au sexe de la morbidité de COVID-19 (*Ellinghaus et al., 2020*). Malheureusement, les auteurs de cette étude ne cherchaient pas à expliquer le biais de morbidité lié au sexe. Il serait possible toutefois d'utiliser ces données en regroupant les variants génétiques correspondant aux G6PDd et des modèles statistiques adéquats pour voir si les G6PDd peuvent expliquer au moins en partie le biais de morbidité liée au sexe de COVID-19.

Addendum

Une lectrice nous a signalé qu'un preprint paru le 24 avril évoque cette hypothèse dans deux phrases que nous reproduisons ici :

> *Finally, another candidate gene is the X-linked glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD); the deficiency of the protein due to mutations is the most common enzymopathy, manifesting as hemolysis due to oxidative stress. Given the high prevalence of this mutation in African-Americans (1 in 10), Mediterranean and Asians, and the predilection for increased hCoV infections in preclinical G6PD knockdown models, it is essential to elucidate its role in the outcomes to COVID infection.*

Toutes nos excuses pour cet oubli.

Références citées

Al-alimi, A.A., Ali, S.A., Al-Hassan, F.M., Idris, F.M., Teow, S.-Y., Yusoff, N.M., 2014. Dengue virus type 2 (DENV2)-induced oxidative responses in monocytes from Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient and G6PD normal subjects. PLOS Neglected Tropical Diseases 8, e2711. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002711

Badens, C., Leclaire, M., Collomb, J., Auquier, P., Soyer, P., Michel, G., Mattei, J., Lena-Russo, D., 2001. Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et ictère néonatal. Presse Med 30, 524–526.

Chao, Y.-C., Huang, C.-S., Lee, C.-N., Chang, S.-Y., King, C.-C., Kao, C.-L., 2008. Higher infection of dengue virus Serotype 2 in human monocytes of patients with G6PD deficiency. PLOS ONE 3, e1557. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001557

Ellinghaus, D., Degenhardt, F., Bujanda, L., Buti, M., Albillos, A., Invernizzi, P., Fernández, J., Prati, D., Baselli, G., Asselta, R., Grimsrud, M.M., Milani, C., Aziz, F., Kässens, J., May, S., Wendorff, M., Wienbrandt, L., Uellendahl-Werth, F., Zheng, T., Yi, X., de Pablo, R., Chercoles, A.G., Palom, A., Garcia-Fernandez, A.-E., Rodriguez-Frias, F., Zanella, A., Bandera, A., Protti, A., Aghemo, A., Lleo, A., Biondi, A., Caballero-Garralda, A., Gori, A., Tanck, A., Carreras Nolla, A., Latiano, A., Fracanzani, A.L., Peschuck, A., Julià, A., Pesenti, A., Voza, A., Jiménez, D., Mateos, B., Nafria Jimenez, B., Quereda, C., Paccapelo, C., Gassner, C., Angelini, C., Cea, C., Solier, A., Pestaña, D., Muñiz-Diaz, E., Sandoval, E., Paraboschi, E.M., Navas, E., García Sánchez, F., Ceriotti, F., Martinelli-Boneschi, F., Peyvandi, F., Blasi, F., Téllez, L., Blanco-Grau, A., Hemmrich-Stanisak, G., Grasselli, G., Costantino, G., Cardamone, G., Foti, G., Aneli, S., Kurihara, H., ElAbd, H., My, I., Galván-Femenia, I., Martín, J., Erdmann, J., Ferrusquía-Acosta, J., Garcia-Etxebarria, K., Izquierdo-Sanchez, L., Bettini, L.R., Sumoy, L., Terranova, L., Moreira, L., Santoro, L., Scudeller, L., Mesonero, F., Roade, L., Rühlemann, M.C., Schaefer, M., Carrabba, M., Riveiro-Barciela, M., Figuera Basso, M.E., Valsecchi, M.G., Hernandez-Tejero, M., Acosta-Herrera, M., D'Angiò, M., Baldini, M., Cazzaniga, M., Schulzky, M., Cecconi, M., Wittig, M., Ciccarelli, M., Rodríguez-Gandía, M., Bocciolone, M., Miozzo, M., Montano, N., Braun, N., Sacchi, N., Martínez, N., Özer, O., Palmieri, O., Faverio, P., Preatoni, P., Bonfanti, P., Omodei, P., Tentorio, P., Castro, P., Rodrigues, P.M., Blandino Ortiz, A., de Cid, R., Ferrer, R., Gualtierotti, R., Nieto, R., Goerg, S., Badalamenti, S., Marsal, S., Matullo, G., Pelusi, S., Juzenas, S., Aliberti, S., Monzani, V., Moreno, V., Wesse, T., Lenz, T.L., Pumarola, T., Rimoldi, V., Bosari, S., Albrecht, W., Peter, W., Romero-Gómez, M., D'Amato, M., Duga, S., Banales, J.M., Hov, J.R., Folseraas, T., Valenti, L., Franke, A., Karlsen, T.H., 2020. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. New England Journal of Medicine. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283

Fuentes, S., Mandereau-Bruno, L., Regnault, N., Bernillon, P., Bonaldi, C., Cosson, E., Fosse-Edorh, S., 2020. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. Diabetes & Metabolism. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.006

Haute Autorité de Santé Filière Santé Maladies Rares MCGRE, 2017. Protocole national de diagnostic et des soins: déficit en G6PD (Glucose-6-Phosphate Deshydrogenase) ou favisme [WWW Document]. Haute

Autorité de Santé. URL https://www.has-sante.fr/jcms/c_2800207/fr/deficit-en-g6pd-glucose-6-phosphate-deshydrogenase-ou-favisme

Ho, H.-Y., Cheng, M.-L., Weng, S.-F., Chang, L., Yeh, T.-T., Shih, S.-R., Chiu, D.T.-Y., 2008. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances enterovirus 71 infection. Journal of General Virology, 89, 2080–2089. https://doi.org/10.1099/vir.0.2008/001404-0

Howes, R.E., Piel, F.B., Patil, A.P., Nyangiri, O.A., Gething, P.W., Dewi, M., Hogg, M.M., Battle, K.E., Padilla, C.D., Baird, J.K., Hay, S.I., 2012. G6PD Deficiency Prevalence and Estimates of Affected Populations in Malaria Endemic Countries: A Geostatistical Model-Based Map. PLOS Medicine 9, e1001339. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001339

INSHEA, n.d. Tous à l'école: G6PD (Déficit en) ou favisme [WWW Document]. URL http://www.tousalecole.fr/content/g6pd-d%C3%A9ficit-en-ou-favisme (accessed 4.23.20).

Kaddari, F., Sawadogo, M., Sancho, J., Lelong, M., Jaby, D., Paulin, C., Nkana, K., Cailliez, M., 2004. Dépistage néonatal du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) sur sang de cordon. Annales de Biologie Clinique 62, 446–450.

Matta, J., Zins, M., Feral-Pierssens, A., Carette, C., Ozguler, A., Goldberg, M., Czernichow, S., 2016. Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 640–6.

Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S.A., Beutler, E., 2009. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. Blood Cells, Molecules, and Diseases 42, 267–278. https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2008.12.005

Ruwende, C., Khoo, S.C., Snow, R.W., Yates, S.N.R., Kwiatkowski, D., Gupta, S., Warn, P., Allsopp, C.E.M., Gilbert, S.C., Peschu, N., Newbold, C.I., Greenwood, B.M., Marsh, K., Hill, A.V.S., 1995. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. Nature 376, 246–249. https://doi.org/10.1038/376246a0

Salje, H., Kiem, C.T., Lefrancq, N., Courtejoie, N., Bosetti, P., Paireau, J., Andronico, A., Hozé, N., Richet, J., Dubost, C.-L., Strat, Y.L., Lessler, J., Levy-Bruhl, D., Fontanet, A., Opatowski, L., Boelle, P.-Y., Cauchemez, S., 2020. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science. https://doi.org/10.1126/science.abc3517

Verdot, C., Torres, M., Salanave, B., Deschamps, V., 2017. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 234–41.

WHO working group, 1989. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bulletin of the World Health Organization 1989 ; 67(6) : 601-611.

Wu, Y.-H., Tseng, C.-P., Cheng, M.-L., Ho, H.-Y., Shih, S.-R., Chiu, D.T.-Y., 2008. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. J Infect Dis 197, 812–816. https://doi.org/10.1086/528377

Zhao, J., Zhang, X., Guan, T., Dai, Q., He, W., Zhang, H., Wang, Y., Wang, B., Peng, Z., Hu, X., Qi, D., Yang, X., Zhang, Y., Ma, X., 2019. The association between low glucose-6-phosphate dehydrogenase activity level and hepatitis B virus infection among pre-pregnant reproductive-age Chinese females. Sci Rep 9, 1–9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-40354-7

Sources et remerciements

- L'équipe de modélisation de l'équipe ETE est composée de Samuel Alizon, Thomas Bénéteau, Marc Choisy, Gonché Danesh, Ramsès Djidjou-Demasse, Baptiste Elie, Yannis Michalakis, Bastien Reyné, Quentin Richard, Christian Selinger, Mircea T. Sofonea.
- Contribution à ce travail :

  - conception, compilation et « analyse » des données : YM
  - rédaction du rapport : YM, MTS, SA
  - validation : ensemble de l'équipe
  - contacts : covid-ete@ouvaton.org
  - site : covid-ete.ouvaton.org

- **Recherche en danger** : Les travaux de l'équipe de modélisation de l'équipe ETE ont été rendus possibles par la liberté de recherche que les postes permanents et les crédits récurrents garantissent. Tout ceci est remis en cause par la loi LPPR que le gouvernement veut imposer au mépris des actrices et des acteurs de la recherche publique. Pour plus d'informations, voir par exemple l'analyse du Groupe Jean-Pierre Vernant. Par conséquent nous refuserons de répondre aux sollicitations médiatiques qui ne portent pas sur la LPPR.
- Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale 4.0 International.