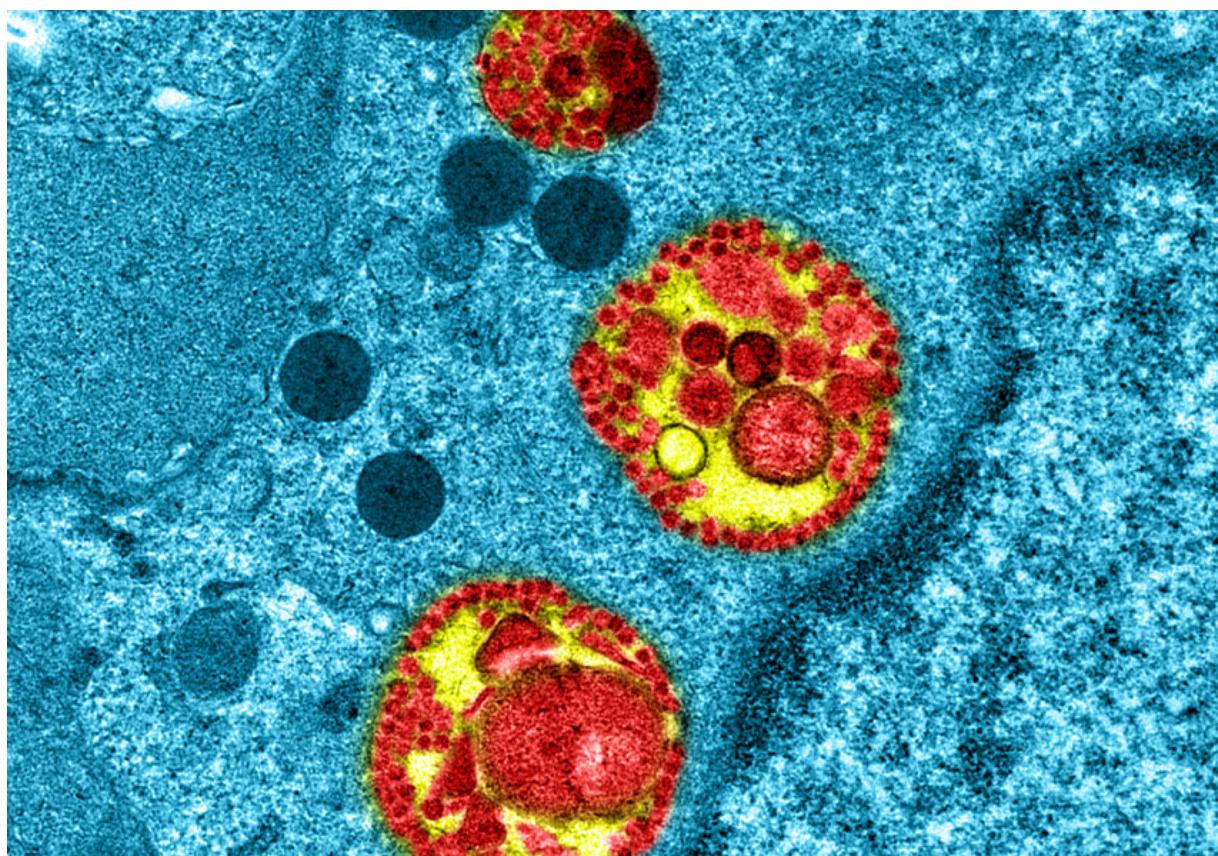


Paris, le 4 novembre 2021

Information presse

Covid-19 : Identification d'une signature génique propre aux patients atteints de formes critiques grâce à l'intelligence artificielle



Covid-19: Observation intracellulaire d'épithélium respiratoire humain reconstitué *MucilAir™* infecté par le SARS-CoV-2. © Manuel Rosa-Calatrava, Inserm ; Olivier Terrier, CNRS ; Andrés Pizzorno, Signia Therapeutics ; Elisabeth Errazuriz-Cerda UCBL1 CIQLE. VirPath (Centre International de Recherche en Infectiologie U1111 Inserm – UMR 5308 CNRS – ENS Lyon – UCBL1). Colorisé par Noa Rosa C.

Quelles sont les caractéristiques moléculaires et génétiques qui distinguent les patients atteints de formes critiques de Covid-19, et notamment de syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)? Pour répondre à cette question, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm et de l'Université de Strasbourg au sein de l'unité U1109 « Immunologie et Rhumatologie Moléculaire », en collaboration avec les cliniciens-chercheurs des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, se sont intéressés aux données biologiques et génomiques d'une cohorte ciblée de patients jeunes. Les patients hospitalisés en réanimation avec un SDRA ont été comparés aux patients

Covid-19 hospitalisés en secteur conventionnel. Dans le cadre d'une collaboration franco-américaine avec des chercheurs de l'entreprise Genuity Science (Boston, Etats-Unis), et de l'Université de Californie du Sud (Los Angeles, Etats-Unis) et en s'appuyant sur les techniques les plus avancées de l'intelligence artificielle pour l'interprétation de ces données, les scientifiques sont parvenus à identifier une signature génique différenciant ces patients critiques des non-critiques. Certains des gènes inclus dans cette signature pourraient à terme constituer des cibles thérapeutiques contre les formes graves de Covid-19 ou SDRA. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue [Science Translational Medicine](#).

La Covid-19 est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique. Alors que certains patients sont asymptomatiques, d'autres développent des symptômes similaires à ceux de la grippe. D'autres encore évoluent vers des formes graves de la maladie, développant dans certains cas un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) nécessitant d'être placé sous ventilation mécanique en unité de réanimation. Ces patients ne représentent qu'une petite proportion des personnes infectées par le virus, mais le taux de mortalité dans ce groupe est important puisqu'il peut atteindre environ 25 %.

Si l'âge et les comorbidités comme le diabète et les pathologies cardio-vasculaires constituent les facteurs de risque principaux pour développer ces formes graves de Covid-19 et de décès, les scientifiques ne savent pas encore précisément expliquer pourquoi certains patients plus jeunes et antérieurement en bonne santé évoluent dans cette direction. Que distingue ces patients atteints de symptômes respiratoires sévères des autres, sur le plan moléculaire et génétique ?

Des travaux ont été menés sur le sujet depuis le début de la pandémie et quelques pistes ont été soulevées, mais jusqu'à présent chaque étude abordait la question sous un seul angle méthodologique, s'intéressant généralement uniquement à un aspect (facteur génétiques, paramètres de la réponse immunitaire, métabolique, etc.).

Patients jeunes et sans comorbidités

Les scientifiques de l'Inserm et de l'Université de Strasbourg, en lien avec le CHU de Strasbourg, se sont ici au contraire intéressés à une cohorte de patients avec des critères d'inclusions restrictifs et strictes. Il s'agissait de personnes hospitalisées pendant la première vague de la pandémie, âgées de moins de 50 ans et ne présentant aucune comorbidité majeure. Au total, 72 patients ont été recrutés en deux groupes, l'un constitué de patients en réanimation atteints de SDRA et l'autre de patients hospitalisés mais atteints d'une forme moins grave de Covid-19 en secteur dit conventionnel. Un groupe de 22 individus « contrôles » - des individus en bonne santé – a également été étudié.

« Nous avons fait le choix de nous pencher sur une cohorte de patients restreinte mais très bien définie, en excluant les facteurs confondants comme l'âge ou certaines pathologies, afin de pouvoir vraiment étudier les mécanismes moléculaires et génétiques directement associés aux formes graves, qui soient exclusivement liés à l'infection virale et non à d'autres facteurs de risque préexistants », souligne Seiamak Bahram¹, dernier auteur de l'étude.

Les scientifiques ont collecté différents échantillons afin de mener une analyse « multi-omique », c'est-à-dire de récupérer et d'analyser l'ensemble des données génomiques, protéomiques, transcriptomiques (investigation de la totalité des ARN messagers) et autres

¹Le Professeur Seiamak Bahram est PU-PH, directeur de l'Unité 1109 de l'Inserm, responsable de l'Institut Thématique Interdisciplinaire de Médecine de Précision de Strasbourg et chef de service d'immunologie biologique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

données virologiques, immunologiques et sérologiques de ces patients. Cela leur a permis de confirmer que le SDRA est associé à un état inflammatoire très important et à un emballement du système immunitaire (la fameuse « tempête cytokinique »).

S'appuyer sur l'intelligence artificielle

Toutefois, au vu de la masse considérable de données générées dans le cadre de cette analyse multi-omique, il était impossible d'aller plus loin dans l'interprétation sans l'aide de l'intelligence artificielle (IA). Ainsi, en collaboration avec l'institut d'intelligence artificielle de l'entreprise biotechnologique Genuity Science² à Boston (Etats-Unis), l'équipe a pu identifier un réseau de 600 gènes impliqués dans l'évolution vers les formes critiques de Covid-19, grâce à l'application croisée de plusieurs algorithmes d'intelligence artificielle (y compris un algorithme ayant tourné sur l'ordinateur quantique mis à disposition par l'Université de Californie du Sud à Los Angeles).

Toujours dans le cadre de cette collaboration transatlantique, ces nombreuses données ont pu être modélisées et analysées avec l'aide de l'IA, permettant d'identifier plus précisément cinq gènes surexprimés chez ces patients. L'un d'entre eux, le gène ADAM9, est un « gène driver » particulièrement intéressant. En effet, de précédentes études ont montré que celui-ci interagit avec des protéines du SARS-CoV-2. Les résultats obtenus ici vont dans ce sens, suggérant qu'une surexpression d'ADAM9 « conduirait » (d'où le terme de « gène *driver* ») certains patients vers les formes graves de Covid-19 et le SDRA.

Les chercheurs ont ensuite réalisé des expériences *in vitro* qui ont montré que le fait de bloquer le gène ADAM9 dans des lignées cellulaires est associé à une réduction des quantités de virus SARS-CoV-2 dans ces cellules, ainsi qu'à une diminution de la réplication du virus, confirmant donc son importance dans la maladie critique mais aussi son potentiel en tant que cible thérapeutique.

D'autres études devront bien entendu être menées afin de confirmer ce dernier point, mais les scientifiques estiment que ces résultats ouvrent une piste thérapeutique intéressante, d'autant que des essais cliniques en oncologie pour tester des anticorps monoclonaux qui inhibent justement ADAM9 sont en cours. Des stratégies de repositionnement thérapeutique pourraient donc être envisagées à plus long terme.

Sources

Identification of driver genes for critical forms of COVID-19 in a deeply phenotyped young patient cohort

R. Carapito et al
Science Translational Medicine, octobre 2021
[DOI: 10.1126/scitranslmed.abj7521](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7521)

Contact chercheur

Seiamak Bahram

Unité U1109 Immunologie et rhumatologie moléculaire (Inserm/Université de Strasbourg)

Email : siamak@unistra.fr

² Devenue depuis la société Hibercell

Téléphone : 03.68.85.39.92

Contacts presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)

Université de Strasbourg : Alexandre Tatay / 06 80 52 01 82 / tatay@unistra.fr

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg : Hélène Braeuner / helene.braeuner@chru-strasbourg.fr