

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 10 Novembre 2021 à POITIERS
par Mademoiselle **SIMPLICE Aurélie**
née le 10 Septembre 1986

Microbiote intestinal et SARS-CoV-2

Composition du jury:

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur BUYCK Julien, Maître de conférences

Madame RENGASSAMY Cynthia, Docteur en Pharmacie

Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences

Directeur de thèse: Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences en Physiologie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 10 Novembre 2021 à POITIERS
par Mademoiselle **SIMPLICE Aurélie**
née le 10 Septembre 1986

Microbiote intestinal et SARS-CoV-2

Composition du jury:

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur BUYCK Julien, Maître de conférences

Madame RENGASSAMY Cynthia, Docteur en Pharmacie

Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences

Directeur de thèse: Madame PINET-CHARVET Caroline, Maître de conférences en Physiologie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse, Madame PINET-CHARVET Caroline, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour vos nombreux conseils et relectures. Merci également pour votre patience, de votre disponibilité et de votre bienveillance.

A mon président de jury, Monsieur FAUCONNEAU Bernard, je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

A Monsieur BUYCK Julien, je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

A Cynthia, je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse, merci pour tous les bons moments passés durant nos études. Sois assurée de ma gratitude

A mes parents, je vous remercie de m'avoir toujours soutenue dans mes études et d'avoir grandement contribué à la réalisation de cette thèse. Merci pour votre présence, votre patience, vos encouragements et votre soutien sans faille.

A ma sœur Gladys, merci pour ta présence au quotidien, pour tes encouragements et ton précieux soutien.

A ma tante Jocelyne, merci d'avoir été un pilier durant toutes ces années loin de mon île natale. Merci de m'avoir toujours soutenue et d'avoir cru en moi.

A mon grand-père, merci d'avoir été ce grand-père formidable que tu as été. Merci pour tous ces bons moments passés à tes côtés.

Je remercie également ma famille ainsi que toutes les personnes m'ayant soutenue et aidée tout au long de mes études de pharmacie.

A la mémoire de mon grand-père et de ma tante Gisèle

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	10
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	13
AVANT-PROPOS	14
PARTIE 1: LE MICROBIOTE INTESTINAL	15
Introduction	16
1. Description	16
1.1 Epithélium intestinal.....	16
1.2 Séquençage des génomes du microbiote.....	19
1.3 Composition phylogénétique.....	20
1.4. Mise en place du microbiote.....	23
2. Fonctions du microbiote	25
2.1 Fonction de barrière et de protection.....	25
2.2 Fonctions métaboliques.....	26
2.3 Fonction immunitaire.....	28
3. Evolution du microbiote au cours de la vie	29
3.1 Exposition aux antibiotiques.....	29
3.2 Le régime alimentaire.....	29
3.3 Le vieillissement.....	30
3.4 Certaines maladies chroniques.....	30
4. le système immunitaire intestinal	30
4.1 L'immunité innée.....	32
4.1.1 Les macrophages :.....	33
4.1.2 Les cellules dendritiques : CD.....	33
4.1.3 Les cellules lymphoïdes innées.....	33
4.2 Immunité adaptative :.....	34
4.2.1 Le GALT.....	35
4.2.3 Les lymphocytes T.....	35
4.2.2 Les Lymphocytes B.....	36
4.3 Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire muqueux.....	38
5. Microbiote pulmonaire	40
PARTIE 2 : LE VIRUS SARS-CoV-2	42
1. Origine	43
2. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2	43
2.1 Phylogénie.....	43
2.2 Structure et génome du SARS-CoV-2.....	44
2.2.1 Structure du virus.....	44
2.2.2 Génome.....	44
2.3 Une anthroponose.....	45
3. Transmission, infection cellulaire et cycle de réplication	46
3.1 Transmission.....	46
3.1.1 Transmission aérienne.....	46
3.1.2 Autres voies de transmissions envisagées.....	47
3.2 Pénétration du virus dans la cellule hôte.....	48
3.3 Cycle de réplication.....	49
4. Pathogénèse du SARS-CoV-2	50
4.1 Réponse immunitaire antivirale initiale.....	50
4.2 Orage cytokinique.....	53
4.3 Réponse humorale.....	54
4.4 Manifestations cliniques.....	55
4.4.1 Période d'incubation.....	55
4.4.2 Période de contamination.....	55
4.4.3 Infections asymptomatiques.....	56

4.4.4 Evolution clinique	56
4.4.5 Symptômes atypiques	57
4.4.5.1 Les formes neurologiques.....	57
4.4.5.2 Les formes digestives.....	58
4.4.6 Le COVID long	58
4.4.7 Facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie.....	59
5. Diagnostic.....	60
5.1 Détection des porteurs du virus : diagnostic précoce de la maladie	61
5.1.1 RT-PCR : technique de référence.....	61
5.1.2 Test antigénique	62
5.1.3 Mesures d'isolement en cas de test positif.....	62
5.2. Test sérologique : recherche des anticorps	63
6. Traitements:.....	63
6.1 Plasma de convalescence.....	65
6.2 : Quelques perspectives de traitement	66
7. Approche prophylactique : Vaccination	66
7.1 Vaccin COMIRNATY®- BioNTech/PFIZER	66
7.2 VAXZEVRIA® COVID 19 Vaccine AstraZeneca	67
7.3 Covid 19 Vaccine MODERNA.....	67
7.4 JANSSEN COVID 19 Vaccine.....	67
8. Emergence des variants	68
PARTIE 3 : LIEN ENTRE MICROBIOTE ET SARS-CoV-2	70
1. Microbiote intestinal et infections respiratoires.....	71
1.1 Axe bidirectionnel intestin-poumon.....	71
1.2 Interaction entre le microbiote intestinal et les infections respiratoires.....	72
1.3 Influence du microbiote pulmonaire sur l'intestin.....	74
2. Conséquence de l'infection du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal.....	74
2.1 Induction d'une dysbiose.....	74
2.2 Induction d'une diarrhée	76
2.3 : la dysbiose intestinale pendant le COVID-19.....	77
2.3.1 épuisement en bactéries commensales bénéfiques	77
2.3.2 Enrichissement en bactéries opportunistes pathogènes.....	78
2.4 Relation entre dysbiose intestinale et sévérité de la maladie	79
3. Modulation du microbiote intestinal.....	80
3.1 Probiotiques	81
3.1.1 Définition	81
3.1.2 Rôle des probiotiques dans la restauration d'un microbiote sain	81
3.1.3 Probiotiques et COVID-19	82
3.1.4 Probiotiques et vaccins.....	83
3.2 Prébiotiques	85
3.3 Symbiotiques.....	85
3.4 Les métabolites bactériens commensaux.....	86
3.3 Transplantation de microbiote fécal.....	88
CONCLUSION	89
BIBLIOGRAPHIE	90
RESUME	103

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE-2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGCC : Acide Gras à Chaîne Courte

AMP : Peptides Anti Microbiens

ARN : Acide RiboNucléique

AP-1 : Protéine Activatrice 1

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CD : Cellule Dendritique

CoV : Coronavirus

COVID-19 : *Coronavirus Disease 2019*

CRP : Protéine C Réactive

CSI : Cellule Souche Intestinale

DAMP : Damage Associated Molecular Pattern = motifs moléculaires associés aux dégâts

DIC : Coagulation Intra-vasculaire Disséminée

E : *Enterobacteriaceae*

Ec : *Enterococcus*

ELISA : *Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay* = technique d'immunoabsorption par enzyme liée

FOS : Fructo-OligoSaccharides

FMT : Transplantation du Microbiote Fécal

GALT : *Gut-Associated Lymphoid Tissue* = tissu lymphoïde associé à l'intestin

G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* = facteur de stimulation de colonies de granulocytes

GOS : Galacto-OligoSaccharides

HAAT : Thérapie Antivirale Hautement Active

HAS : Haute Autorité de Santé

IEC : *Intestinal Epithelial Cells* = CEI : cellules épithéliales intestinales

IMC : Indice de Masse Corporelle

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

ILC : *Innate Lymphoid Cells* = Cellule lymphoïde innée

IP-10 : *interferon gamma-induced protein 10* = protéine 10 induite par l'interféron gamma

IRF : *Interferon Regulatory Factor* = facteurs de régulation de l'interféron

ISG : *Interferon-Stimulated Gene* = gènes dits stimulés par l'interféron

LDH : Lactate deshydrogénase

LPS : LipoPolySaccharides

MAMP : *Microbe-Associated Molecular Pattern*

MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein 1*

MERS-CoV : *Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus* = Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MICI : Maladies Intestinales Chroniques de l'Intestin

MIP-1 : *Macrophage Inflammatory Protein 1*

NF-κB : Nuclear Factor-kappa B

NK : *Natural Killer*

NLR : NOD-like Receptors

NOD : Nucleotid-binding Oligomerization Domain proteins

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : motifs Moléculaires associés aux Agents Pathogènes

PCR : *Polymerase Chain Reaction* ou réaction de polymérisation en chaîne

pIgR : *polymeric immunoglobulin Receptor*

PP : Plaque de Payer

PRR : *Pattern Recognition Receptors* = récepteurs de reconnaissance de modèles

RT-PCR : *Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction*

SARS-CoV : *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus* = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

sIgA : Immunoglobuline A Sécrétoire

TACE : *Trans-Arterial ChemoEmbolization*

TDR : Test de diagnostic rapide

TFF : *Trefoil Factor Family* ou peptides en trèfle

TGF : *Transforming Growth Factor*

TH : T *helper* = Lymphocyte T auxiliaire

TMPRSS2 : *TransMembrane Protease Serine* ou protéase transmembranaire à sérine 2

TLR : *Toll-Like Receptor* = récepteur de type toll

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

Treg : Lymphocyte T Régulateur

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

VOC : *Variant Of Concern* ou variant préoccupant

VOI : *Variant Of Interest* ou variant à suivre

VUM : *Variant UnderMonitoring* = variant en cours d'évaluation

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA SIMPLIFIE DU LIGNAGE INTESTINAL.....	18
FIGURE 2 : ORGANISATION FONCTIONNELLE DE L'EPITHELIUM INTESTINAL.....	18
FIGURE 3 METHODE GLOBALE	19
FIGURE 4 : METHODE CIBLE	20
FIGURE 5 : REPARTITION DE LA FLORE INTESTINALE HUMAINE NORMALE	21
FIGURE 6 : ARBRE « PHYLOGENETIQUE »	22
FIGURE 7 : VOIES TRANSCELLULAIRE ET PARACELLULAIRE INTESTINALE.....	26
FIGURE 8 : VOIES DE BIOSYNTHESE DES AGCC.	27
FIGURE 9 : BARRIERE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'EPITHELIUM INTESTINAL	31
FIGURE 10 : REPRESENTATION DES DIFFERENTES CELLULES DE LA MUQUEUSE INTESTINALE	34
FIGURE 11 : SCHEMA SIMPLIFIE DE L'IMMUNITE MUCOSALE	37
FIGURE 12 : MODULATION MICROBIENNE DES LYMPHOCYTES	39
FIGURE 13 : VIRUS SARS-COV-2.....	42
FIGURE 14 : PHYLOGENIE SIMPLIFIEE DES CORONAVIRUS HUMAINS.....	44
FIGURE 15 :REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA STRUCTURE DU SARS-COV-2.....	45
FIGURE 16 : DUREE DE VIE DU COVID-19 SUR DIFFERENTES SURFACES.....	47
FIGURE 17 : MECANISME D'ENTREE DU SARS-COV-2 DANS LA CELLULE	49
FIGURE 18 : SCHEMA SIMPLIFIE DU CYCLE DE REPLICATION DU CORONAVIRUS	50
FIGURE 19 : CHRONOLOGIE DE LA REPOSE IMMUNITAIRE	52
FIGURE 20 : CHRONOLOGIE DU NIVEAU DE CONTAGIOSITE.....	55
FIGURE 21 : ILLUSTRATION D'UN PRELEVEMENT NASOPHARYNGE.....	61
FIGURE 22 : DETECTION DE L'ARN ET ANTICORPS AU COURS DU TEMPS.....	63
FIGURE 23 : APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LE COVID-19.	65
FIGURE 24 : IMPACT DES VARIANTS SUR L'IMMUNITE	68
FIGURE 25 : INTERACTION INTESTIN-POUMON	72
FIGURE 26 : ROLE DE L'ACE2 DANS L'EPITHELIUM INTESTINAL.....	75
FIGURE 27 : DYSBIOSE INTESTINALE ET DE DIARRHEE INDUITE PAR LE VIRUS.....	76
FIGURE 28 : COMPOSITION DU MICROBIOTE FECAL DES PATIENTS MALADES.....	77
FIGURE 29 : ECOSYSTEME MICROBIEN INTESTINAL.....	78
FIGURE 30 : MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	81
FIGURE 31 : ROLE DES PROBIOTIQUES DANS LA GESTION DU COVID-19	84
FIGURE 32 : EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE DU BUTYRATE.....	88

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LISTE DES BACTERIES PRODUCTRICES D'ACIDES GRAS A CHAINE COURTE[39].....	28
TABLEAU 2 : LIEN ENTRE GRAVITE DES SYMPTOMES, SECRETION DE CYTOKINES ET LYMPHOPENIE...54	
TABLEAU 3 : CLASSEMENT DES VARIANTS DU SARS-COV-2 EN FRANCE AU 25/08/2021	69

AVANT-PROPOS

Actuellement, le monde est confronté à une pandémie mondiale connue sous le nom de COVID-19. Cette maladie infectieuse est déclenchée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).

On dit souvent que l'intestin est notre deuxième cerveau tant son implication dans diverses maladies est immense. Cet organe, et plus particulièrement le microbiote qu'il contient, joue un rôle majeur de défense contre les agents pathogènes. Préserver l'intégrité du microbiote intestinal semble, par conséquent, essentiel dans la lutte contre le SARS-CoV-2.

Bien que cette maladie ait un tropisme pulmonaire, certains patients ont développé des symptômes gastro-intestinaux, ce qui nous laisse penser que le microbiote intestinal est affecté par le virus.

De plus les personnes avec un microbiote altéré (obèses, diabétiques, personnes âgées) sont plus à risques de développer des formes sévères du COVID-19.

Tous ces éléments nous laissent penser que le microbiote intestinal doit jouer un rôle important dans l'évolution et la sévérité de la maladie.

Cette thèse mettra en évidence les perturbations du microbiote provoquées par le virus mais également l'influence et l'immunomodulation du microbiote lors d'une infection virale ainsi que les conséquences d'un microbiote déséquilibré et nous discuterons enfin de l'intérêt d'une supplémentation prophylactique en prébiotiques, probiotiques et symbiotiques

PARTIE 1

LE MICROBIOTE INTESTINAL

Introduction

Au cours de l'évolution, le microbiote a établi une symbiose avec l'environnement intestinal. L'intestin humain lui fournit des nutriments et un environnement de reproduction pendant que le microbiote aide l'organisme à la fermentation des glucides, à la synthèse des vitamines, à la réduction de la perméabilité intestinale et à l'augmentation des mécanismes de défense immunitaire. Le microbiote intestinal est un écosystème complexe, son activité métabolique lui permet d'être considéré comme un organe à part entière. Avec le développement de technologies à hauts débits couplés aux méthodes indépendantes de culture, la dernière décennie a permis de révéler l'immense biodiversité du microbiote intestinal et son impact potentiel sur la santé.

1. Description

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, archées, champignons non pathogènes) dits commensaux, qui vivent dans un environnement spécifique appelé microbiome. Dans l'organisme, il existe différents microbiomes (peau, bouche, vagin etc.) mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux avec 10^{14} micro-organismes. Bien que sa composition en termes d'espèces soit propre à chaque individu, sa composition en terme de *phyla* et grands groupes phylogénétiques est très conservée d'un individu à un autre.

Son étude a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale. Lorsqu'il y a un déséquilibre entre les populations du microbiote intestinal (dysbiose), cela peut avoir des conséquences fonctionnelles importantes et être impliqué dans de nombreuses pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancer colorectal, etc.) mais aussi dans l'obésité[1] et l'autisme[2]. Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, et est réparti entre la lumière du tube digestif et la barrière intestinale. C'est ce que nous allons décrire dans les paragraphes suivants.

1.1 Epithélium intestinal

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique formé d'une seule couche de cellules appelées cellules épithéliales intestinales (*IEC*)[3]. La structure particulière, sous forme d'invaginations et de cryptes,

ainsi que la présence de microvillosités permet à ce tissu d'avoir une surface d'absorption très importante (Figures 1 et 2). L'épithélium intestinal a une grande capacité de régénération puisqu'il est entièrement renouvelé tous les 4 à 5 jours et est capable de se régénérer rapidement suite à des altérations provoquées par différents agents chimiques ou pathogènes.[4] Cette capacité de régénération est due en grande partie à la présence de cellules souches intestinales (CSI) situées au fond des cryptes. Les CSI prolifèrent activement et donnent naissance à des cellules progénitrices qui, après différenciation migrent vers le haut des cryptes jusqu'à rejoindre les villosités, où elles donneront les IEC. (Figure 1)

Comme cela est schématisé sur la Figure 2, les IEC majoritairement retrouvées sont les entérocytes (ou colonocytes au niveau du côlon). Ce sont des cellules pourvues de microvillosités ayant différentes fonctions. Elles permettent l'absorption des nutriments, grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques et jouent également un rôle de protection par un effet barrière.

Les autres cellules sont toutes des cellules sécrétrices :

- les cellules caliciformes (*Goblets cells*) ou cellules à mucus : nombreuses au niveau du côlon, elles renferment des glycoprotéines appelées mucines qui déterminent les propriétés rhéologiques du mucus (élasticité, viscosité, filance et adhérence) Ces cellules sécrètent également des peptides dits en feuille de trèfle (*trefoil factors*, TFF) qui avec les mucines participent à la formation du mucus. Les TFF veillent aussi à l'intégrité de la barrière intestinale puisque participant à la restitution et à la régénération de celle-ci lors des agressions bactériennes, virales ou médicamenteuses.
- les cellules entéroendocrines, productrices d'hormones telles que la sécrétine, la cholécystokinine et la somatostatine : elles interviennent dans la régulation de la motricité et des sécrétions digestives. Elles jouent un rôle aussi dans la prolifération cellulaire et l'angiogenèse.
- dans l'iléon, les cellules M sont retrouvées au niveau des plaques de Peyer où elles reconnaissent et captent les antigènes et les micro-organismes présents dans la lumière intestinale,
- au fond des cryptes de l'intestin grêle on retrouve les cellules de Paneth, qui participent au système immunitaire inné de la barrière intestinale en sécrétant des peptides antimicrobiens (AMP) (principalement les défensines). Ces cellules restent au fond des cryptes et ne sont pas présentes dans le colon afin d'éviter d'interférer avec le microbiote (beaucoup plus dense au niveau du colon) [5]

Sous l'épithélium de revêtement se situe un tissu conjonctif de soutien appelé *lamina propria*. Ce tissu comporte un réseau vasculaire et lymphatique très dense qui permet l'absorption des nutriments digérés. Il renferme également de nombreux éléments cellulaires participant au système immunitaire, qui servent de ligne de défense contre les microbes qui auraient franchi l'épithélium intestinal.

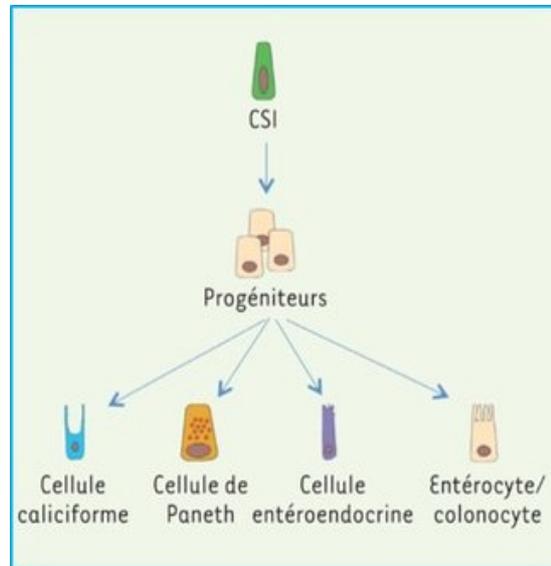


Figure 1 : Schéma simplifié du lignage intestinal. Les cellules souches intestinales (CSI) donnent naissance à des progéniteurs qui, après plusieurs divisions, se différencient pour générer les différents types cellulaires de l'intestin. [4]

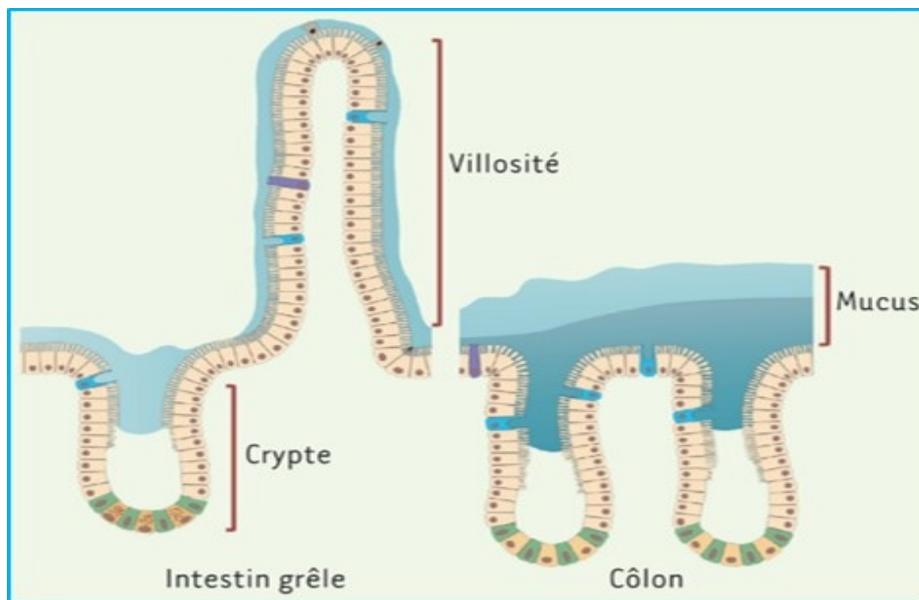


Figure 2 : organisation fonctionnelle de l'épithélium intestinal. Le code couleur est identique à celui de la figure 1. Les cellules souches et les progéniteurs intestinaux sont localisés au fond des cryptes. Au cours de leur différenciation, les cellules du lignage intestinal migrent en haut des cryptes. Dans l'intestin grêle, les cellules différenciées rejoignent les villosités. Seules les cellules de Paneth et leur équivalent colique persistent au fond de la crypte où elles restent étroitement associées aux CSI [4]

1.2 Séquençage des génomes du microbiote

Comme dans tout écosystème bactérien, plus de 90% des bactéries du microbiote vivent en anaérobie stricte et donc sont difficilement cultivables en laboratoire. Pour étudier le microbiote intestinal, des échantillons de selles doivent être prélevés sur des individus afin d'isoler les ADN des micro-organismes. Auparavant, en utilisant des techniques basées sur la culture, les scientifiques étaient en mesure d'isoler seulement 10% à 25% du microbiote. L'évolution des technologies de séquençage à haut débit, de bio-informatique ainsi que les approches métagénomiques[6] ont permis des avancées majeures dans notre compréhension du microbiote. La métagénomique du microbiote, qu'elle soit bactérienne, virale ou fongique, consiste à séquencer les génomes de plusieurs individus d'espèces différentes. Une analyse métagénomique donnera la composition précise du microbiote c'est-à-dire les espèces présentes, leur abondance et leur diversité. On distingue deux méthodes[7] :

- la méthode globale (Figure 3): cette approche permet d'avoir un aperçu global de la composition du microbiote (bactéries, virus, champignons etc. ...) ainsi que de son potentiel fonctionnel en analysant l'intégralité de chaque génome présent dans l'échantillon. Après fragmentation de tous les ADN et séquençage à l'aide d'un séquenceur à haut débit, les séquences consensus obtenues sont alignées sur des génomes connus référencés pour l'identification des espèces formant le microbiome. Les séquences absentes des bases de données définissent des espèces nouvelles qui peuvent être à leur tour annotées et incorporées dans les bases de données.

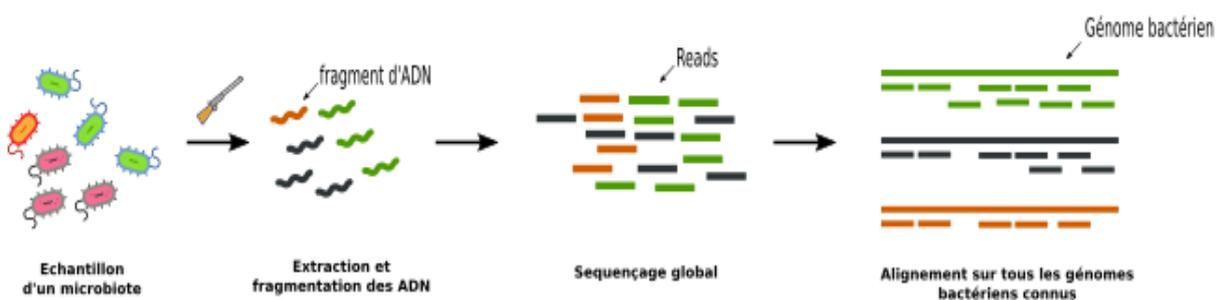


Figure 3 Méthode globale : L'ensemble des ADNs présents dans un échantillon de microbiote est séquençé.
[7]

- la méthode ciblée (figure 4) : Elle est utilisée lorsque l'on n'a aucune information sur la colonie qu'on souhaite étudier. Son principe est de séquencer un seul gène de la bactérie inconnue. Ce gène est commun à plusieurs espèces mais présente des régions suffisamment variables afin de discriminer une espèce. Le gène utilisé est celui de l'ARNr 16S car il est présent chez toutes les bactéries.

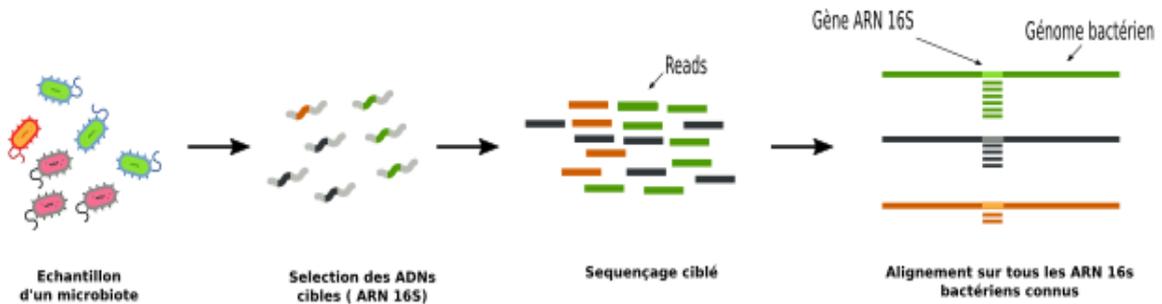


Figure 4 : Méthode ciblée : seuls les ADNs du gène cible sont séquencés. En bactériologie, le gène cible est l'ARN 16S [7]

Grâce aux analyses métagénomiques de nombreux programmes ont été entrepris. L'un des plus importants d'entre eux est l'étude MetaHIT, qui, à partir de l'analyse de 396 échantillons de selles, a permis de mettre en évidence 3,3 millions de gènes appartenant à plus de 1000 espèces différentes. Au plan individuel, elle a aussi montré que chaque individu portait en moyenne 540 000 gènes soit environ 160 espèces répartis en sept *phyla*. [8] Enfin, MetaHIT a été la première étude à démontrer l'extrême richesse de la flore intestinale, en identifiant des centaines d'espèces inconnues jusque-là.

En 2019, une autre analyse métagénomique a révélé 2 000 nouvelles espèces de bactéries intestinales [9].

1.3 Composition phylogénétique

Chaque individu héberge dans son tube digestif 10^{14} micro-organismes répartis en 160 espèces [8]. Plus de 95% de ces micro-organismes sont des bactéries. Le microbiote intestinal est propre à chacun néanmoins il existe un ensemble de bactéries communes à tous les individus répartis dans 15 à 20 espèces assurant des fonctions primordiales du microbiote. [10]

Au fur et à mesure que l'on se déplace de l'œsophage au rectum ce microbiote présente des différences marquées, aussi bien dans la diversité que dans le nombre de bactéries ; allant de 10^1 par gramme de contenu dans l'œsophage à 10^{12} par gramme de contenu dans le colon. Cette diversité est illustrée dans la Figure 5 : *Streptococcus* semble être le genre dominant dans l'œsophage distal, le duodénum et le jéjunum [23,24].

Le milieu acide de l'estomac empêchant l'implantation et le développement des bactéries, seules celles qui sont acidotolérantes sont capables d'y survivre. On y retrouve le genre dominant *Helicobacter*, sa présence détermine l'ensemble du paysage microbien de la flore gastrique, c'est-à-dire que lorsque *Helicobacter* habite l'estomac en tant que commensal, il existe une riche diversité constituée par d'autres genres

dominants tels que *Streptococcus* (le plus dominant), *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Veillonella*[11][12]. Cette diversité diminue une fois que *H. pylori* acquiert un phénotype pathogène.

Dans l'intestin grêle, on retrouve aussi une flore assez pauvre. En effet le temps de transit court, la présence d'enzymes digestives et de la bile ainsi que les contractions perpétuelles rendent l'environnement inhospitalier à la vie microbienne. Le microbiote de l'intestin grêle est dominé par les *Streptococcus*, les *Bifidobacterium*, les *Entérocooccus* et les *Lactobacillus*.[13]

La concentration en bactéries va augmenter à partir de l'iléon jusqu'à atteindre sa concentration maximale dans le colon avec 10^{10} à 10^{12} bactéries par gramme de contenu. On retrouve principalement des bactéries de type anaérobies, car en progressant dans le tube digestif, la quantité d'oxygène diminue. La flore colique est la plus abondante, elle représente plus de 70% des bactéries de notre organisme.[14]

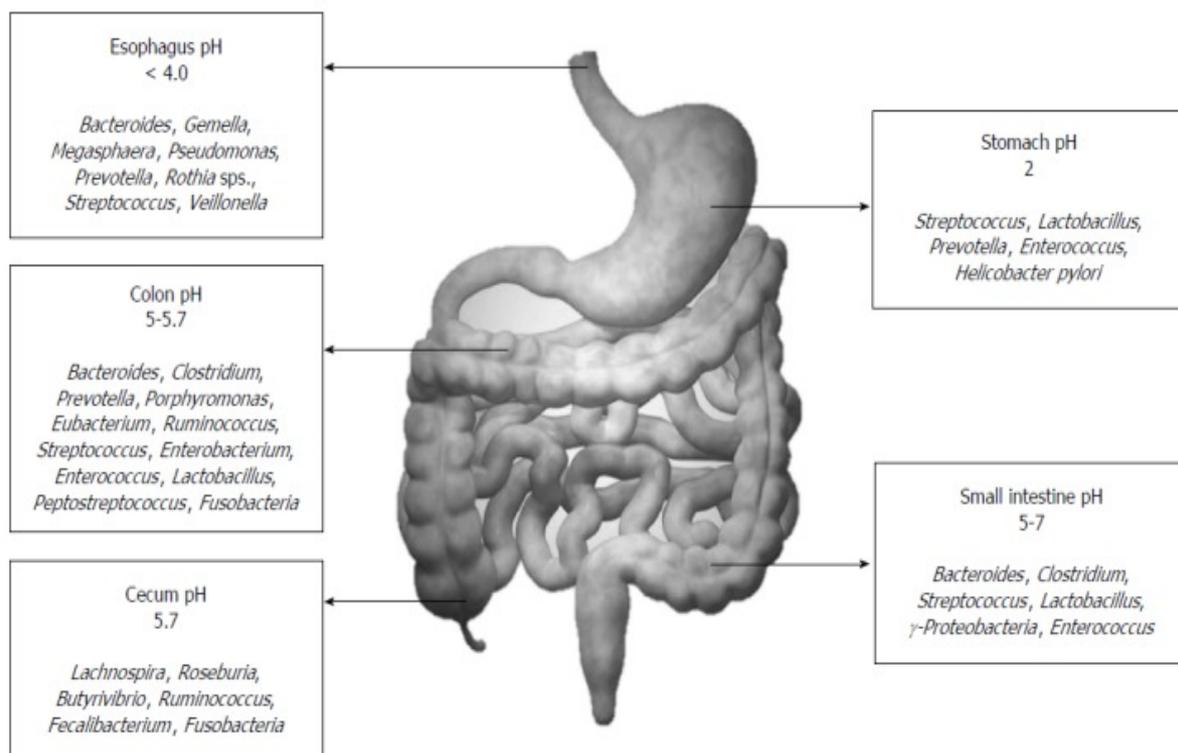


Figure 5 : Répartition de la flore intestinale humaine normale[14]

Toutes les bactéries du tractus intestinal sont regroupées en différents genres, eux-mêmes regroupés en *phylum*. Quatre *phyla* dominent le microbiote [15] : les *Firmicutes* (60 à 80%) les *Bacteroidetes* (10 à 40%), les *Actinobacteria* (2-25%) et les

Proteobacteria (1-2%). On retrouve également des bactéries des phyla *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Spirochaetes* en quantité moindre. (Figure 6)

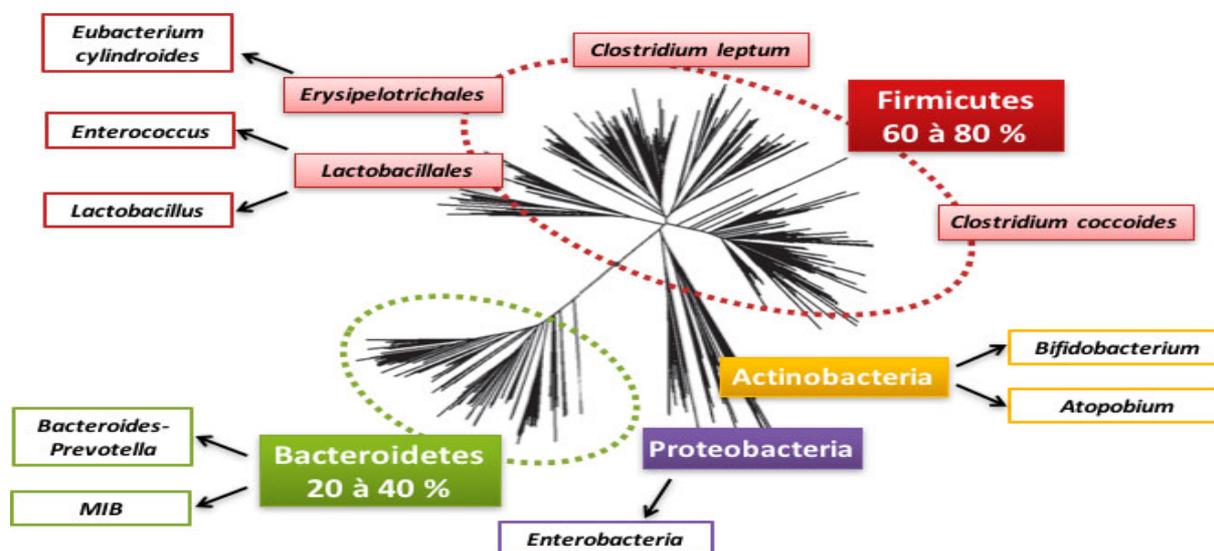


Figure 6 : arbre « phylogénétique ». Les phyla regroupent plusieurs familles bactériennes dans lesquelles on retrouve différents genres bactériens puis des espèces. Ainsi au sein du phylum des Proteobacteria, on retrouve par exemple le genre bactérien Enterobacteria qui regroupe entre autre l'espèce Escherichia coli. [16]

À côté des bactéries, qui sont les plus étudiées, d'autres types de micro-organismes sont présents dans le microbiote :

- Les champignons : estimé à moins de 0,1% de la biosphère microbienne, sont en général 100 fois plus volumineux que les bactéries, et leur complexité est également bien supérieure, suggérant qu'ils sont aussi des acteurs importants de l'écologie intestinale. Ils comprennent les espèces *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* et *Penicillium* [17]
- Les phages, virus ciblant les bactéries, sont présents en grand nombre dans l'intestin. En 2021 plus de 140 000 bactériophages ont été identifiés [18] et ils pourraient, comme ils le font dans les écosystèmes océaniques, y réguler les populations bactériennes. La diversité des virus présents dans le microbiote est très importante mais elle reste à explorer.
- Les *Archaeae* (Archées) et des Protistes participent également à l'équilibre de cet écosystème intestinal complexe. Ce sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes. Longtemps considéré comme des bactéries, les analyses génétiques et les méthodes de classification phylogénétiques ont permis de justifier la création d'un groupe à part entière.

Les espèces microbiennes ne s'organisent pas de manière aléatoire, le Consortium MetaHIT[19] propose de les classer en les regroupant selon leur fonction métabolique, elle-même influencée par le régime alimentaire de l'hôte. Le microbiote de chaque individu serait caractérisé par une signature microbienne appelée «entérotipe» [19]. Ainsi il existerait trois entérotypes correspondant à une dominance de *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus* avec pour chacun des entérotypes une co-abondance de genres bactériens différents. L'existence de l'entérotipe *Ruminococcus* est cependant controversée[20]. De plus, les entérotypes *Bacteroides* et *Prevotella* seraient étroitement corrélés à la nature de notre régime alimentaire sur le long terme. L'entérotipe *Bacteroides* (entérotipe 1) serait associé à un régime riche en protéines et graisses animales alors que l'entérotipe *Prevotella* (entérotipe 2) serait associé à un régime riche en glucides et fibres. Ils montrent également qu'un changement de régime pendant 10 jours ne suffit pas à changer d'entérotipe mais qu'un individu peut en changer sous l'influence de son mode de vie notamment son régime alimentaire (les sujets végétariens sont plus fréquemment d'entérotipe *Prevotella*). [21][22]

Bien que plusieurs études aient également pu détecter les entérocytes, leur existence et leur organisation restent encore discutées.[23].

Une fois l'intestin de l'hôte colonisé, le microbiote est relativement stable dans le temps. Par ailleurs, il existe un phénomène de résilience, c'est-à-dire de retour à l'équilibre après un événement perturbateur (comme la prise d'antibiotiques par exemple). Le microbiote se met en place de la naissance à l'âge de deux ans environ.

1.4. Mise en place du microbiote

Malgré une exposition *in utero*[24][25], la grande majorité des microbes qui coloniseront l'intestin du nourrisson sont acquis après l'accouchement. Ensuite, le tube digestif du nouveau-né, particulièrement permissif, est rapidement colonisé par les bactéries maternelles et environnementales essentiellement des *Escherichia coli*, des Streptocoques, Staphylocoques qui sont des bactéries anaérobies facultatives. Ces premières bactéries vont rapidement consommer l'oxygène contenu dans la lumière intestinale, permettant l'implantation des genres anaérobies stricts issus de l'alimentation, à base de lait, notamment les Bifidobactéries et les Lactobacilles. Plus tard, d'autres genres bactériens vont s'installer dans le tractus intestinal comme *Bacteroides* et *Eubacterium*. Les niveaux de population y atteignent rapidement 10¹¹ bactéries par gramme de selles. L'âge du sevrage est une étape transitoire qui

induit de forts changements dans la composition du microbiote par l'introduction d'aliments solides et variés (légumes, féculents, viandes etc.). Après sevrage (entre deux et trois ans de vie) le microbiote intestinal est considéré comme étant en équilibre et stable.[26]

Plusieurs facteurs vont influencer la mise en place du microbiote, comme nous allons le détailler dans les paragraphes ci-dessous.

- le mode d'accouchement :

Le mode d'accouchement détermine la primo-colonisation bactérienne du tractus intestinal du nouveau-né. Ainsi lors d'un accouchement par voie basse, le nourrisson est inoculé avec du microbiote vaginal et fécal, qui diffère du microbiote cutané rencontré lors d'une césarienne. Les bébés accouchés par voie vaginale ont une colonisation précoce et enrichie de lactobacilles, *Bactéroïdes* et de *Prevotella*. Ceux, nés par césarienne présentaient une plus faible proportion de Bifidobactéries et *Bacteroïdes fragilis* [27] mais il a été démontré qu'ils développaient une réponse immunitaire humorale plus forte reflétant peut-être une exposition excessive à l'antigène à travers la barrière intestinale vulnérable[28].

- le mode d'alimentation

La flore qui s'implante chez le nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait infantile. Alors que les bébés allaités ont plus de bifidobactéries, de lactobacilles, de Staphylocoques et de Streptocoques[29]; ceux nourris au lait artificiel présentent plus de *Bacteroïdes*, de clostridies et des protéobactéries. Le lait maternel est important pour les défenses immunitaires du nourrisson car il contient des IgA, de la lactoferrine et des défensines, protégeant contre les infections et contribuant à la maturation du système immunitaire dans les premiers jours de vie[30]. Les oligosaccharides (prébiotiques) du lait maternel sont bifidogènes c'est-à-dire qu'ils permettent la prolifération des *Bifidobacterium* qui ont des propriétés probiotiques[31]. Ce facteur est considéré comme protecteur vis-à-vis des infections exogènes.

- le terme

Le terme de la grossesse semble également jouer un rôle dans la mise en place du microbiote intestinal. Les enfants prématurés ont un microbiote moins diversifié et les espèces anaérobies strictes semblent s'implanter plus tardivement que chez les nourrissons nés à terme[32]. Toutefois, cela pourrait être dû au fait que les enfants nés

prématurément naissent souvent par césarienne et restent hospitalisés plus longtemps avec souvent un traitement antibiotique.

- l'antibiothérapie

Le microbiote bactérien est très important au cours des premiers mois de la vie. On constate que les nouveau-nés ayant pris des antibiotiques ainsi que ceux dont la mère ayant eu une antibiothérapie au cours de la grossesse et de l'allaitement[33], présentent une réponse immunitaire antivirale moins efficace, un portage inférieur des lactobacilles, des bifidobactéries et des entérocoques.

2. Fonctions du microbiote

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions essentielles pour le maintien de la santé de l'hôte. D'une part du fait de sa présence, véritable biomasse, le microbiote a un rôle de barrière en maintenant l'intégrité de l'épithélium, d'autre part les micro-organismes qui le composent possèdent un potentiel métabolique considérable et enfin leur rôle a été établi dans le développement et la maturation du système immunitaire.

2.1 Fonction de barrière et de protection

Le microbiote intestinal forme une barrière contre la colonisation du tractus gastro-intestinal par des bactéries exogènes. Les bactéries commensales en étant plus nombreuses, par compétition, vont utiliser les nutriments et occuper les espaces disponibles ne laissant que peu de substrats et de place pour les pathogènes qui ne peuvent pas coloniser l'intestin (c'est la résistance directe à la colonisation des pathogènes). Par ailleurs, le microbiote produit des bactériocines et est capable de stimuler la production de peptides anti microbiens (lysozyme) par les cellules épithéliales. Il induit également la production des IgA sécrétoires et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, ce qui empêche l'invasion par des bactéries pathogènes. En modulant l'expression des gènes des cellules épithéliales[15], le microbiote régule ainsi la composition du mucus (c'est la résistance indirecte à la colonisation des pathogènes).

Lorsque cette barrière est altérée, dû à une flore trop pauvre par exemple, les antigènes présents dans la lumière intestinale se retrouvent directement en contact avec les villosités (bordures en brosse) des entérocytes, qui peuvent se rétracter et entraîner une hyperperméabilité. Les jonctions serrées s'ouvrent et la muqueuse intestinale n'est

plus suffisamment étanche et peut laisser passer des macronutriments et micro-organismes pouvant s'avérer pathogènes (Figure 7)

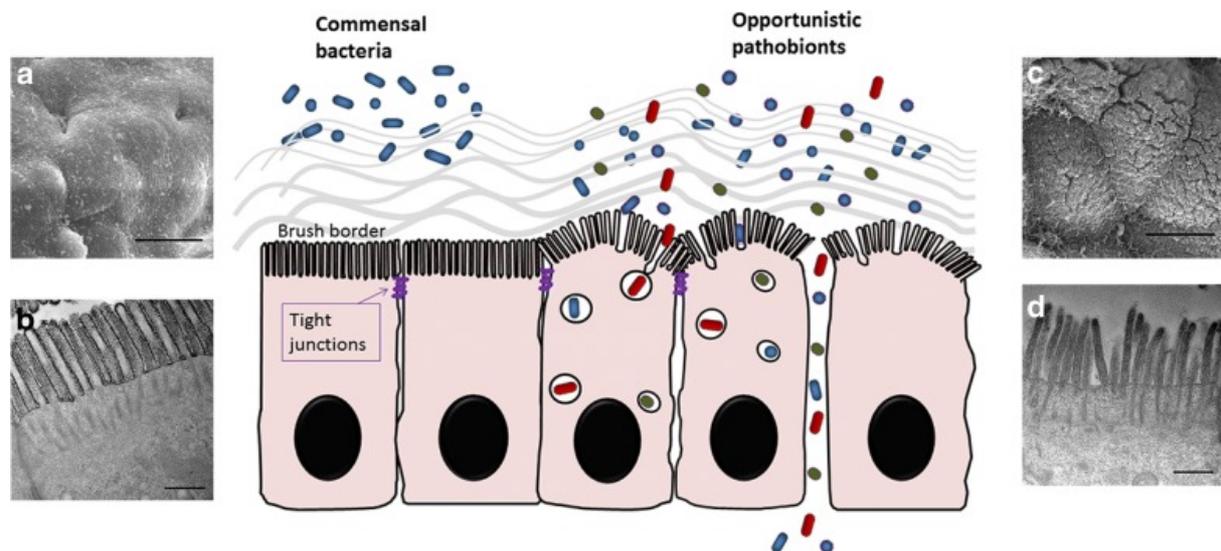


Figure 7 : Voies transcellulaire et paracellulaire intestinale : La bordure en brosse des entérocytes forme la barrière transcellulaire, les jonctions serrées forment la barrière paracellulaire. Les deux sont des barrières physiques ultra structurées empêchant l'afflux de bactéries commensales dans des conditions saines. Dans des conditions pathologiques la bordure en brosse se retrouve en éventail et les jonctions serrées s'ouvrent, les bactéries commensales et pathogènes peuvent accéder à la lamina propria. (a) micrographie électronique à balayage vue de face de la barrière en condition saine, (b) micrographie électronique à transmission de la vue longitudinale des bordures en brosse hautement organisées dans des conditions physiologiques (c) micrographie électronique à balayage vue de face en condition pathologique et (d) micrographie électronique à transmission de la vue longitudinale des bordures en brosse désorganisées dans des conditions pathologiques.[34]

2.2 Fonctions métaboliques

Les glucides, les protéines et les peptides contenus dans les fibres alimentaires non digérées dans les parties supérieures, parviennent au côlon où ils vont être transformés par le microbiote colique afin, d'une part de fournir aux bactéries l'énergie nécessaire à leur croissance, et d'autre part de produire des métabolites exerçant des effets bénéfique pour l'hôte.

La chaîne trophique de dégradation des fibres alimentaires commence par les communautés bactériennes fibrolytiques qui ont le potentiel enzymatique de dégrader les polysides complexes en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) (Figure 8). Ces bactéries sont également glycolytiques puisqu'elles fermentent les oses libérés et en tirent l'énergie nécessaire à leur croissance. Les produits finaux de la fermentation sont les acides gras à chaînes courtes (AGCC) : acétate, butyrate et propionate. Les bactéries capables de produire des AGCC sont listées dans le Tableau 1

Durant cette fermentation, des gaz (H_2 , CO_2) seront produits, ils seront dégradés par les microorganismes hydrogénotrophes qui utilisent l'hydrogène afin de réduire le dioxyde

de carbone en méthane (archées méthanogènes) et en acétate (bactéries acétogènes) et les sulfates en sulfure d'hydrogène (bactéries sulfato-réductrices).[35]

Ces AGCC vont avoir de nombreux rôles dans l'homéostasie intestinale. Dans un premier temps ils constituent une source d'énergie important pour le microbiote[36], ensuite, ils ont un rôle immunomodulateur, et semblent être impliqués dans le maintien d'un état anti-inflammatoire au niveau intestinal[37]. Cette partie sera détaillée dans le chapitre 4.3.

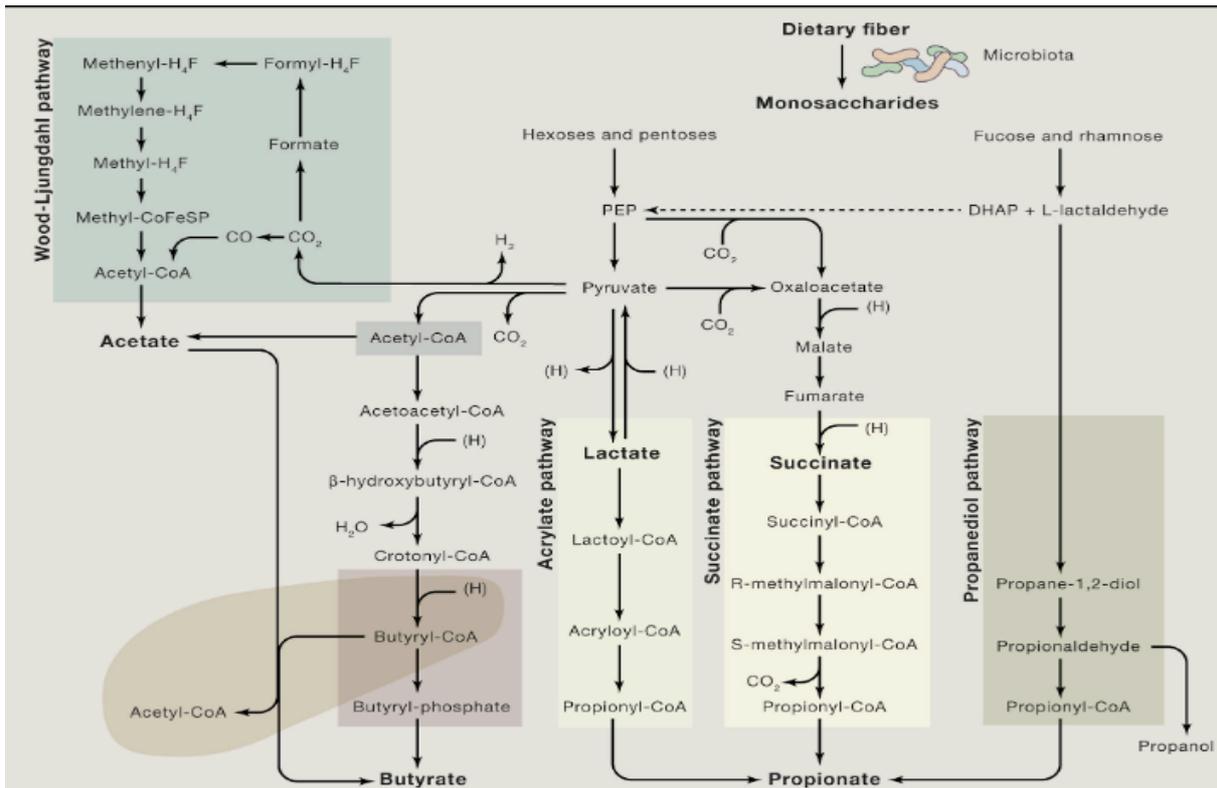


Figure 8 : Voies de biosynthèse des AGCC. La conversion microbienne des fibres alimentaires dans l'intestin entraîne la synthèse des trois principaux AGCC, l'acétate, le propionate et le butyrate. L'acétate est produit à partir du pyruvate via l'acétyl-CoA et également via la voie Wood-Ljungdahl. Le butyrate est synthétisé à partir de deux molécules d'acétyl-CoA, produisant de l'acétoacétyl-CoA, qui est ensuite converti en butyryl-CoA via β-hydroxybutyryl-CoA et crotonyl-CoA. Le propionate peut être formé à partir du PEP par la voie du succinate ou la voie de l'acrylate, dans laquelle le lactate est réduit en propionate. Les microbes peuvent également produire du propionate par la voie du propanediol à partir de sucres désoxyhexoses, tels que le fucose et le rhamnose. PEP : phosphoénolpyruvate; DHAP : dihydroxyacétonephosphate[38]

Tableau 1 : liste des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte[39]

Table. 1 Biosynthesis of SCFAs in the intestine

Biosynthesis of SCFAs in the intestine			
SCFA	Biosynthesis	Microorganisms	References
acetate	from pyruvate in acetyl-CoA pathway	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp.	Koh et al., 2016
	reductive acetyl-CoA pathway (Wood-Ljungdahl pathway)	<i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	
propionate	succinate pathway	<i>Bacteroidetes</i> spp, <i>Roseburia</i> spp., <i>Firmicutes</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Eubacterium</i> spp, <i>Coprococcus</i> spp., <i>Dialister succinatiphilus</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i>	Reichardt et al., 2014
	acrylate pathway	<i>Clostridium</i> sp., <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Coprococcus catus</i> , <i>Clostridium</i> sp.,	
	propanediol pathway	<i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Eubacterium halli</i> , <i>Clostridium</i> sp.	
butyrate	butyryl-CoA transferase:acetate Co-A pathway	<i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Anaerostipes hadrus</i> , <i>Coprococcus</i> spp, <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Faecalibacterium prasinii</i> ,	Reichardt et al., 2014 Vital et al., 2014
	butyrate kinase pathway	<i>Bacteroidetes</i> spp., <i>Coprococcus</i> spp.	Reichardt et al., 2014 Vital et al., 2014

2.3 Fonction immunitaire

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. La découverte de cette fonction essentielle vient de l'observation des différences entre souris axéniques (élevées en milieux stériles et donc dépourvues de microbiote) et souris conventionnelles (élevées en animalerie classique).[40] Les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal comme une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, un déficit en certaines populations lymphocytaires T, une diminution de la sécrétion intestinale d'IgA, de la concentration d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines. Mais le plus intéressant est que ces anomalies ne se cantonnaient pas au système immunitaire intestinal, puisqu'on observait dans la rate et les ganglions lymphatiques des zones lymphocytaires atrophiées. Par ailleurs, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient.

L'homéostasie intestinale est notamment sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17 principalement) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Il a récemment été montré que certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales alors que d'autres stimulent les Treg par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent. Elles participent ainsi au maintien

de l'homéostasie intestinale. Le lien entre microbiote et système immunitaire sera traité plus en détail au chapitre 4 :

3. Evolution du microbiote au cours de la vie

Comme nous l'avons déjà expliqué, le microbiote intestinal est influencé par de multiples facteurs, notamment le mode d'accouchement et d'alimentation du nourrisson. Mais il existe d'autres facteurs qui influencent son évolution.

3.1 Exposition aux antibiotiques

En détruisant aussi bien les bactéries pathogènes que commensales, les antibiotiques peuvent modifier la composition microbienne et entraîner une perte de résistance à la colonisation. Par conséquent, l'hôte peut être rendu vulnérable à la colonisation future par d'autres agents pathogènes et une dysbiose peut s'installer entraînant des troubles digestifs et une vulnérabilité accrue. De manière générale cette dysbiose sera transitoire dans la majorité des cas, le microbiote étant assez résilient[41]. Néanmoins, l'altération du microbiote dépendra de la sensibilité des bactéries vis-à-vis de l'antibiotique, du spectre de l'antibiotique utilisé et de sa durée d'utilisation : il a été démontré que l'effet de l'utilisation, même à court terme (7j) d'antibiotique à large spectre avec une couverture anaérobie prédominante (par exemple la clindamycine) pouvait durer jusqu'à deux ans avec une altération persistante de la diversité des *Bacteroides*[42].

3.2 Le régime alimentaire

L'alimentation est le déterminant le plus important dans la composition, la diversité et la richesse du microbiote, même à l'âge adulte. En général, une alimentation riche en fruits, légumes et céréales est associée à une richesse et une diversité plus élevées du microbiote intestinal. Les individus consommant ce type de régime ont une plus grande abondance d'organismes métabolisant les glucides insolubles comme ceux du phylum des *Firmicutes* tels que *Ruminococcus bromii*, *Roseburia* et *Eubacterium rectale*[43]. Il a été récemment montré qu'une administration pendant 4 jours d'un régime à base de protéines animales entraînait une diminution de l'abondance de *Firmicutes* et une augmentation de celle des organismes tolérants à la bile tels que *Alistipes sp.* et *Bacteroides sp.* du phylum *Bacteroidetes* et *Bilophila sp.* du phylum *Proteobacteria*. Cela indique que des changements alimentaires très courts peuvent avoir un impact substantiel sur le microbiote intestinal[44].

3.3 Le vieillissement

La variabilité interindividuelle des souches qui composent le microbiote des personnes âgées est très importante et est supérieure à celle observée chez des adultes plus jeunes. On observe une diminution significative des proportions relatives de *Bacteroidetes* et *Firmicutes* chez les adultes plus âgés.[26]

3.4 Certaines maladies chroniques

Dans certaines maladies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le diabète, l'obésité, il a été observé une modification caractéristique dans la composition de la flore intestinale.

De nombreuses études ont documenté des différences dans la composition du microbiote intestinal des patients atteints de MICI, en particulier en ce qui concerne la diversité microbienne et l'abondance relative de taxons bactériens spécifiques. En effet on note une modification du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes*, avec un rapport qui s'échelonne de 1/1 à 3/1 au lieu de 10/1 chez le sujet sain. On constate un déficit marqué du groupe *Firmicutes* (*Faecalibacterium prauznitzii* producteurs de AGCC), à la fois en nombre d'espèces et en proportion et inversement, les Protéobactéries, tels que les *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) sont couramment augmentées[45]. Les études en cours cherchent à déterminer si cette dysbiose est une cause ou une conséquence de la pathologie.

4. le système immunitaire intestinal

Le premier rempart contre les agents pathogènes est la barrière physicochimique formée par le mucus et les cellules épithéliales. Dans le colon, le mucus forme un film muqueux très épais qu'on peut séparer en deux couches : une couche externe fluide où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance, et une couche interne très dense et quasiment stérile, limitant les contacts directs des micro-organismes avec l'épithélium (Figure 9). De plus, les cellules de Paneth avec les entérocytes adjacents, vont produire et libérer dans la lumière intestinale des AMP : peptides antimicrobiens (lysozyme, α -défensine, RegIII γ ...) (Figure 9) qui vont coopérer avec le mucus afin de réduire les contacts entre microbes et épithélium. Des études ont mis en évidence le rôle crucial des AMP dans la défense muqueuse de l'hôte, indiquant qu'ils affectent directement le microbiote dans la lumière intestinale[46][47].

Notamment RegIII cible spécifiquement les bactéries Gram-positives et RegIII γ joue un rôle essentiel dans la séparation des bactéries de l'épithélium intestinal. Son absence conduit à une colonisation bactérienne accrue sur l'épithélium et à l'activation de l'immunité adaptative.[48] Certains AMPs sont synthétisés de manière constitutive mais d'autres vont être produits après stimulation des récepteurs de l'immunité innée par les bactéries du microbiote lors de la détection d'une agression.

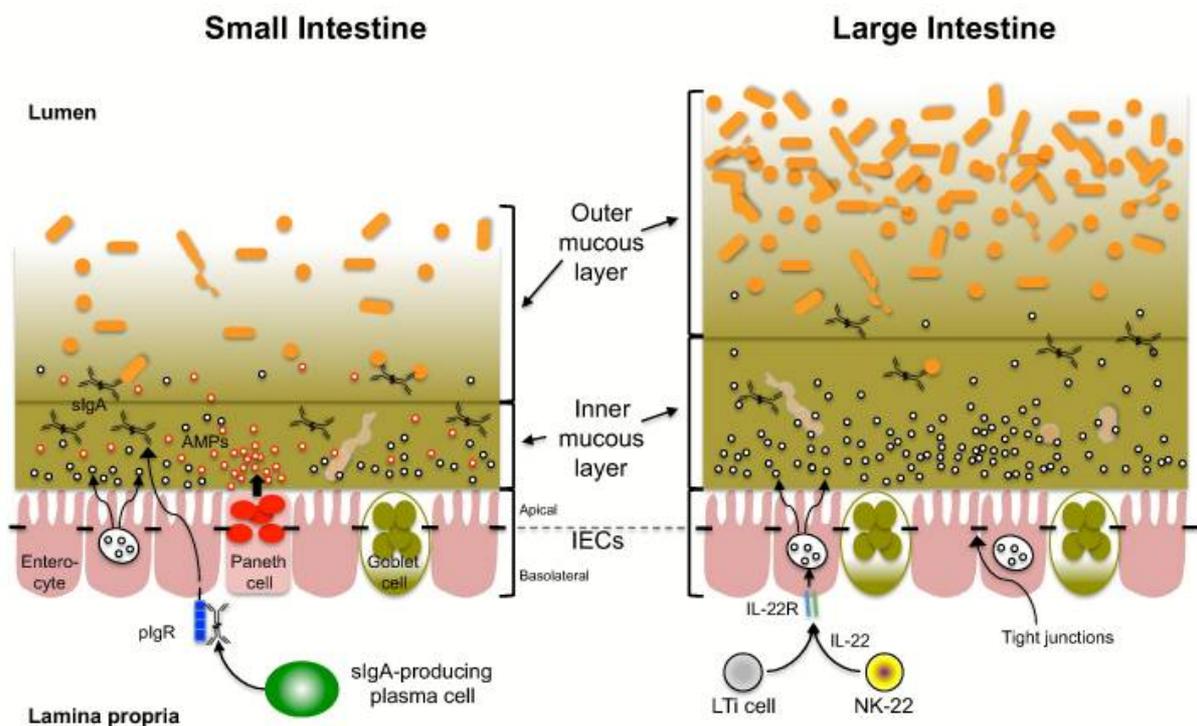


Figure 9 : barrière physico-chimique de l'épithélium intestinal[49]

Les cellules caliciformes produisent de la mucine, qui est organisée en un gel de protéoglycane interne dense formant une couche muqueuse interne adhérente à l'épithélium, et une couche muqueuse externe moins densément réticulée fortement colonisée par des constituants du microbiote s'attachant et fournissant des acides gras à chaîne courte. La couche muqueuse interne est imperméable à la colonisation ou à la pénétration bactérienne, en raison de sa forte concentration d'AMP bactéricides, ainsi que d'IgA sécrétoires (sIgA), qui sont transportées à travers les IEC où elle sont liées par le récepteur d'immunoglobuline polymérique (pIgR). Les cellules lymphoïdes innées (ILC), y compris les cellules LTI et NK-22, réagissent aux signaux du microbiote pour produire IL-22, un important stimulateur de la production d'AMP. Il existe une stimulation continue du microbiote pour induire la production de peptides antimicrobiens (AMP), à la fois par les entérocytes et par les cellules de Paneth.

La deuxième ligne de défense est l'activation des cellules immunitaires. C'est d'abord le système immunitaire inné qui est mis en jeu car rapidement mobilisable mais non spécifique à l'agent pathogène, puis en réponse aux signaux des cellules de l'immunité innée, la réponse adaptative s'active, plus lente à mobiliser mais apportant spécificité et mémoire.

Toutes ces cellules interagissent entre elles grâce aux cytokines qui sont sécrétées par l'ensemble des cellules immunitaires. Ce sont des protéines qui en se liant aux récepteurs des cellules cibles, sont capables de déclencher des cascades de signalisation intracellulaire qui modifieront l'expression des gènes des cellules cibles et donc de

réguler leur activité. Elles peuvent avoir une action pro-inflammatoire (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) ou anti-inflammatoire (IL-10 ou le TGF- β). Ces derniers jouent un rôle de régulation permettant ainsi que la réaction inflammatoire ne devienne exagérée et donc pathologique.

4.1 L'immunité innée

L'immunité innée permet la défense de l'organisme contre les agents infectieux de façon immédiate car elle ne nécessite pas de division cellulaire. Elle est constituée de plusieurs type de cellules disséminées dans la *lamina propria* : (Figure 10) macrophages, cellules dendritiques et les cellules lymphoïdes innées. Les macrophages et les cellules dendritiques sont capables de se comporter en cellules présentatrices de l'antigène.

Les agents pathogènes, ayant traversés le mucus puis adhérents à l'épithélium intestinal vont générer des signaux distincts perçus par les cellules de l'immunité innée. Ces dernières, grâce à leur récepteur PRR (*pattern recognition receptors*) reconnaissent des motifs particuliers spécifiques aux microorganismes appelés MAMP et PAMP (motifs moléculaires associés aux agents pathogènes) pour les agents pathogènes. L'interaction PAMP-PRR va déclencher la réponse inflammatoire avec sécrétion d'IL-1 β et activation de l'immunité adaptative. Une fois les PRR activés, les cellules immunitaires innées agissent directement pour détruire ou limiter la progression de l'agent infectieux. Cette réponse très rapide débute dans les minutes qui suivent l'infection mais ne permet pas l'élaboration d'une mémoire immunologique lorsque l'hôte est à nouveau confronté au même agent infectieux. On distingue plusieurs familles de PRR tels que les TLR (*toll-like receptor*), les NLR (*nod-like receptor*) ou encore les RLR (*rig-like receptor*). Par exemple lors d'une infection avec un virus à ARN ce sont les TLR 7-8 qui vont reconnaître le PAMP du virus.

Un autre moyen d'identifier les agents pathogènes se fait par l'intermédiaire des cellules M. Ce sont des cellules particulières de l'épithélium intestinal qui, grâce à leur activité de transcytose et d'endocytose, vont collecter les antigènes présents dans la lumière et les transporter vers les cellules dendritiques.

Détaillons ces différentes cellules immunitaires :

4.1.1 Les macrophages :

Les macrophages sont les cellules les plus nombreuses dans la *lamina propria*. Ils sont renouvelés en permanence à partir des monocytes sanguins puis se différencient dans l'intestin où ils deviennent sécréteurs d'IL-10 et acquièrent une activité très importante de phagocytose. Notons que cette cytokine anti-inflammatoire participe au conditionnement des macrophages qui deviennent tolérants aux signaux pro-inflammatoires émis par les bactéries du microbiote. Ainsi une bactérie intestinale ayant franchi l'épithélium, va être éliminée par les macrophages sans provoquer de réaction délétère. Néanmoins, en cas d'infection par des micro-organismes appartenant au « non-soi », des monocytes sanguins non conditionnés, capable de produire de grandes quantités de cytokines inflammatoires (TNF α et IL1 β), sont recrutés localement afin de participer à leur élimination.

4.1.2 Les cellules dendritiques : CD

Les cellules dendritiques intestinales permettent de reconnaître les agents pathogènes extérieurs et de générer une réponse immune adaptative. Grâce à leur dendrites, elles captent les antigènes de la lumière intestinale vers le GALT dans la *lamina propria* afin de les présenter aux lymphocytes T. Contrairement aux macrophages qui restent dans la muqueuse, les cellules dendritiques, en migrant dans les ganglions mésentériques, peuvent recruter et activer des lymphocytes naïfs. Elles produisent de l'IL-23.

4.1.3 Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées (ILC : *innate lymphoid cells*) forment une famille d'effecteurs tissulaire dépourvus de récepteur spécifique à l'antigène. Localisées dans les tissus et dans les cellules épithéliales, elles sont capables de produire des cytokines rapidement. Du fait de l'existence de similitude entre les ILC et les lymphocytes T activés en ce qui concerne les facteurs de transcription et les cytokines produites, la nomenclature des lymphocytes T auxiliaires a été utilisée pour établir celle des ILC.

On peut classer les ILC en deux groupes : les ILC cytotoxiques (les cellules *Natural Killer* : NK) capable de reconnaître les PAMP et produisant de l'Interféron- γ (IFN- γ) et les ILC auxiliaires.

Les ILC auxiliaires sont divisés en 3 types : les ILC1 produisant de l'IFN- γ , les ILC2 producteurs d'IL-5 et d'IL-13 et les ILC3 sécrétant l'IL-17 et IL-22.[50]

L'IL-22 va stimuler la production de mucus et d'AMP par l'épithélium, il va aussi favoriser l'homéostasie et la réparation de l'épithélium lors d'une infection[51]

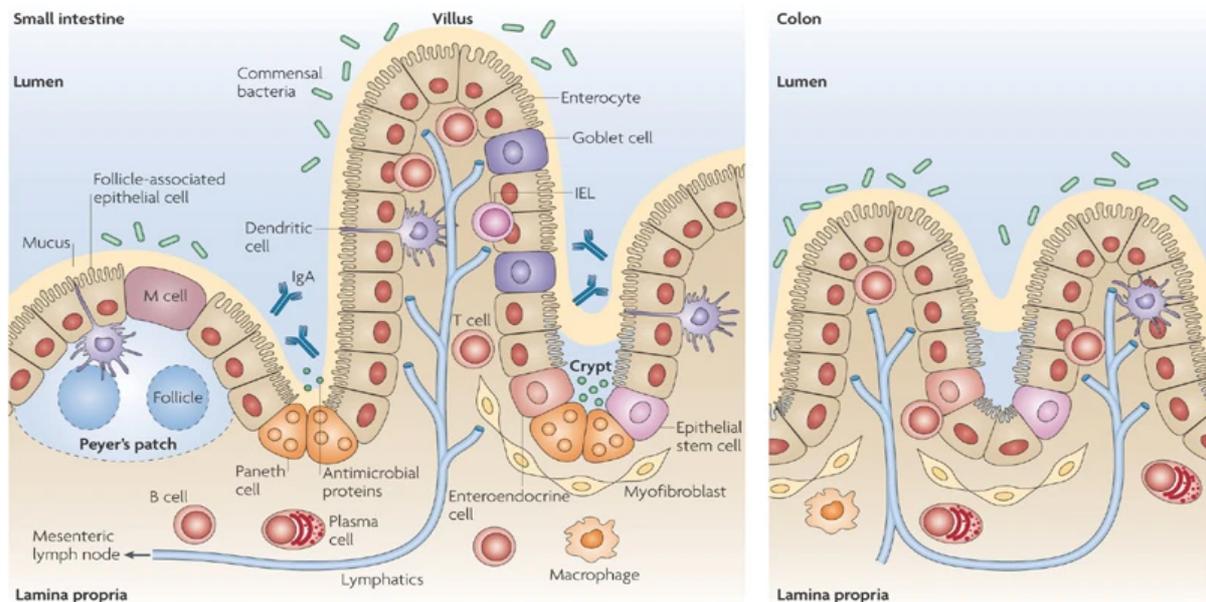


Figure 10 : représentation des différentes cellules de la muqueuse intestinale. Une seule couche de cellules épithéliales intestinales (IEC) fournit une barrière physique qui sépare les milliards de bactéries commensales dans la lumière intestinale de la lamina propria sous-jacente. Les IEC qui tapissent la lumière sont baignées de nutriments, de bactéries commensales, d'IgA et de mucus produit par les cellules caliciformes. Ces IEC se différencient ensuite en entérocytes villosus ou coliques, qui absorbent les nutriments (intestin grêle) et l'eau (côlon). En plus des entérocytes différenciés et des cellules caliciformes, les IEC progénitrices se différencient à la fois en cellules entéroendocrines, qui sécrètent des hormones entériques, et en cellules de Paneth à la base des petites cryptes intestinales. Sous les IEC, la lamina propria est constituée de cellules stromales (myofibroblastes), de cellules B (en particulier de plasmocytes producteurs d'IgA), de cellules T, de macrophages et de cellules dendritiques. Certains sous-ensembles de cellules T et de cellules dendritiques se localisent entre les IEC. L'intestin grêle a des régions d'épithélium spécialisé appelées tissu associé aux follicules et également des cellules microfold (M) qui recouvrent les plaques de Peyer. IEL= lymphocyte intraépithélial [52]

4.2 Immunité adaptative :

L'immunité adaptative est activée à la suite de la reconnaissance d'agents infectieux par le système immunitaire inné.

L'initiation de la réponse immunitaire adaptative a lieu dans des sites spécifiques appelés follicules lymphoïdes, ils peuvent être isolés (ILF : follicules lymphoïdes isolés) ou s'agréger entre eux sous forme de structures organisées telles que les plaques de Peyer (PP) dans l'intestin grêle (voir Figure 10). Les ILF et les PP font partie des tissus lymphoïdes associés au tube digestif (GALT) : c'est le principal support du système immunitaire intestinal.

4.2.1 Le GALT

Le GALT est composé de plusieurs types de tissus lymphoïdes stockant les cellules immunitaires (dont les lymphocytes B et T). Il n'est pas uniformément présent dans le tube digestif, mais concentré à plusieurs endroits ; comme par exemple dans les plaques de Peyer de l'intestin grêle, dans les végétations adénoïdes du pharynx, dans les plaques caecales ou dans les plaques coliques (agrégats lymphoïdes). Il existe également des centaines de follicules lymphoïdes isolés, sous forme de structures uniques, dispersées dans l'intestin grêle et le côlon.

4.2.3 Les lymphocytes T

Ils éliminent les agents pathogènes au cours de la réaction de défense de l'hôte et induisent une inflammation des tissus. Si cette inflammation est importante, elle entraînera une destruction des tissus. Comme pour les ILC, les Lymphocytes T peuvent être classés en deux groupes : les LT cytotoxiques : CD8⁺ et les LT effecteurs : LT CD4⁺

Les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs qui, au sein du GALT, sont activés. Au cours de cette phase d'activation les lymphocytes naïfs acquièrent des récepteurs membranaires, dits de « *homing* », qui leur permettent, après un circuit à travers la lymphe et le sang, de finaliser leur maturation et de retourner dans la *lamina propria* où ils contribuent à la phase effectrice de la réponse immunitaire en produisant des cytokines.

Selon l'environnement inflammatoire, les lymphocytes T naïfs prendront un phénotype effecteur (pro-inflammatoire) ou régulateur (anti-inflammatoire). Leurs fonctions s'équilibrent pour maintenir une inflammation physiologique.

Les lymphocytes T effecteurs CD4⁺ sont les Th1, Th2 et Th17 :

Les Th1 vont apporter une réponse aux infections bactériennes intracellulaires, ils produisent de l'IL-2 et de l'IFN- γ qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages.

Les Th2 sont impliqués dans la réponse aux infections parasitaires, ils synthétisent les IL-4, IL-5 et IL-13.

Les Th17 produisent de l'IL-17 et de l'IL-22. Ces lymphocytes sont totalement absents dans l'intestin des souris axéniques et sont importants pour contenir les bactéries dans la lumière intestinale. En effet, l'IL-17 stimule la production de peptides antimicrobiens

par l'épithélium et favorise le recrutement de polynucléaires neutrophiles. En outre, l'IL-17 induit l'expression du pIgR et favorise ainsi la transcytose efficace des IgA. (Figure 9) En cas de lésion de la barrière épithéliale, les bactéries normalement présentes dans le mucus peuvent venir au contact de la muqueuse et alors amplifier les réponses Th17 et Th1, en provoquant une inflammation pathologique.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont un composant régulateur majeur de la tolérance immunitaire et de l'inflammation. Ils synthétisent du TGF- β et de l'IL-10 qui vont permettre de réduire l'activation des cellules dendritiques et d'éviter des réponses inflammatoires excessives.

4.2.2 Les Lymphocytes B

Les cytokines sécrétées par les Lymphocytes T permettent l'activation des lymphocytes B dans les plaques de Peyer. Les cellules B activées génèrent systématiquement des plasmocytes produisant des IgA qui une fois fixées sur le récepteur des immunoglobulines polymériques (pIgR), sont transportées dans la lumière intestinale sous forme d'IgA sécrétoires (SIgA) où elles forment des complexes avec les bactéries, favorisant leur accrochage au mucus et leur exclusion. Les SIgA complètent ainsi très efficacement les mécanismes immuns innés pour circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale. Ils participent ainsi à l'homéostasie intestinale. (Figure 11)

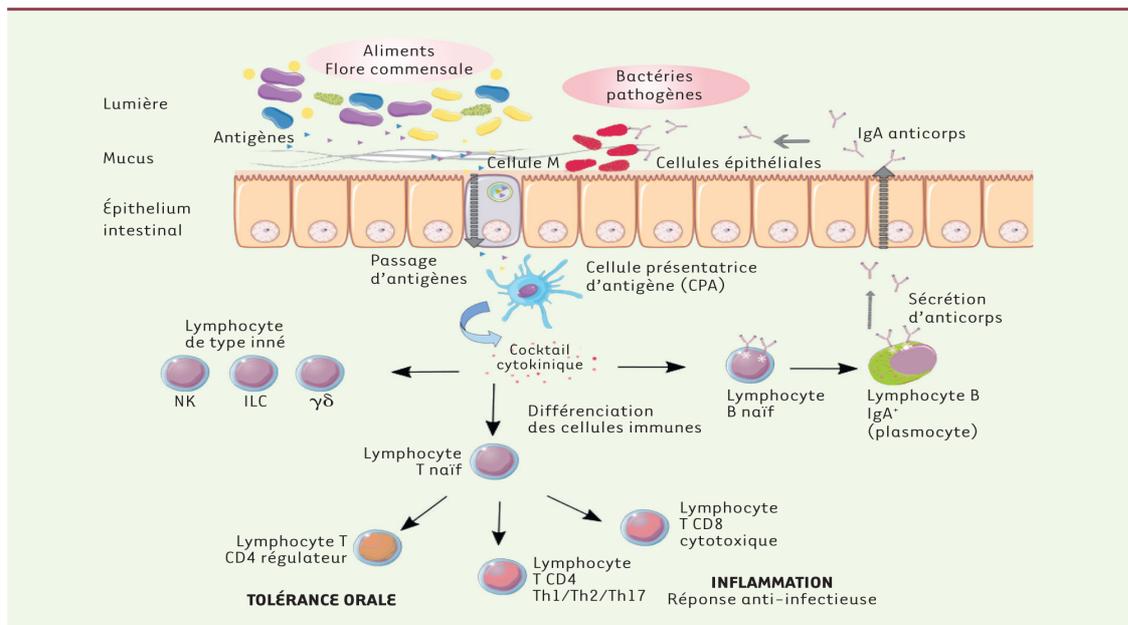


Figure 11 Schéma simplifié de l'immunité muqueuse : le mucus produit par l'épithélium intestinal représente une barrière physique contre les pathogènes. Il recouvre l'épithélium intestinal. Les cellules épithéliales reconnaissent des motifs particuliers propres aux microorganismes via leurs différents récepteurs PRR de l'immunité innée (pattern recognition receptors). L'épithélium comprend également des cellules particulières, les cellules M, capables de collecter les antigènes présents dans le lumen et de les transporter vers les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes B) présentes dans la lamina propria (c'est-à-dire le tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium intestinal). Ces cellules présentatrices d'antigènes sont responsables de l'activation des lymphocytes T au cours de la réponse adaptative. Des lymphocytes de type inné, regroupant les cellules lymphoïdes de type inné (innate lymphoid cells, ILC), les lymphocytes T natural killer (NKT) et les lymphocytes T $\gamma\delta$ s'activent également. En réponse aux signaux des cellules de l'immunité innée, la réponse adaptative s'active ensuite. La différenciation des cellules du système adaptatif en cellules effectrices est conditionnée par un cocktail de cytokines et de molécules de surface. Le mode d'infection ainsi que la nature du pathogène déterminent les sous-populations de lymphocytes T et B qui sont mises en jeu. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes, sécrétant des anticorps. Dans les muqueuses, c'est principalement une réponse anticorps de type IgA qui se met en place. Les anticorps IgA passent en effet la barrière épithéliale et peuvent se lier à des microorganismes présents dans la lumière, ce qui limite la colonisation de l'épithélium intestinal et facilite leur élimination [53]

Une fois l'antigène éliminé, la plupart des lymphocytes T, devenus inutiles, meurent par apoptose et environ 5 % restent. Ils correspondent aux lymphocytes T mémoire. Ils sont capables de réagir plus rapidement, plus efficacement, et plus vigoureusement que les lymphocytes T naïfs lors d'une rencontre ultérieure avec le même pathogène : c'est la réponse secondaire.

Bien que séparés par le mucus et l'épithélium intestinal, le microbiote et les cellules du système immunitaire communiquent. Le recrutement et l'activation des cellules immunitaires sont orchestrés par des signaux provenant du microbiote.

4.3 Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire muqueux

Les bactéries commensales de l'intestin participent à l'éducation du système immunitaire : elles permettent la différenciation de certaines populations immunitaires et l'activation d'un programme inflammatoire et antimicrobien permettant de résister aux pathogènes intestinaux.

Le maintien de l'homéostasie immunologique de la muqueuse exige une discrimination entre des milliards de microbes bénéfiques et des envahisseurs pathogènes rares. L'homéostasie intestinale est caractérisée par la dominance des membres anaérobies obligatoires des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes*, alors qu'une expansion des *Enterobacteriaceae* anaérobies facultatives est un marqueur commun de la dysbiose intestinale.[54]

La plupart des bactéries commensales sécrètent des métabolites tels que des acides gras à chaîne courte, qui diffusent dans le mucus. Ces métabolites sont transmis, *via* les cellules M, aux cellules immunitaires sous-jacentes, et orchestrent leur différenciation. Les effets des AGCC sont multiples : ils permettent d'améliorer la fonction de barrière épithéliale et favorisent la tolérance immunitaire et l'homéostasie intestinale par le biais de mécanismes spécifiques tels que la production accrue de mucus par les cellules caliciformes intestinales, l'induction de la production d'AMP, l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B et l'augmentation de la sécrétion d'SIgA par les cellules B. Les AGCC ont une action anti-inflammatoire en augmentant le nombre de Treg ainsi que la production d'IL-10 des cellules T CD4+. Le butyrate et certains *Lactobacillus* (en particulier, *L. reuteri*) sont capables de stimuler les ILC 3 afin de produire de l'IL-22.

Les bactéries commensales telles que *Clostridium* cluster IV, XIVa et XVIII, *Bacteroides fragilis* et la flore de Schaedler altérée (ou ASF, c'est un ensemble de huit commensaux) favorisent la différenciation et l'expansion des cellules Treg dans l'intestin. En outre, certaines bactéries commensales adhèrent aux cellules épithéliales de manière physiologique. C'est le cas des bactéries filamenteuses segmentées (SFB) qui déclenchent une réponse Th17 physiologique entraînant une inflammation constitutive à bas bruit, permettant l'éducation du système immunitaire[55]. L'ATP d'origine microbienne stimule aussi les cellules Th17 intestinales[56]

L'adhérence accrue des SFB sur l'épithélium induit l'expression et la libération de sérum amyloïde A (SAA) à partir des cellules épithéliales intestinales, et la SAA potentialise la

production d'IL-1 β et d'IL-23 dans les phagocytes. Ce sont deux cytokines qui favorisent de manière synergique la production de l'IL-22 dans l'ILC3. L'IL-22, à son tour, renforce la production d'IL-1 β médiée par le SAA par les phagocytes, ce qui régule à la hausse la production d'IL-17 dans les cellules T CD4+. On ne sait toujours pas quels signaux distincts de SFB sont essentiels pour la libération de SAA des IEC, et si ce mécanisme induisant l'IL-17 est unique à SFB ou s'il est commun à toutes les bactéries symbiotiques avec des caractéristiques adhésives IEC. (Figure 12)

De plus, le polysaccharide-A (PSA) de *Bacteroides fragilis* induit une réponse IL-10 dans les cellules T intestinales, ce qui empêche l'expansion des cellules Th17 et des dommages potentiels sur la barrière muqueuse. En revanche, le mutant *B. fragilis* dépourvu de PSA a un profil pro-inflammatoire et ne parvient pas à induire l'IL-10. Il a été proposé que la production de PSA par *B. fragilis* joue un rôle déterminant dans le succès de la bactérie en tant que commensal.

La différenciation des cellules Th1 spécifiques de l'antigène peut être favorisée par des agents pathogènes intracellulaires tels que *Listeria monocytogenes* et *Toxoplasma gondii*.

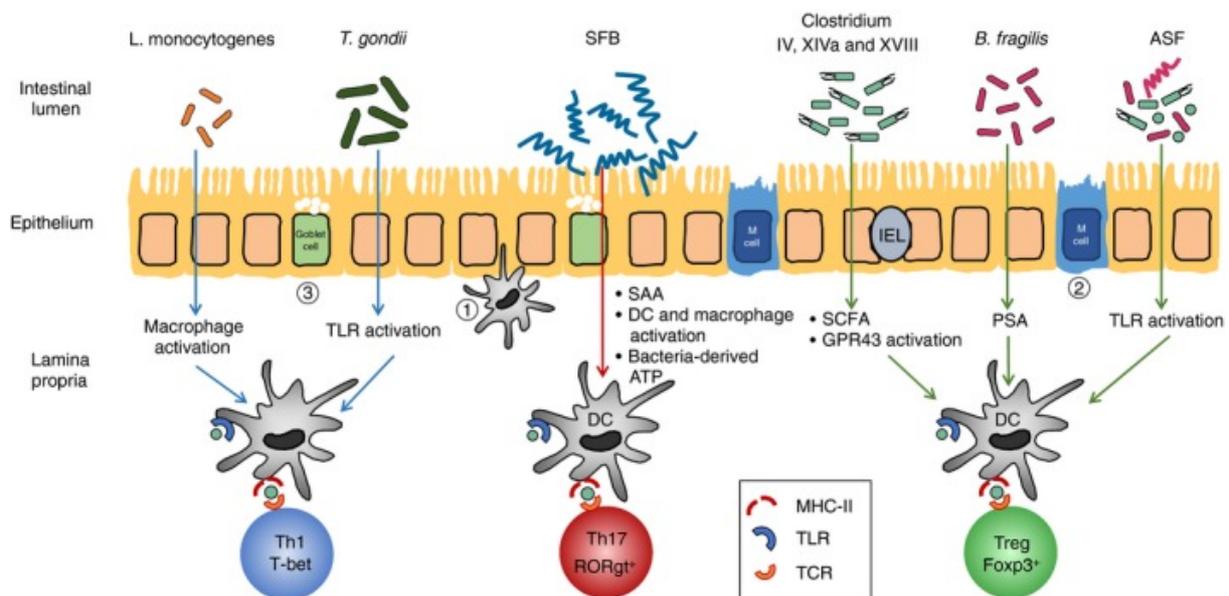


Figure 12 : Modulation microbienne des lymphocytes effecteurs et régulateurs : Les bactéries commensales telles que Clostridium cluster IV, XIVa et XVIII, Bacteroides fragilis et la flore de Schaedler altérée (ASF) favorisent la différenciation et l'expansion des cellules Treg dans l'intestin par divers mécanismes, tandis que l'ATP d'origine microbienne et les bactéries adhérant à l'épithélium telles que les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) stimulent l'induction des cellules Th17 intestinales. La différenciation des cellules Th1 spécifiques de l'antigène peut être favorisée par des agents pathogènes intracellulaires tels que Listeria monocytogenes et Toxoplasma gondii. Les antigènes du microbiote sont reconnus via (1) des dendrites transépithéliales de cellules dendritiques (DC), (2) une transcytose à travers des cellules microfolds (cellule M) ou (3) des passages d'antigène associés aux cellules caliciformes (GAP), puis induisent la différenciation des cellules T dans les ganglions lymphatiques mésentériques ou de novo dans la lamina propria.[57]

Dans l'intestin, l'équilibre entre les lymphocytes effecteurs et les lymphocytes régulateurs est primordial : il a une profonde influence sur la façon dont la muqueuse réagit face à un élément pathogène. Par exemple, chez les souris soumises à des lésions de la muqueuse induites par des agents chimiques ou pathogènes, les cellules Th17 ont un effet bénéfique car elles induisent une lyse de l'agent pathogène favorisant la guérison. En revanche, chez les souris avec absence de Treg, les Th1 et Th17 vont induire une inflammation chronique aboutissant à une colite[54]. Il est probable que les maladies intestinales inflammatoires chez l'homme puissent être déclenchées de la même manière par un déséquilibre influencé par le microbiote.

5. Microbiote pulmonaire

La connaissance de l'existence d'un microbiote pulmonaire est très récente, avant il était admis que le poumon était un organe stérile et que la présence de micro-organismes était liée à une contamination ou une infection.

La mise en place du microbiote pulmonaire est très rapide comparée à celle du microbiote intestinal car en à peine 2 mois de vie, il a achevé sa maturation[58]. Il est alimenté par des microbes provenant du réservoir bucco-dentaire en premier lieu, du réservoir digestif et de l'air inhalé. Le microbiote pulmonaire est la résultante d'une balance entre migration (par inhalation, micro-aspiration, dispersion à partir de la muqueuse oropharyngée) et élimination (par l'ascenseur muco-ciliaire et la toux, ainsi que par compétition entre micro-organismes) à laquelle s'ajoutent les conditions pulmonaires *in situ* qui sélectionnent les espèces les plus adaptées (selon la concentration en oxygène, les défenses de l'hôte, l'antibiothérapie, la température, le pH et les nutriments présents)[59]

Le microbiote pulmonaire bactérien est composé en grande majorité de bactéries anaérobies strictes : on distingue deux principaux phyla : celui des *Bacteroidetes* constitue près de 50% de la diversité bactérienne totale avec notamment les genres *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* ou *Porphyromonas* suivi du phylum *Firmicutes*, puis dans une moindre proportion on retrouve des *Proteobacteria* et *Actinobacteria*[60].

Le microbiome bactérien est caractérisé par :

- une faible densité bactérienne : 20 à 1200 bactéries pour 1000 cellules humaines dans le parenchyme pulmonaire [61]; qui est due à la complexité anatomique de l'organe et la surface du tractus respiratoire (60 à 80m²).

- Une forte biodiversité. Si la richesse en nombres de bactéries du microbiote pulmonaire est bien moindre que celle du microbiote intestinal, sa diversité est en revanche bien supérieure [62] ; ceci pourrait expliquer son importante capacité de résilience.

A côté du microbiote bactérien, il existe un mycobiome pulmonaire avec une colonisation par des micromycètes (*Aspergillus*, *Cladosporium*, ou *Saccharomyces*)[63], il semble être particulièrement influencé par le régime alimentaire, l'environnement et le statut immunitaire de l'hôte[64]

Le virome pulmonaire est composé de virus eucaryotes et de bactériophages comme *Influenzavirus*, *Coronavirus*, *Bocavirus*, *Papillomavirus*[65]. Il est variable d'un individu à un autre et est très sensible à la saisonnalité.

Bien que peu de données soient disponibles, un *Archaeome* avec cinq *phyla* ont pu être identifiés: *Euryarcheota*, *Thaumarchaeota*, *Diapherotrites*, *Woesarchaeota* et *Aenigmarchaeota* [66]

Le contexte actuel de la pandémie de COVID-19 a permis la constitution de biocollections importantes de prélèvements respiratoires, qui nous permettront dans quelques années, d'accroître nos connaissances sur la présence, les interactions et le rôle de ces micro-organismes.

Comme pour le microbiote intestinal, le microbiote pulmonaire joue un rôle crucial dans la maturation du système immunitaire. En effet, l'apparition des bactéries anaérobies strictes est corrélée à l'émergence de lymphocyte T régulateurs, ce phénomène permettrait d'induire une tolérance aux allergènes.[67] Par ailleurs, le microbiote pulmonaire et plus largement le microbiote respiratoire est très largement engagé dans les infections virales [68] notamment les pneumopathies liées au SARS-CoV-2.

PARTIE 2 : LE VIRUS SARS-CoV-2

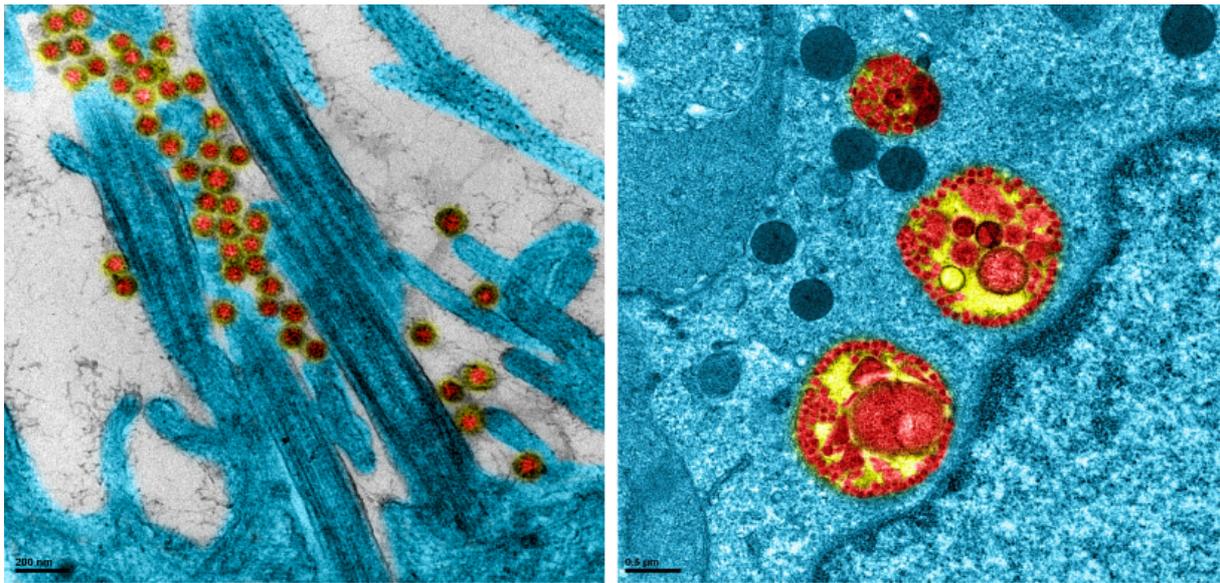


Figure 13 :A gauche virus SARS-CoV-2 accrochés aux cellules épithéliales respiratoires humaines observées au microscope électronique à transmission, à droite une cellule infectée par le virus [69]

INTRODUCTION :

Nous vivons actuellement avec la maladie du COVID-19 (*CO*rona*VI*rus *DI*sease-2019) apparue en décembre 2019, soit un peu plus d'un an depuis le début de la rédaction de cette thèse. Le COVID-19 (Figure 13) s'est disséminé partout dans le monde et le 11 mars 2020 a été déclaré comme étant une pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [70].

En Mars 2020, dans l'hypothèse où aucune mesure n'aurait été prise dans le monde, les chercheurs de *l'Imperial College* de Londres[71] estimaient que le nombre de victimes pouvait atteindre 40,6 millions de morts pour 7 milliards de personnes contaminées soit la quasi-totalité des habitants de cette planète (estimée à 7,8 milliards en 2020). Même si les résultats furent critiqués, ils rendent compte du potentiel destructeur du virus. Aussitôt cette étude publiée, de nombreux chefs d'Etat ont changé leur stratégie et ont imposé une distanciation sociale entre les individus en instaurant un confinement total de la population. Ce confinement a permis de ralentir l'engorgement du système de santé mais a paralysé l'économie mondiale.

A la date du 2 septembre 2021, le virus causal a infecté plus de 219 millions de personnes dans plus de 220 pays et territoires et a entraîné plus de 4,5 millions de morts[72]. Selon l'OMS c'est la plus grande crise sanitaire depuis la pandémie de grippe espagnole en 1918.

1. Origine

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine: le SARS-CoV-2 (Figure 14), chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables[73]. Après le SARS-CoV en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique, tous deux responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans.

2. Phylogénie et structure du SARS-CoV-2

2.1 Phylogénie

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (*AlphaCoVs*, *BetaCoVs*,

GammaCoVs et *DeltaCoVs*) (voir Figure 15). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines: deux *alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre *betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV). Un nouveau *betacoronavirus*, le SARS-CoV-2 (Figure 15), est isolé en Chine chez des patients présentant un tableau de pneumonie virale sévère.

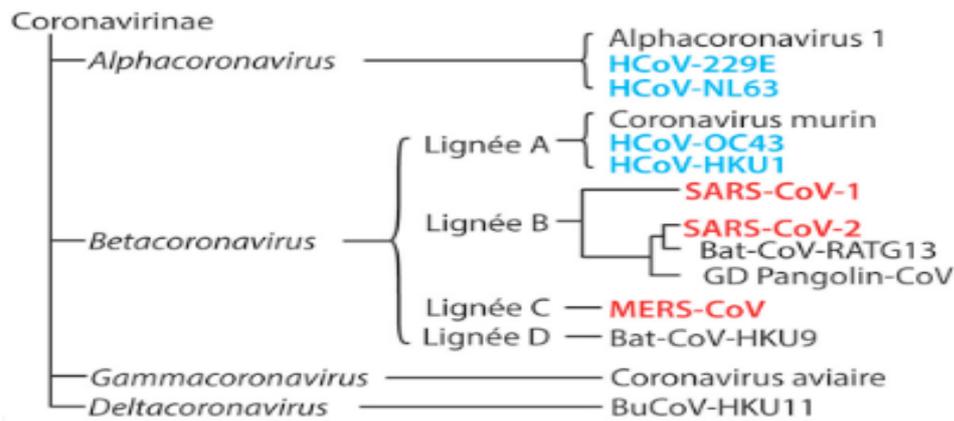


Figure 14 : Phylogénie simplifiée des coronavirus humains (HCoV). Les HCoV faiblement pathogènes sont représentés en bleu et les HCoV fortement pathogènes en rouge.[74]

2.2 Structure et génome du SARS-CoV-2

2.2.1 Structure du virus

Le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique d'un diamètre de 100-160 nm composés d'ARN simple brin polarisé positivement (29,9 kb) et de quatre protéines de structures (Figure 15): la protéine Spike (S) sous forme trimérique qui se lie au récepteur cellulaire, deux autres protéines transmembranaires (la glycoprotéine d'enveloppe [E], de membrane [M]) et la protéine de la nucléocapside (N). La nucléocapside, hélicoïdale, formée de l'ARN viral complexé à la protéine N est enchâssée à l'intérieur de l'enveloppe phospholipidique. La protéine S est la protéine qui lie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire[75].

2.2.2 Génome

Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines (pp1a et pp1b), par la suite clivées en seize protéines non structurales incluant deux protéases et une ARN-polymérase ARN-

dépendante indispensables à la réplication virale. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures et de multiples ORF (*Open Reading Frames*) via la transcription en ARN sous-génomiques. Ces protéines non structurales jouent un rôle important dans le détournement de la machinerie cellulaire au profit du virus et dans la production et la maturation de l'ARN viral.

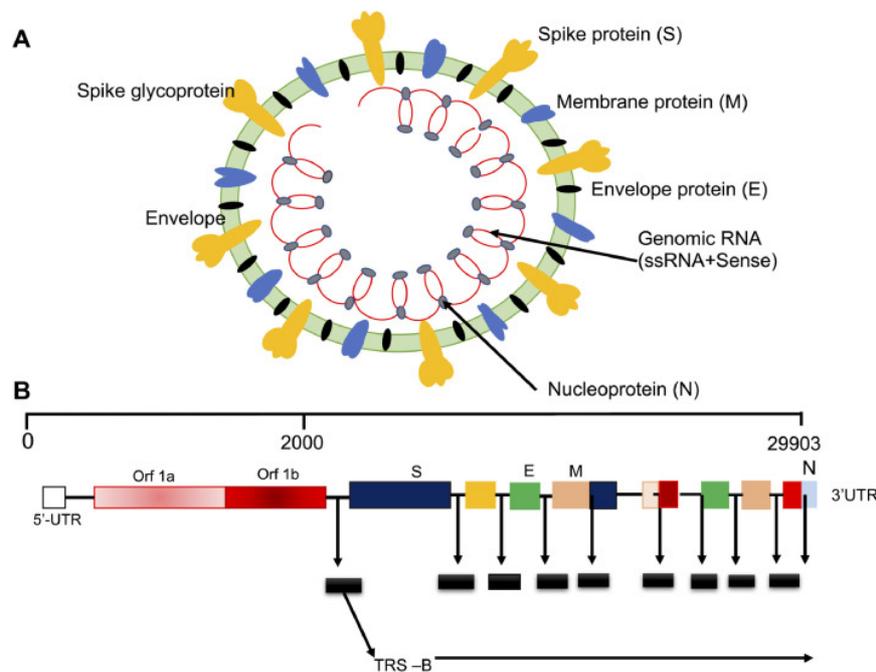


Figure 15 : Représentation schématique de la structure du virus SARS-CoV-2 (A) et de l'organisation du génome (B) [76]

2.3 Une anthrozoonose

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV qui ont comme réservoir la chauve-souris. Bien que le génome du SARS-CoV-2 ait 79 % et 52% d'homologie avec respectivement le SARS-CoV et le MERS-CoV, les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie)[77] (Figure 14). Les chauves-souris vivant loin des communautés humaines, un hôte intermédiaire a probablement favorisé le passage inter-espèce, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV et le dromadaire pour MERS-CoV[78]. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement du SARS-CoV-2 (92 % d'homologie)[79]. Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2[77], [80]. Ce

domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin accréditant l'idée officielle que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage à l'homme, possiblement *via* la translocation du domaine de liaison[81].

3. Transmission, infection cellulaire et cycle de réplication

3.1 Transmission

3.1.1 Transmission aérienne

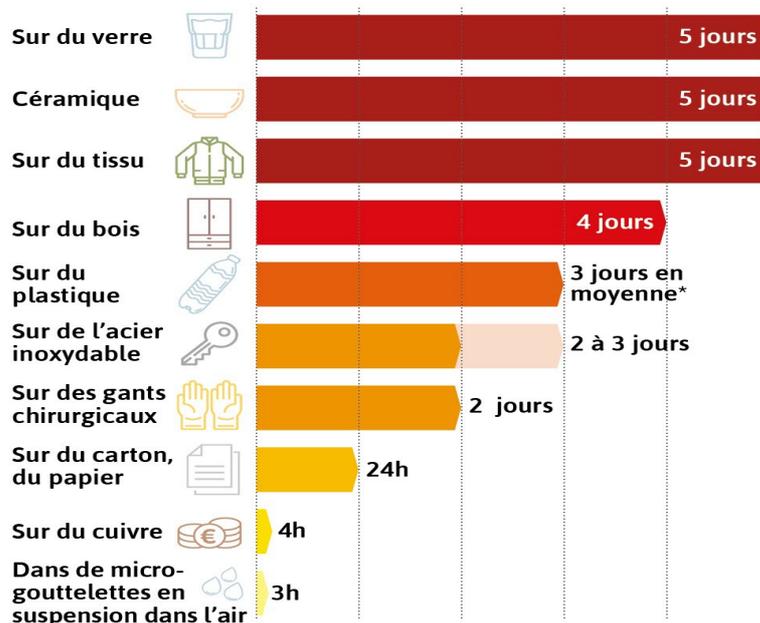
Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires chargées de particules virales lorsqu'une personne contaminée tousse, éternue, parle ou chante. Les gouttelettes supérieures à 5-10 μ m, qui en général ne peuvent pas aller au-delà de deux mètres, vont se déposer sur les surfaces à proximité de la personne contaminée. Par contre les gouttelettes de diamètre inférieur à 5 μ m (appelées noyaux de gouttelettes) sont dispersées dans l'air sous forme d'aérosol. Plus le diamètre des gouttelettes émises par la personne infectée est faible, plus ces gouttelettes peuvent être entraînées à distance par l'air ambiant, et y rester en suspension. Le virus peut ainsi s'accumuler dans l'air intérieur d'un local mal ventilé et conduire à sa transmission aéroportée. Dans les espaces confinés, ces microgouttelettes resteront en suspension dans l'air pendant des heures (minimum 3h avec une demi vie de 1h) et pourront se propager à plusieurs mètres [82], [83]. Par conséquent, le port du masque, une bonne ventilation de la pièce et l'application appropriée de désinfectant vont limiter la propagation du virus.

Le SARS-Cov-2 peut aussi se transmettre par contact des muqueuses (nasales, buccales ou conjonctivales) avec des surfaces infectées. Le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes. (Voir Figure 16)

CORONAVIRUS

LA DURÉE DE VIE DU VIRUS COVID-19

Selon l'endroit où il se trouve, la durée de vie du virus varie de 2 heures à 9 jours. Mais sa survie dépend aussi du taux d'humidité et de la température ambiante.



*jusqu'à 5 voire 9 jours si taux d'humidité faible et température basse.
Source: étude de la Ruhr University (Allemagne) - Journal of Hospital Infection.

VISACTU

Figure 16 : durée de vie du COVID-19 sur différentes surfaces (figure réalisée par VISACTU adaptée de l'étude [84])

3.1.2 Autres voies de transmissions envisagées

Bien que l'ARN du SARS-CoV-2 ait été découvert dans le sang et dans des selles (en effet le virus vivant a pu être cultivé à partir de selles récoltées chez certains patients COVID-19), un rapport de l'OMS a indiqué que la voie féco-orale ne semble pas être une voie de transmission importante dans la propagation de l'infection. Il convient de mentionner que le SARS-CoV-2 ne peut pas être transmis par contact sexuel. Les femmes enceintes courent un risque élevé de contracter le COVID-19, c'est pourquoi il est important d'étudier la transmission verticale possible du virus. Des études récentes ont montré que des anticorps d'immunoglobuline M (IgM), dirigés contre le SARS-CoV-2, étaient présents dans le sang des nouveau-nés; ainsi, une possible transmission du virus de la mère au fœtus ne peut être exclue[85]. Bien que l'on ne sache pas si le SARS-CoV-2 a été transmis par des animaux infectés (chauve-souris, pangolins) aux humains, il existe une possibilité évidente de transmission d'animal à humain. De plus, plusieurs études faites sur les animaux de compagnie (chat, furets, chiens) ont montré que ces animaux étaient eux aussi touchés naturellement par des coronavirus[86], ce qui peut amener à s'interroger sur la potentielle transmission de l'humain vers l'animal.

3.2 Pénétration du virus dans la cellule hôte

La protéine S du SARS-CoV-2 se lie à la cellule grâce à sa très forte affinité avec le récepteur ACE2 (10 à 20 fois supérieure à celle du SARS-CoV)[87]. L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7. La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, (Figure 17) exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. Cette fusion ne dépend pas seulement de la liaison de la protéine S du virus au récepteur ACE-2, mais nécessite également l'amorçage de la protéine S par la protéase transmembranaire sérine-2 (TMPRSS2). En clivant la jonction S1/S2, TMPRSS2 permet à la protéine S de se retrouver sous sa forme activée[88]. Ainsi, la synergie entre le récepteur ACE-2 et TMPRSS2 est nécessaire pour l'entrée de SARS-CoV-2 dans les cellules de l'hôte (Figure 17). Il a en outre été noté que le TMPRSS2 est hautement exprimé et largement distribué par rapport aux récepteurs ACE2, ce qui suggère que le récepteur ACE2 pourrait être le facteur limitant le taux d'entrée du SARS-CoV-2. D'autres protéases telles que la cathepsine B/L pourraient agir comme un substitut de TMPRSS2. Cependant, en ce qui concerne la transmission et la pathogénicité du virus, on pense que le TMPRSS2 joue un rôle plus important que la cathepsine B/L[88].

De plus, les analyses bioinformatiques indiquent que le clivage d'une séquence d'acides aminés unique (PRRA) située entre les sous-unités S1 et S2 par la furine (protéase membranaire de type 1) pourrait améliorer l'entrée cellulaire du virus en exposant la liaison et les domaines de fusion, et donc potentialiser la transmissibilité et la pathogénèse virales[89]. La furine est exprimée dans divers organes (tel que le cerveau, le poumon, le tractus gastro-intestinal) et également dans les cellules T qui circulent dans tout le corps. Ces cellules en circulation pourraient former une boucle d'alimentation et de réplication du virus contribuant à la tempête de cytokines observée dans les cas les plus graves[90].

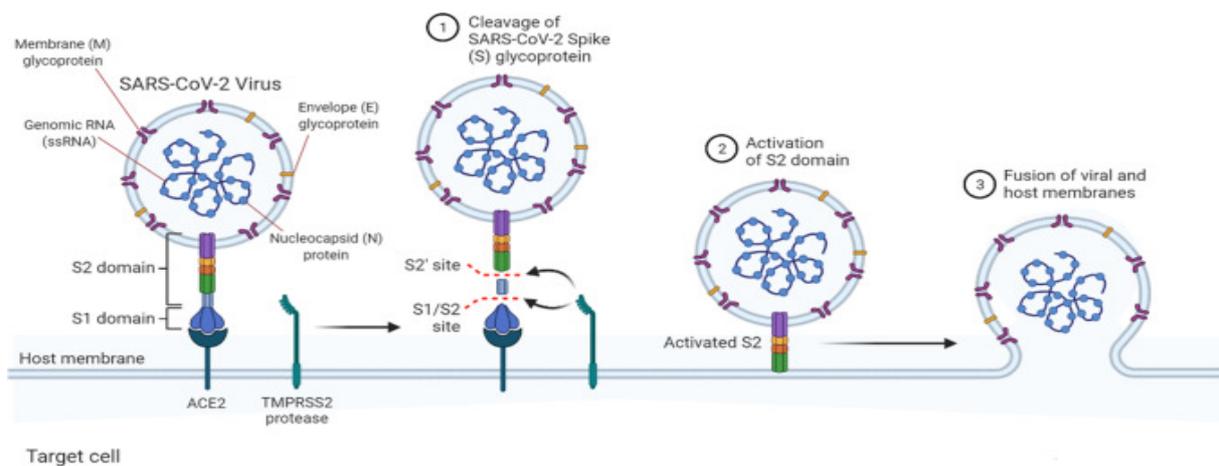


Figure 17 : Mécanisme d'entrée du virus SARS-Cov-2 dans la cellule hôte [91]

Une fois dans la cellule hôte, le virus va chercher à se répliquer et à former de nouveaux virions.

3.3 Cycle de réplication

Après la fusion et le largage de la nucléocapside dans le cytosol de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase (*orf1a* et *orf1b*) en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendante) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication. Ce complexe permet d'une part de reproduire l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions. Finalement les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales.

Les différentes étapes sont détaillées dans la Figure 18

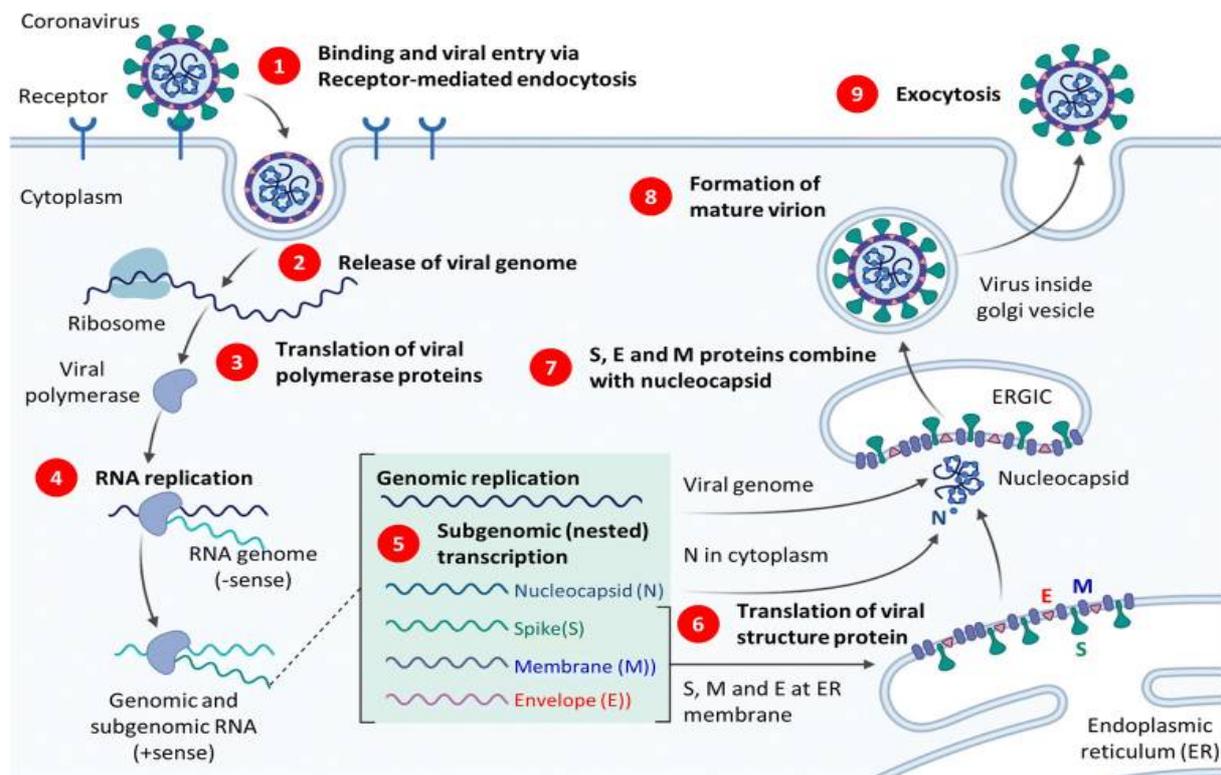


Figure 18 : Schéma simplifié du cycle de réplication du coronavirus, depuis la liaison initiale et la libération du génome viral jusqu'à l'exocytose du virion mature. ERGI = endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment[92]

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger reconnus par le système immunitaire qui va s'activer à son tour.

4. Pathogénèse du SARS-CoV-2

4.1 Réponse immunitaire antivirale initiale

Les cellules de l'immunité innée du tractus respiratoire *via* leur récepteurs PRR vont se lier soit aux PAMP des protéines virales de surfaces (TLR2, TLR4) soit se lier à l'ARN viral (TLR 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5). Cette liaison va activer les facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-κB) puis la sécrétion de cytokines (TNF-α, IL-1, IL-6). Les interférons de type 1 (IFN-1) sont également activés et vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour *interferon-stimulated genes*), par liaison à leur récepteur IFNAR. La voie des IFN-1 est indispensable dans la réponse antivirale initiale, c'est l'une des principales défenses immunitaires innées contre l'invasion virale. Elle permet d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD4, CD8, NK). Les interférons induisent l'expression de divers gènes qui peuvent interférer avec chaque étape de la réplication du virus. Les données *in vitro* ont montré que le SARS-CoV-2 est encore plus sensible aux

interférons de type I que le SARS-CoV. Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices de l'antigène, puis présentés, *via* les complexes majeurs d'histocompatibilité, aux lymphocytes T CD4⁺, CD8⁺ préalablement activés par la sécrétion cytokinique initiale. Les lymphocytes CD4⁺ activent les lymphocytes B pour produire des anticorps spécifiques neutralisant le virus puis les lymphocytes CD8⁺ avec les NK vont lyser les cellules infectées.[74] Dans la majorité des cas, ces réponses locales permettent d'éliminer les cellules infectées. (Voir partie droite de la Figure 19)

Dans certains cas, la réponse immunitaire initiale (sécrétion IFN type I et III) est inefficace entraînant une amplification de celle-ci (accumulation de cellules immunitaires dans le poumon) libérant ainsi une quantité excessive de cytokines pro-inflammatoires dans un processus appelé orage cytokinique.

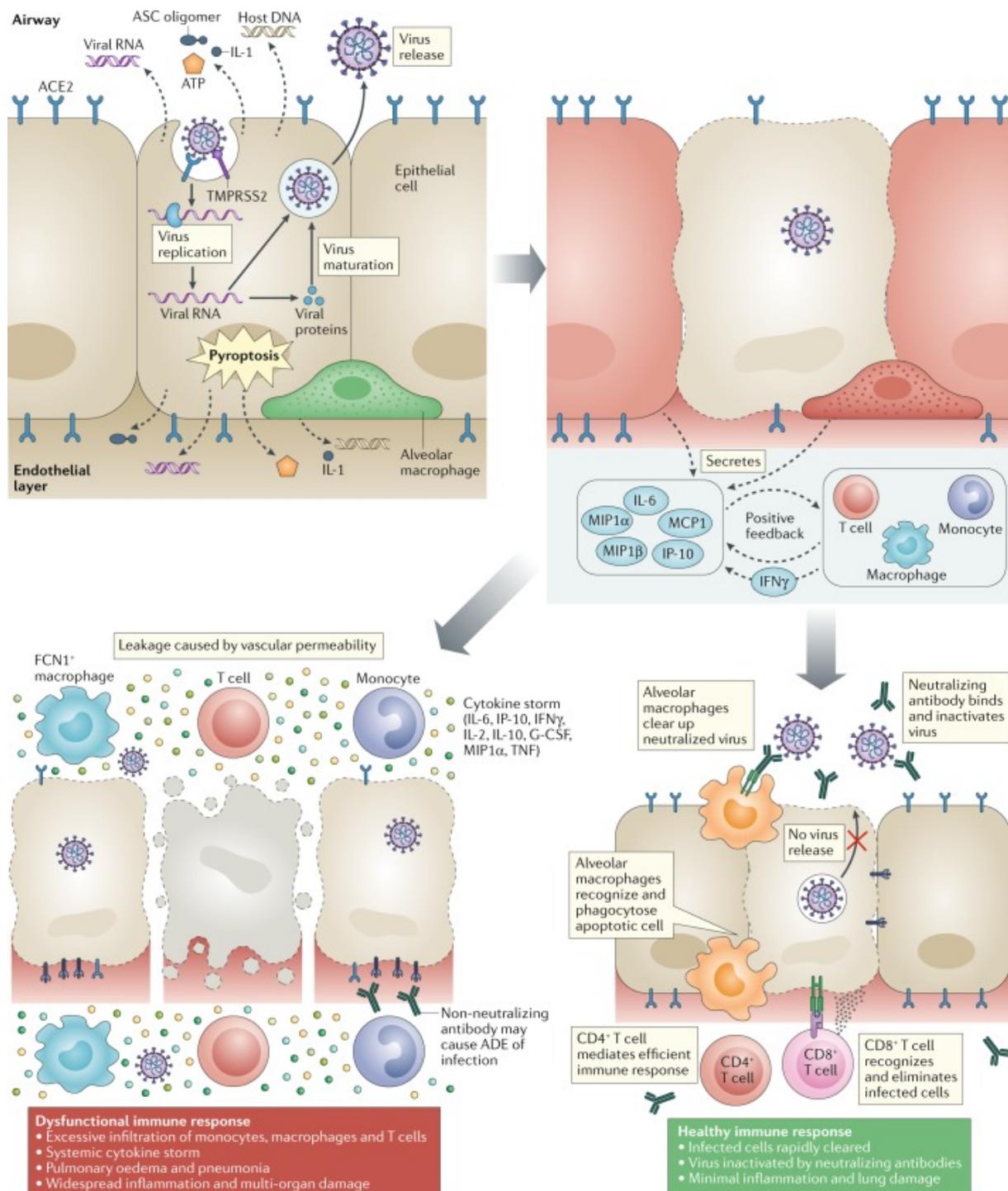


Figure 19 : Chronologie de la réponse immunitaire. Lorsque le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface ACE2 et TMPRSS2, la réplication et la libération du virus provoquent la pyroptose et la libération de DAMP : motif moléculaire associés aux dégâts cellulaires comme l'ATP, les acides nucléiques et les oligomères ASC. Ceux-ci sont reconnus par les cellules épithéliales voisines, les cellules endothéliales et les macrophages alvéolaires, déclenchant la génération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (dont IL-6, IP-10, macrophage inflammatoire protéine 1a (MIP1α), MIP1β et MCP1). Ces protéines attirent les monocytes, les macrophages et les cellules T vers le site de l'infection, favorisant une inflammation supplémentaire (avec l'ajout d'IFNγ produit par les cellules T) et établissant une boucle de rétroaction pro-inflammatoire. Dans une réponse immunitaire défectueuse (côté gauche), cela peut conduire à une accumulation supplémentaire de cellules immunitaires dans les poumons, provoquant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, qui endommagent finalement l'infrastructure pulmonaire. La tempête de cytokines qui en résulte circule vers d'autres organes, entraînant des dommages multi-organes. En outre, les anticorps non neutralisants produits par les cellules B peuvent faciliter l'infection par le SARS-CoV-2 par le biais d'une aggravation dépendante des anticorps (ADE), exacerbant davantage les dommages aux organes. Alternativement, dans une réponse immunitaire saine (côté droit), l'inflammation initiale attire les cellules T spécifiques du virus vers le site de l'infection, où elles peuvent éliminer les cellules infectées avant que le virus ne se propage. Les anticorps neutralisants chez ces individus peuvent bloquer l'infection virale, et les macrophages alvéolaires reconnaissent les virus neutralisés et les cellules apoptotiques et les éliminent par phagocytose. Dans l'ensemble, ces processus conduisent à l'élimination du virus et à des lésions pulmonaires minimales, entraînant une guérison. G-CSF, facteur de stimulation des colonies de granulocytes; TNF, facteur de nécrose tumorale.[93]

4.2 Orage cytokinique

Comme vu précédemment, la réplication virale dans les cellules épithéliales provoque la mort des cellules infectées par les NK et/ou les lymphocytes T CD8⁺ : c'est la pyroptose (c'est une forme inflammatoire de mort cellulaire programmée observée dans les infections par des virus cytopathiques comme le SARS-CoV-2) endommageant les tissus environnants à mesure que la destruction cellulaire se propage. Les cellules subissant la pyroptose libèrent de l'IL-1 β , IL-8, IL-6 et des PAMP comme de l'ARN viral (Figure 19). Les PAMP sont reconnus par les cellules épithéliales voisines et par les macrophages alvéolaires résidents *via* leur PRR. La liaison PRR-PAMP puis la sécrétion d'IL-1 vont stimuler la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires notamment IL-6, IFN- γ , [94]. Ces cytokines recrutent ensuite des macrophages, monocytes et lymphocytes T dans les poumons, qui vont à leur tour reconnaître les PAMP du virus et sécréter des cytokines. Une boucle de rétroaction pro-inflammatoire est établie aboutissant à une sécrétion massive de cytokines (Figure 19, en haut à droite) Chez certaines personnes, les lymphocytes B génèrent des anticorps qui, au lieu de neutraliser le virus vont au contraire faciliter l'entrée du virus dans les pneumocytes. La pyroptose continue, la boucle de rétroaction s'amplifie : c'est l'orage cytokinique[93] (Figure 19, en bas à gauche)

De plus le SARS-Cov-2 a un tropisme pour les pneumocytes ACE2 de type 2. Cette liaison au récepteur ACE2 entraîne une activation de la TNF α -converting enzyme (TACE) responsable d'une inflammation avec une sécrétion de TNF α [95], [96].

Tous ces mécanismes ont pour conséquence d'amplifier la production de cytokines pro-inflammatoires et d'alimenter la boucle de rétroaction. Des taux accrus de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, G-CSF, IP-10, MIP-1 α et MCP-1 ont été observés dans les cas les plus graves, en particuliers des taux accrus d'IL-6 et de TNF- α sont observés et continuent d'augmenter avec le temps. Ils sont plus élevés chez les non-survivants que chez les survivants[97].

En parallèle, une lymphopénie franche s'installe avec réduction significative des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ périphériques dans les cas modérés et sévères. Le taux de cytokines est inversement corrélé au nombre de lymphocytes : plus les lymphocytes T sont bas plus la réponse inflammatoire est importante (Tableau 2).[95] Il s'est avéré que la lymphopénie est typique des orages cytokiniques qui sont tous les deux associés à la

gravité de la maladie. Les macrophages présents dans la rate et les ganglions lymphatiques, durant l'invasion virale, expriment des taux élevés d'IL-6 [94] ce qui pourrait favoriser la nécrose et l'apoptose des lymphocytes.

*Tableau 2 : Lien entre gravité des symptômes, sécrétion de cytokines et lymphopénie [95]
ARDS = SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigüe; COVID-19 : coronavirus disease 2019; IL, interleukine; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; MOF, multiple organ failure= défaillance multi organique; TNF- α : tumor necrosis factor- α .*

State of COVID-19	Uninfected individual	Mild and moderate COVID-19	Severe COVID-19
Symptoms	No symptoms	Fever, myalgia, fatigue, or dyspnea	Fever, myalgia, fatigue, dyspnea, ARDS, or MOF
Cytokine patterns	No cytokines	↑IL-6, IL-10, and TNF- α	↑↑IL-6, IL-10, TNF- α , IL-2, and MCP-1
T cell lymphopenia	No changes	↓Lymphocytes (CD4 ⁺ T and CD8 ⁺ T cells)	↓↓Lymphocytes (CD4 ⁺ T cells, especially CD8 ⁺ T cells)

4.3 Réponse humorale

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Le domaine de liaison de la protéine S, ainsi que la protéine N ont été principalement étudiées. L'apparition d'IgM et d'IgG anti-S survient environ aux 11^e et 12^e jours, respectivement et atteignent 100 % à 14 jours[98]. Une étude récente[99] chez des patients convalescents COVID-19 a indiqué que les taux sériques d' IgG anti-SARS-CoV-2 sont nettement réduits 6 mois après l'infection. En outre, chez la majorité de ces patients, des lymphocytes T spécifiques et/ou des lymphocytes B mémoires spécifiques au SARS-CoV-2 ont été développés et conservés à un niveau relativement élevé, 6 à 8 mois après le début des symptômes, suggérant que la protection, procurée par l'immunité adaptative, après une infection naturelle par le SARS-CoV-2 peut persister pendant au moins 6 à 8 mois, quelle que soit la gravité de la maladie.[99]. En se basant sur des modèles théoriques, des études récentes[88],[89] révèlent que la protection humorale et cellulaire pourrait être bien supérieure à 8 mois et serait évaluée en année, à l'instar des patients du SARS-CoV possédant des anticorps neutralisant plus de 17 ans après la guérison.

Néanmoins le développement d'anticorps spécifiques pourrait être un facteur aggravant de l'infection : des taux élevés d'anticorps anti-Spike ont été associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation anticorps-dépendante (ADE) de l'infection. Des anticorps non neutralisant générés par les lymphocytes B vont faciliter

l'entrée du virus dans les cellules et vont renforcer la réponse inflammatoire[102]. Ce phénomène participe à l'aggravation de la maladie observée 8-9 jours après le début de l'infection, et a déjà été décrit pour plusieurs autres espèces virales comme la dengue, le virus Zika et pour le SARS-CoV.[103].

4.4 Manifestations cliniques

L'invasion virale et la réaction immunitaire qui en résulte vont entraîner chez la majorité des patients des symptômes légers voire aucun symptôme. Toutefois, une minorité d'entre eux développera des manifestations sévères à critiques pouvant aller jusqu'au décès.

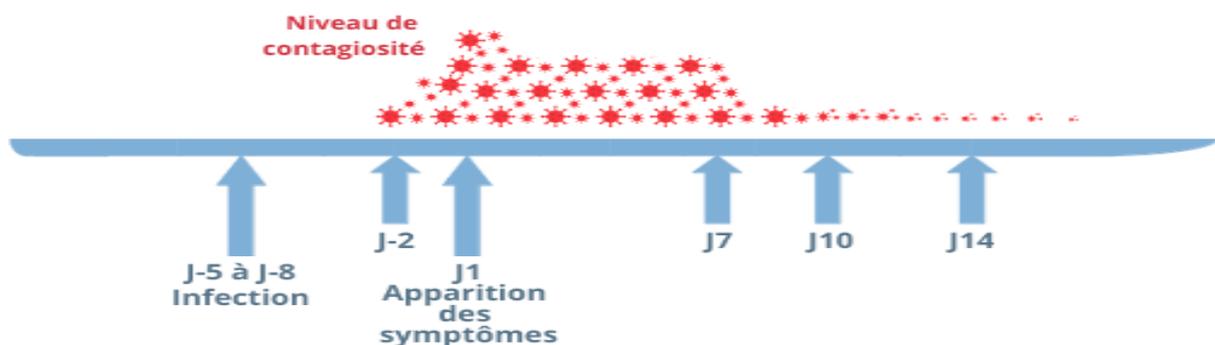
4.4.1 Période d'incubation

Les rapports épidémiologiques ont révélé une période d'incubation de 1 à 14 jours avec un pic entre 3 à 7 jours. Pendant cette période, le patient devient très contagieux[104].

4.4.2 Période de contamination

Il se déroule en moyenne 5 à 8 jours entre l'infection par le virus et la possibilité de le transmettre à un tiers, que l'on développe des symptômes ou non. Le risque de transmission est maximal à l'apparition de ces symptômes (Figure 20), néanmoins la transmission pré-symptomatique, débutant en moyenne 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes semble très importante puisqu'elle est estimée à 50% selon Santé Publique France[105].

Ce risque diminue ensuite progressivement à partir du 7e jour suivant l'apparition des symptômes. Il devient limité au-delà de 10 jours et exceptionnel après 14 jours.



4.4.3 Infections asymptomatiques

De plus en plus de preuves suggèrent qu'environ 20-25% des individus infectés par le SARS-CoV-2 ne présenteront aucun symptôme. La contagiosité des personnes asymptomatiques reste faible, ce sont les individus pré-symptomatiques qui restent les plus contagieux[107].

4.4.4 Evolution clinique

L'évolution clinique de la maladie du COVID-19 peut être divisée en trois phases.

- La première, la «phase virémique» : c'est un COVID léger à modéré qui est caractérisé par une réplication virale rapide. Les symptômes sont causés par un effet cytopathique direct. Cette phase dure 7 à 8 jours et s'accompagne de symptômes légers et souvent non spécifiques, tels que céphalée (70% des cas), fièvre (91%), maux de gorge, myalgie, toux sèche (67%), asthénie, congestion conjonctivale, anosmie d'apparition brutale, agueusie, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements. Chez les patients capables de contrôler l'infection, le pronostic et la guérison sont excellents.
- La deuxième phase, appelée «phase aiguë ou pneumonie» correspond à un COVID modéré à grave. Cela concerne 15% des personnes positives au virus. Il survient généralement 7 à 8 jours après l'apparition des premiers symptômes et se caractérise par une forte fièvre, une toux sèche et une dyspnée nécessitant une observation et une prise en charge rapprochée. À ce stade, les patients développent une pneumonie virale franche, avec une imagerie montrant des infiltrats bilatéraux ou des opacités en « verre dépoli », des tests sanguins révélant une lymphocytopenie, une augmentation des taux de lactate déshydrogénase (LDH), des D-dimères et de la protéine C-réactive (CRP). Le système immunitaire du patient commence à développer une réaction qui, si elle est équilibrée, conduit à la guérison finale, si elle est exagérée, amène à la troisième phase
- Troisième phase ou «phase des complications». C'est un COVID grave à critique, qui n'est vécu que par une minorité de patients COVID-19 (environ 5%). Il est caractérisé par un syndrome hyperinflammatoire systémique extrapulmonaire que l'on nomme « l'orage cytokinique ». Les cytokines produites s'infiltrent dans les tissus pulmonaires puis envahissent les autres organes. On observe une insuffisance respiratoire sévère pouvant aller jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), une diminution de la saturation en oxygène, des lésions tissulaires généralisées provoquant une défaillance multi-viscérale entraînant le décès du patient. Le SDRA est la

complication la plus fréquente (20% des patients) suivie de l'insuffisance cardiaque aiguë, de l'insuffisance rénale aiguë, de l'insuffisance hépatique, du choc septique, des infections bactériennes secondaires, des coagulopathies et de la coagulation intravasculaire disséminée. (DIC). Notamment, 20% des patients COVID-19, et près de 100% des patients critiques, développent des troubles de la coagulation, en particulier un état hyper-coagulable qui prédispose au DIC. Des micro et macro thrombi dans les poumons et les tissus extra-pulmonaires ont été décrits dans plusieurs séries d'autopsies, suggérant que la thrombose et l'inflammation sont deux processus qui se renforcent mutuellement[108], [109]. L'IL-1 α , qui est largement exprimée par les plaquettes activées, les cellules endothéliales et les monocytes circulants dans des conditions pro-inflammatoires, fonctionne comme un lien entre la cascade de coagulation et la réponse inflammatoire, notamment dans la thrombose en provoquant une augmentation du temps de lyse du caillot, une augmentation de l'activité plaquettaire et une activation des cellules endothéliales.[110]

En conclusion, les lésions graves observées chez les patients atteints de COVID-19 sont le résultat de l'infection virale mais surtout de la suractivation puis de la défaillance du système immunitaire.

4.4.5 Symptômes atypiques

A côté des symptômes respiratoires, ORL et cardiovasculaire typiques de la maladie, d'autres signes sont retrouvés tel que les symptômes digestifs, ophtalmologiques, dermatologique, neurologiques, psychiatriques.

4.4.5.1 Les formes neurologiques

Récemment, un lien entre le virus et des problèmes neurologiques a été signalé [111]. Certaines personnes atteintes du COVID-19 développent des symptômes neurologiques tels que confusion, désorientation, agitation et même psychose; cependant, les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs[112]. Six mois après un épisode Covid 17,39% des individus ont gardé des troubles anxieux et 1,4% des troubles psychotiques[113].

4.4.5.2 Les formes digestives

Des symptômes gastro-intestinaux sont présents chez environ 17-61% des patients atteints de COVID-19[114], avec principalement des diarrhées (29,3%), nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Une méta-analyse[115] révèle que dans 16 % des cas les signes digestifs sont les seuls signes cliniques, ce qui suggère une contamination directe de l'intestin

Enfin, Yang et al ont examiné 50 patients atteints de COVID-19, ils ont constaté que les patients présentant des manifestations gastro-intestinales en tant que symptômes initiaux avaient des résultats cliniques plus graves entraînant une hospitalisation plus longue.[116] Ce qui suggère l'implication du microbiote dans la gravité de la maladie.

La physiopathologie des symptômes gastro-intestinaux n'est pas tout à fait claire, mais il semble qu'ils proviennent de plusieurs phénomènes notamment du récepteur cible du virus : L'ACE2. Ce point sera développé dans la partie 3.

Chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2, 80% des infections sont bénignes ou asymptomatiques, 15% sont des infections sévères et 5% sont des infections critiques. Habituellement, chez les personnes atteintes d'une maladie bénigne, les symptômes disparaissent en 2 semaines, alors que, comme dans le cas d'une maladie grave, ils peuvent persister pendant 3 à 6 semaines[117]. Chez certaines personnes, les symptômes vont persister pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois : c'est le COVID long.

4.4.6 Le COVID long

Le COVID long, est un terme utilisé pour décrire la présence de signes et symptômes qui se développent pendant ou après une infection COVID-19, qui persistent plus de quatre semaines et qui ne sont pas expliqués par un diagnostic alternatif[118]. Entre quatre et douze semaines on parle de COVID post-aigu, au-delà de douze semaines on parle de syndrome post-COVID. A six mois, ils sont encore plus de 10 % concernés par une symptomatologie liée au virus.

La majorité des personnes atteintes du syndrome post-COVID sont négatives à la PCR, ce qui indique une récupération microbiologique[117]. Les symptômes les plus courants comprennent une très grande fatigue, une dyspnée, la toux, les troubles du goût et de l'odorat, les douleurs articulaires, les douleurs thoraciques, les douleurs musculaires, les maux de tête, etc.

Les personnes ayant été en soins intensifs sont plus sujettes au COVID long, cependant des patients atteints de COVID léger déclarent également ne pas avoir retrouvé leur état de santé d'avant le COVID. La présence de plus de cinq symptômes au stade aigu de la maladie ainsi que la présence de comorbidités sont associées à un risque accru de développer un syndrome post-COVID[119].

Le mécanisme exact de la persistance des symptômes est encore à définir. Les raisons de la persistance des symptômes peuvent être dues aux complications permanentes liées à l'infection (AVC, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire etc.) au temps de convalescence requis pour la récupération de chaque système organique, à la persistance d'une inflammation chronique ou encore aux effets indésirables des médicaments utilisés. Les troubles psychologiques comme le stress post-traumatique contribuent également aux symptômes. La chronicité de la maladie a un impact social et économique important, cela nécessite une approche multidisciplinaire comprenant l'évaluation, le traitement symptomatique, la rééducation, l'ergothérapie et le soutien psychologique[119]. La Haute Autorité de santé (HAS) a publié des réponses rapides et des fiches techniques à destination des praticiens afin d'optimiser la prise en charge de ces personnes.[120]

La gravité de la maladie est fortement associée à l'état de santé des individus. Il a été prouvé que certaines comorbidités favorisent le développement de formes graves du COVID-19.

4.4.7 Facteurs de risque de développer une forme grave de la maladie

Une vaste étude de cohorte EPI-PHARE[121] visant à préciser les facteurs de risque de COVID-19 grave et à quantifier leur impact sur l'évolution de la maladie a été publiée en février 2021. Les critères de sévérité de l'infection retenus étaient l'hospitalisation et le décès.

L'étude confirme que l'âge est un facteur de risque majeur de COVID-19 grave ou de décès liés à cette maladie. Elle montre également que le risque d'évolution défavorable de l'infection augmente de façon exponentielle avec l'âge. Ainsi, en comparaison avec la population des 40-44 ans, le risque de décès est :

- multiplié par 12 chez les 60-64 ans
- multiplié par 30 chez les 70-74 ans
- multiplié par 100 chez les 80-84 ans

- multiplié par presque 300 chez les 90 ans et plus

L'étude confirme également que les hommes sont plus à risque d'hospitalisation et de décès pour COVID-19 que les femmes, multiplié respectivement par 1,4 et 2,1.

Par ailleurs, la HAS a également identifié trois des pathologies à "très haut risque de décès", justifiant une priorisation quel que soit l'âge :

- les personnes atteintes de trisomie 21
- les personnes ayant reçu une transplantation d'organe
- les insuffisants rénaux dialysés.

La présence chez les patients de certaines comorbidités est également un facteur de haut risque de formes graves et de décès :

- le diabète (de type 1 et de type 2)
- l'obésité (IMC > 30 kg/m²)
- les cancers en particulier s'il s'agit d'un cancer récent et/ou en progression et/ou sous chimiothérapie
- la mucoviscidose
- la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'insuffisance respiratoire
- l'insuffisance cardiaque
- l'hypertension artérielle compliquée.
- les maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose
- les troubles psychiatriques
- la démence et les maladies neurodégénératives
- les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral.

De plus, les études montrent que le cumul de trois comorbidités fait atteindre quasiment le même niveau de risque de décéder que dans la tranche d'âge supérieure sans polypathologies.

5. Diagnostic

Il existe deux grands types de tests : ceux permettant d'identifier les individus porteurs du virus et ceux identifiant les individus ayant des anticorps contre le virus. Combinés,

ces tests permettent d'identifier trois catégories d'individus. Les individus non infectés, ne présentant ni virus ni réponse immunitaire et qui sont donc susceptibles d'être infectés dans le futur. Les individus infectés, positifs au virus, qui peuvent disséminer l'infection et doivent donc être isolés. Et enfin les individus qui ne sont plus infectés et disposent d'anticorps contre le virus. Précisons qu'à ce stade, la qualité et la durée de cette protection n'est pas connue.

5.1 Détection des porteurs du virus : diagnostic précoce de la maladie

5.1.1 RT-PCR : technique de référence

Le test RT-PCR (*reverse-transcription polymerase chain reaction*) est une technique de routine de biologie moléculaire qui associe une transcription inverse (RT) suivie d'une PCR. Cette dernière permet de détecter la présence du virus en dupliquant en grand nombre, avec un facteur de multiplication de l'ordre du milliard, une séquence cible d'acides nucléiques (fragment d'ADN), à partir d'une très faible quantité d'échantillon de l'agent biologique recherché. Dans le cas du SARS-Cov-2 l'échantillon est obtenu, dans la majorité des cas, par prélèvement nasopharyngé. (Voir Figure 21)

Comment faire un prélèvement à visée diagnostique au niveau nasopharyngé ?

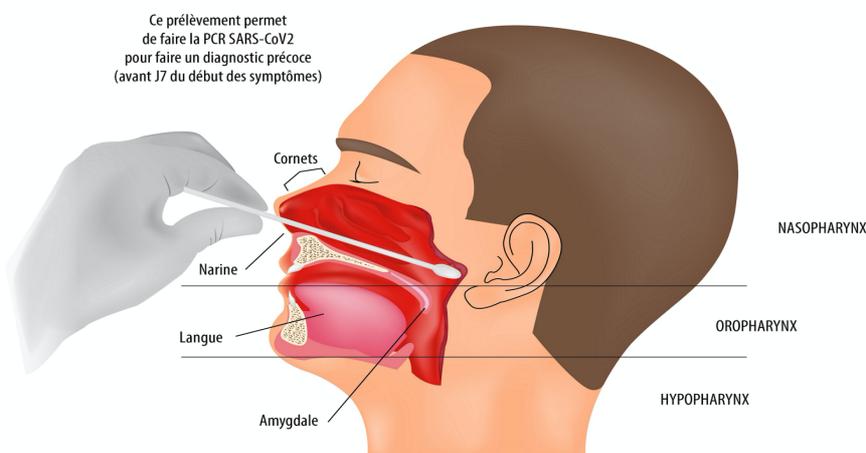


Figure 21 : Illustration d'un prélèvement nasopharyngé [122]

La première étape de la RT-PCR consiste à rétrotranscrire l'ARN viral en ADN complémentaire (ADNc). Cette étape est assurée par une ADN-polymérase-ARN-dépendante qui synthétise le brin d'ADNc simple brin à partir de la matrice ARN. Le second brin est synthétisé grâce à une amorce et une ADN polymérase. A partir de là, les étapes sont les mêmes qu'une PCR à savoir la dénaturation des brins d'ADN,

l'hybridation d'amorces et l'élongation grâce aux polymérases fabriquant de l'ADN complémentaire.

Sa fiabilité dépend entre autres de la qualité du prélèvement. Celui-ci doit être réalisé assez profondément dans les cavités nasales du patient. Il a aussi été observé que le virus pouvait être indétectable dans les voies respiratoires supérieures, mais présent dans les poumons. En conséquence, la fiabilité du test RT-PCR, malgré sa très haute spécificité ($\approx 100\%$) et sensibilité, est estimée à 60-80%[123] puis décroît avec le temps puisque le virus est éliminé par la réponse immunitaire (Figure 22). Elle n'est plus que de 40-50% entre 15 et 39 jours post infection[102].

5.1.2 Test antigénique

Les tests antigéniques détectent la présence des protéines du virus SARS-CoV-2 (généralement la protéine N) à partir d'un prélèvement nasopharyngé (Figure 21). La présence des protéines virales est mise en évidence à l'aide d'anticorps, spécifiques de ces protéines, couplés à une enzyme permettant une réaction colorimétrique sur une languette, comme pour un test de grossesse. Son efficacité semble corrélée à la charge virale elle-même diminuant avec le nombre de jours après apparition des symptômes. C'est pourquoi il est proposé de ne prendre en considération les résultats de tests antigéniques que durant les sept jours suivant l'apparition des symptômes. Avec un résultat disponible en 15 à 30 minutes, ces tests permettent la mise en œuvre sans délai des mesures d'isolement.

5.1.3 Mesures d'isolement en cas de test positif

La personne positive doit observer un isolement de dix jours à compter des premiers symptômes (ou dix jours à partir du test positif en l'absence de symptôme). Au 10^e jour, le patient doit effectuer un test PCR. Pour mettre fin aux mesures d'isolement, ce test doit ressortir négatif. En cas de fièvre au 10^e jour, il convient d'attendre 48h supplémentaires après la disparition de la fièvre pour terminer son isolement. Les personnes ayant été en contact avec la personne positive (contact 48 heures avant l'apparition des symptômes ou 7 jours avant en l'absence de symptômes) doivent s'isoler durant sept jours et faire un test le septième jour.

5.2. Test sérologique : recherche des anticorps

Après prélèvement sanguin, les anticorps produits lors d'une infection par le coronavirus sont recherchés dans le sérum sanguin. Le test sérologique est à réaliser minimum 14 jours après l'apparition des premiers symptômes (voir Figure 22).

Il existe trois types de tests sérologiques du COVID-19 homologués et recommandés par le CNR (Centre National de Référence) : le test ELISA, les tests automatisables et les TROD :

- les tests sérologiques ELISA qui fonctionnent par analyse sanguine, ils sont réalisables en laboratoire
- les tests automatisables, les TDR (tests diagnostic rapide) sont réalisés en laboratoire
- les TROD (tests rapide d'orientation diagnostique), réalisables hors laboratoire, et qui se font avec une simple goutte de sang. Le résultat est obtenu en quelques minutes.

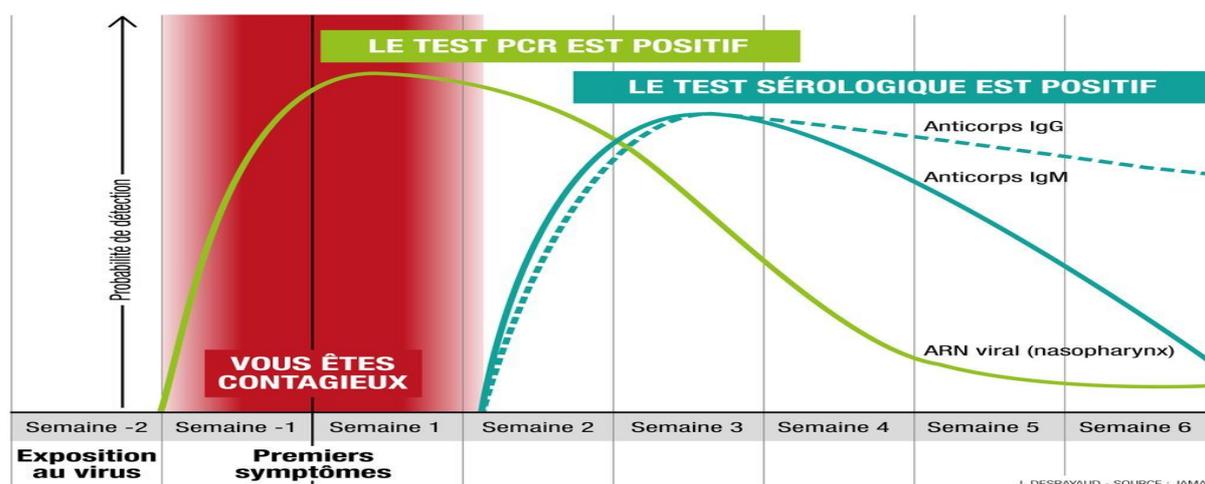


Figure 22 : Détection de l'ARN et anticorps au cours du temps, Ig=Immunoglobuline, ARN=acide desoxyribonucléique
source : Science & Vie / L.Desrayaud / JAMA, 2020[124]

6. Traitements:

À ce jour, aucune thérapie spécifique contre la maladie COVID-19 n'existe. La plupart des médicaments actuellement en essais cliniques sont des médicaments réutilisés, à l'origine conçus pour le traitement d'autres maladies. On parle de repositionnement thérapeutique. L'avantage de cette approche est que la toxicité et la posologie des molécules sont déjà connues, ce qui permet d'accélérer le processus d'évaluation. Parallèlement, de nouveaux médicaments sont aussi développés, mais ce processus est plus lent et n'a pas encore abouti à des données cliniques probantes.

Plusieurs pistes sont envisagées pour lutter contre le COVID-19 :

- les antiviraux : visant à inhiber l'entrée ou la réplication du virus dans les cellules. Lorsqu'on utilise des thérapies antivirales, la forte pression de sélection favorise l'émergence de résistances en raison du taux rapide de mutations. Pour éviter une telle situation, on a recours à des combinaisons de plusieurs molécules, à l'image de ce qui se fait dans la lutte contre le VIH. En combinant trois traitements vraiment efficaces, la résistance est annihilée.

- Les immunomodulateurs : ce sont des médicaments freinant ou stimulant le système immunitaire. Ils sont utilisés afin de contrôler les dérégulations de la réponse immunitaire responsables des principales complications associées à la maladie.

- L'immunothérapie : ce sont des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme, ou qui utilisent des protéines produites par les cellules immunitaires (comme les immunoglobulines) pour procurer au patient une immunité contre le virus, à visée thérapeutique ou préventive.

Afin de trouver des thérapeutiques efficaces contre la maladie, plus de 1 500 essais cliniques sont conduits à travers le monde. A ce jour, seuls les corticoïdes (dexaméthasone, hydroxycortisone) ont prouvé avec certitude qu'ils réduisaient la mortalité de plus de 30% dans les formes graves de Covid-19[125]. Cependant, il est possible que l'association de plusieurs molécules permette d'obtenir des résultats convaincants. La Figure 23 référence les molécules ayant été utilisées pour lutter contre le COVID-19 et leurs sites d'action.

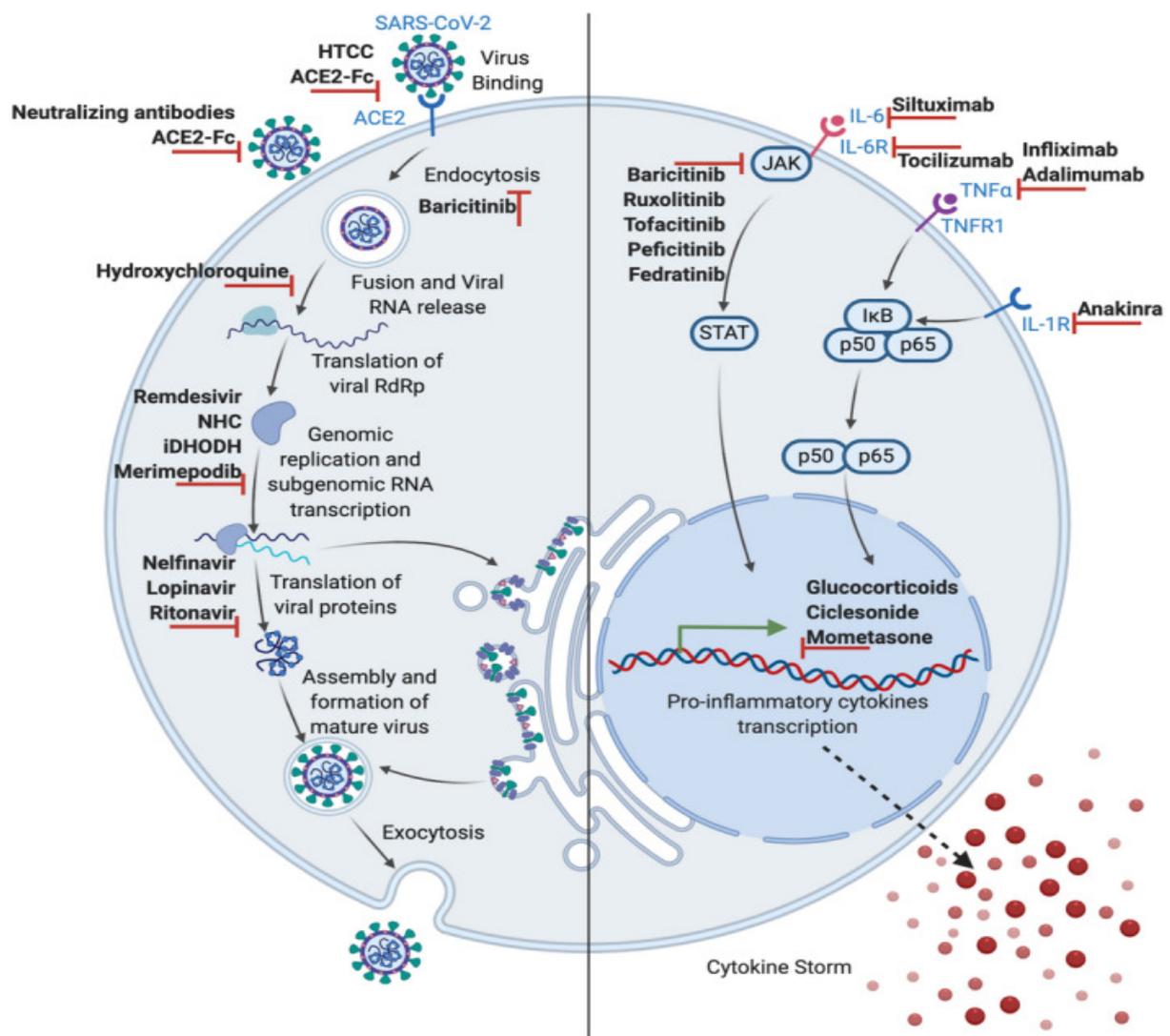


Figure 23 : Approches thérapeutiques dans le COVID-19. Les traitements impliquent soit une interférence avec le cycle de vie du SARS-CoV-2 (à gauche) soit la suppression de la réponse immunitaire inflammatoire hyperactive au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 à l'aide d'agents immunomodulateurs et anti-inflammatoires (à droite)[126]

L'essai clinique DisCoVeRy mis en place par l'INSERM, et plus largement le consortium d'essais cliniques mis en place par l'OMS, baptisé SOLIDARITY ont évalué entre autre, l'efficacité de quatre traitements : remdesivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir et l'interféron bêta-1a. Les résultats suggèrent qu'aucun de ces traitements n'a d'effet sur l'amélioration clinique des patients. Aucun d'entre eux ne diminue significativement la mortalité globale, le risque d'avoir recours à la ventilation mécanique ou encore la durée d'hospitalisation.[127]

6.1 Plasma de convalescence

Autorisée à titre expérimental en France et aux Etats-Unis, la sérothérapie, c'est-à-dire la transfusion de plasma sanguin de patients guéris de la maladie, a été utilisée dès les premiers mois de l'épidémie afin de neutraliser SARS-CoV-2 car cette approche avait déjà été utilisée avec succès dans d'autres épidémies à coronavirus. Outre la

neutralisation du virus, ce plasma permettrait de réduire l'orage cytokinique [128] mais à ce jour, les conclusions des différentes études cliniques sont contrastées, et suggèrent que cette approche pourrait être plus volontiers pertinente chez les patients immunodéprimés. [129].

6.2 : Quelques perspectives de traitement

Au 15 mars 2021, L'ANSM a délivré une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour les bithérapies casirivimab/ imdevimab ROCHE, et bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Eli Lilly. Ce dernier permettrait de réduire de 87% le risque d'hospitalisation et de décès. Ce sont des anticorps monoclonaux conçus pour cibler la protéine S.[130]

Une combinaison de deux anticorps monoclonaux à longue durée d'action issus du plasma de deux patients convalescents, l'AZD7442 développé par le laboratoire AstraZeneca va entrer en phase III dans l'essai européen DisCoVeRY piloté par l'INSERM. Ces deux anticorps reconnaissent deux parties distinctes de la protéine S et sont donc moins susceptibles d'être affectés par des mutations.[131]

Dans la lutte contre le SARS-CoV-2, l'approche prophylactique est le domaine où la recherche clinique est particulièrement active car porteuse d'espoir d'éviction du virus.

7. Approche prophylactique : Vaccination

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées : vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante ou de vecteur viral.

Au jour d'aujourd'hui 4 vaccins sont autorisés en France, faisant appel à des stratégies vaccinales différentes, comme nous allons le détailler dans la suite de ce travail.

7.1 Vaccin COMIRNATY®- BioNTech/PFIZER

L'antigène est un ARNm COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) avec addition d'une coiffe en 5', produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes, qui codent la protéine S du SARS-CoV-2. Une fois injecté, l'ARNm conduit à la production de protéines virales par les cellules de

l'organisme qui seront ensuite reconnues par le système immunitaire. Le vaccin est administré par voie intramusculaire après dilution, en deux doses espacées d'au moins 21 jours, et généralement plutôt entre J+39 et J+42. Il revendique une efficacité de 95%. Cependant la durée de protection n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques[132].

7.2 VAXZEVRIA® COVID 19 Vaccine AstraZeneca

L'antigène est un vecteur viral vivant de chimpanzé recombinant, non répliatif, codant la protéine Spike du SARS-CoV-2. Le vecteur viral est un adénovirus génétiquement modifiés afin de limiter sa répliation dans l'organisme. Deux doses à intervalle de 12 semaines sont nécessaires. L'efficacité annoncée est de 70,4%. [132]. Ce vaccin n'est plus utilisé car controversé à cause d'effets secondaires graves (de type thromboses) ayant entraîné des décès.

7.3 Covid 19 Vaccine MODERNA

L'antigène est un ARNm, avec addition d'une coiffe en 5', produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine S du SARS-CoV-2. Le vaccin est administré en 2 doses. Il est recommandé d'administrer la seconde dose, 28 jours après la première. L'efficacité annoncée est de 94,1% [132]

7.4 JANSSEN COVID 19 Vaccine

L'antigène est un vecteur viral vivant recombinant de type Adénovirus26 (Ad26.COV2-S) incapable de se répliquer et exprimant la protéine Spike SARS-CoV-2. Il est administré en dose unique par injection intramusculaire uniquement. L'efficacité annoncée est de 85 % contre les formes graves et de 66 % contre les formes modérées de COVID-19. [132]

Intérêt d'une campagne de vaccination rapide afin d'éviter une nouvelle pandémie

Les variants portent des mutations qui peuvent permettre au virus d'échapper au système immunitaire, en particulier à certains anticorps. Avec suffisamment de temps, ces nouvelles mutations plus contagieuses vont se propager dans la population et dominer les autres variants en quelques mois, menaçant de ralentir les bienfaits de l'immunité collective. C'est ce que montre la Figure 24.

Au sens darwinien, un médicament très efficace contre le virus assure une forte pression de sélection. Cette pression de l'environnement peut être celle d'un vaccin qui va réduire la probabilité que le virus se réplique et mute. La vaccination va donc favoriser l'émergence de variant au fil du temps. C'est pourquoi il faut amener rapidement la population à une immunité collective avant qu'une mutation résistante aux vaccins ait une chance d'émerger et pouvant aboutir à une nouvelle épidémie.

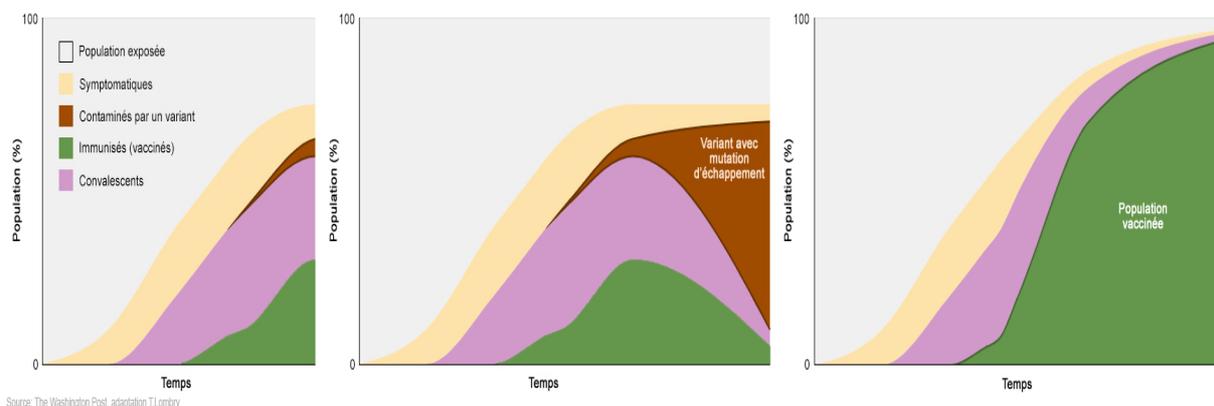


Figure 24 : Impact des variants sur l'immunité (gauche et centre) et effet d'une campagne rapide de vaccination sur le risque de contamination et d'émergence d'un variant (droite).[133]

8. Emergence des variants

Comme pour tous les virus à ARN, la réplication de SARS-CoV-2 introduit des erreurs et des dizaines de milliers de mutations apparaissent rapidement. Selon l'OMS les variants peuvent être classés en trois catégories selon leur impact en santé publique[134] :

- variant préoccupant ou VOC (*variant of concern*) : variant pour lequel il a été démontré une augmentation de la transmissibilité, de la gravité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19, une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique, une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place

- variant d'intérêt/ à suivre ou VOI (*variant of interest*) responsable d'une transmission communautaire ou à multiples cas confirmés ou *clusters*, et/ou qui a été détecté dans de multiples pays.

- variant en cours d'évaluation ou VUM (*variant under monitoring*) absence d'éléments virologiques, épidémiologiques ou cliniques probants en faveur d'un impact en santé publique en France, malgré la présence de mutations retrouvées chez un ou plusieurs variants d'intérêt/à suivre.

En cas de diagnostic positif d'un premier test RT-PCR, un test RT-PCR de criblage est réalisé permettant de détecter les principales mutations caractérisant les VOC connus à ce jour et d'évaluer leur diffusion sur l'ensemble du territoire. Ces tests de criblage sont analysés par Santé publique France pour évaluer en temps réel leur circulation sur le territoire

Au 25 Août 2021, le variant majoritaire voire quasi-exclusif en circulation en France est le VOC Delta, qui représente 98% des prélèvements séquencés. (Tableau 3) Aucun autre variant ne semble actuellement progresser en France. Le variant Delta a remplacé en quelques semaines le VOC Alpha qui était majoritaire en France métropolitaine et semble également avoir pris la place des autres variants qui circulaient à bas bruit.[134]

A l'heure actuelle, les vaccins autorisés en France permettent de produire des anticorps neutralisant contre les variants majoritaires sur le territoire français.

*Tableau 3 : Classement des variants du SARS-CoV-2 en France au 25/08/2021
La nomenclature OMS attribuée à certains variants est ajoutée entre parenthèses (alphabet grec)[134]*

Variant préoccupants (VOC)	Variant à suivre (VOI)	Variant en cours d'évaluation (VUM)
20I (V1, B.1.1.7, Alpha) 1% des séquences (Flash #19)	21D (B.1.525, Eta) Non détecté lors de Flash #19	21F (B.1.526, Iota) Non détecté lors de Flash #19
20H (V2, B.1.351/ B.1.351.2/B.1.351.3, Beta) Non détecté lors de Flash #19	21B (B.1.617.1, Kappa) Non détecté lors de Flash #19	20A (B.1.214.2) Non détecté lors de Flash #19
20J (V3, P.1/P.1.*, Gamma) 1% des séquences (Flash #19)	20B (B.1.1.318) Non détecté lors de Flash #19	20A (B.1.619/B.1.619.1) Non détecté lors de Flash #19
20I/484K (B.1.1.7 + E484K) Non détecté lors de Flash #19	20D (C.36.3) Non détecté lors de Flash #19	20A (B.1.620) Non détecté lors de Flash #19
21A (B.1.617.2/AY.*, Delta) 98% des séquences (Flash #19)	20I/484Q (B.1.1.7 + E484Q) Non détecté lors de Flash #19	21C (B.1.427 / B.1.429, Epsilon) Non détecté lors de Flash #19
	21G (C.37, Lambda) Non détecté lors de Flash #19	20B (P.2, Zeta) Non détecté lors de Flash #19
		21H (B.1.621/B.1.621.1) Non détecté lors de Flash #19
		20I/452R (B.1.1.7 + L452R) Non détecté lors de Flash #19

PARTIE 3 :

LIEN ENTRE MICROBIOTE ET SARS-CoV-2

INTRODUCTION

Au cours de la dernière décennie, plusieurs études ont montré le rôle pivot du microbiome intestinal dans la santé et les maladies[135]. Le SARS-CoV-2 affecte principalement le système respiratoire mais le tractus gastro-intestinal est également une cible du virus, qui, en effet, a été détecté dans l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le rectum et dans les selles de patients. De plus, le rôle du microbiote intestinal dans les infections virales respiratoire est bien établi [136]. Aussi, nous venons de voir que les patients les plus gravement atteints sont les personnes âgées et ceux ayant des comorbidités comme le diabète, l'hypertension, l'obésité et les maladies cardiaques, ceux-là même caractérisés par une altération dans la composition et la fonctionnalité de leur microbiote[137][1].

Tous ces éléments indiquent l'importance de considérer le microbiote afin de mieux comprendre les caractéristiques et les complications de l'infection du COVID-19.

1. Microbiote intestinal et infections respiratoires

De nos jours, il existe de plus en plus de preuves démontrant l'importance du lien entre le microbiote intestinal et d'autres organes tels que le cerveau, le foie, le cœur et les poumons. Les effets du microbiote intestinal sur l'immunité des voies respiratoires ont été étudiés et ont mis en évidence l'existence d'une interaction bidirectionnelle appelée « axe intestin-poumon » entre la composition du microbiote intestinal et les infections des voies respiratoires[138],[139],[136] (figure 25).

1.1 Axe bidirectionnel intestin-poumon

Nous avons une meilleure compréhension de l'influence microbienne sur l'axe complexe d'interconnexions entre l'intestin et le poumon. Le microbiote peut avoir un impact sur le poumon et inversement les micro-organismes du poumon et son inflammation peuvent également affecter le microbiote intestinal. Cela découle du simple fait que les micro-organismes ingérés peuvent accéder aux deux microbiotes. De plus des études ont montrés une amélioration de la fonction pulmonaire et de l'élimination des agents pathogènes après la transplantation du microbiote fécal lors d'une pneumonie *Streptococcus pneumoniae*[140]. Cette interaction peut être médiée de différentes manières : de manière directe par le microbiote et ses métabolites ou de manière

indirecte *via* les cellules immunitaires. Les différentes voies empruntées sont détaillées dans la Figure 25.

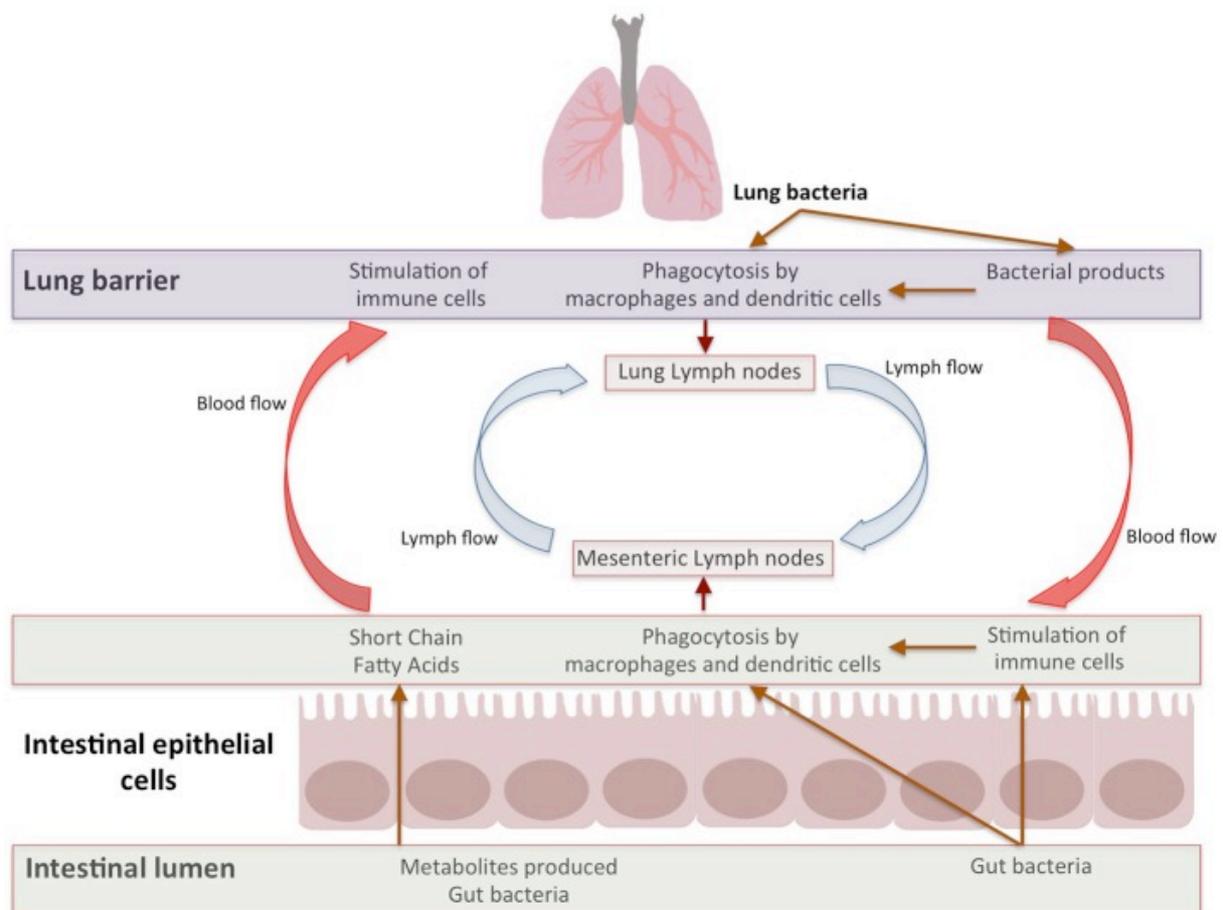


Figure 25 : Axe intestin-poumon bidirectionnel. Les métabolites tels que les AGCC produits par les bactéries intestinales se déplacent dans la circulation sanguine pour stimuler la réponse immunitaire dans les poumons et différents facteurs de la réponse immunitaire intestinale à effet pulmonaire. Outre les métabolites, les cellules immunitaires induites par une multitude d'antigènes se déplacent à travers le canal lymphatique entre ces deux organes, ce qui conduit à une modulation de la réponse immunitaire dans les deux organes.[138]

1.2 Interaction entre le microbiote intestinal et les infections respiratoires

Nous avons vu dans la partie 1 que l'épithélium intestinal et les cellules immunitaires assimilent les informations des micro-organismes et de la réponse locale concomitante des cytokines afin d'ajuster les réponses inflammatoires qui façonneront ensuite les réponses immunitaires au niveau des sites distaux, tels que les poumons. Il y a moins de preuves du transfert direct de micro-organismes entre les sites, bien que la translocation de bactéries du tractus gastro-intestinal vers les poumons ait été observée dans la septicémie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, dans lesquels l'intégrité de la barrière intestinale est compromise[141].

Des études ont démontré que la composition d'un microbiote intestinal « sain » ou plutôt équilibré a une influence considérable sur l'efficacité de l'immunité pulmonaire[142]. Le microbiote fournit des signaux conduisant à l'activation de l'inflammasome, à l'expression de la pro-IL-1 β et de la pro-IL-18, et à la migration des cellules dendritiques du poumon vers le ganglion lymphatique drainant et les lymphocytes T, qui sont critique pour l'immunité adaptative.

En prenant comme exemples le virus respiratoire syncytial et la grippe, le microbiote intestinal était significativement altéré par ces infections virales elles-mêmes et par des variables multifactorielles, telles que le (TNF- α) induit par l'inflammation.

En effet, lors d'une infection grippale, les souris axéniques présentent une altération de la clairance des agents pathogènes dans les poumons, ce qui entraîne leur croissance et leur dissémination. Tandis que les souris maintenues avec un régime fibreux ont montré un taux de survie accru et ont résisté aux lésions pulmonaires, un phénotype attribué à la production accrue d'AGCC[143]. Ces derniers ont réduit l'inflammation et conféré une protection contre la grippe en favorisant les monocytes circulants Ly6c, les fonctions effectrices des lymphocytes T CD8⁺ et en activant les macrophages au niveau pulmonaire. En outre, les AGCC ont des effets anti-inflammatoires tels que l'induction de l'apoptose, l'inhibition du cycle cellulaire des cellules tumorales et la préservation des barrières muqueuses à l'infiltration d'endotoxines[144]

Plus important encore, la gravité des infections grippales a été largement liée aux réponses hétérogènes du microbiote intestinal, comme le montre la découverte selon laquelle les espèces de *Bifidobacterium* de l'intestin peuvent se développer pour améliorer la résistance de l'hôte à la grippe[145].

Le microbiote intestinal perturbé affecte directement ou indirectement les signaux immunitaires innés et adaptatifs et les cellules du tissu pulmonaire, tels que la susceptibilité accrue à l'asthme, aux maladies allergiques pulmonaires et aux maladies pulmonaires obstructives chroniques.

De tels résultats nous amènent donc à envisager que des changements dans la composition du microbiote intestinal peuvent être associés à une augmentation de la susceptibilité aux maladies respiratoires, à des modifications des réponses immunitaires pulmonaires et donc à une modification de l'homéostasie des poumons[146]. De même, une population plus élevée de bactéries productrices de butyrate dans le microbiote fécal est associée à une résistance accrue aux infections virales respiratoires[147]. De plus, des chercheurs ont montré que la dysbiose du microbiote intestinal lors d'une

infection respiratoire favorise la surinfection pneumococcique *via* des altérations de la production d'AGCC. Ces auteurs ont également montré que la supplémentation en acétate diminuait la sensibilité à une infection bactérienne secondaire en augmentant l'activité des macrophages alvéolaires[147].

1.3 Influence du microbiote pulmonaire sur l'intestin

Contrairement à l'influence locale et systémique du microbiote intestinal qui est bien connue, l'influence du microbiote pulmonaire et de ses produits, ainsi que de leur circulation, doit encore être correctement évaluée

2. Conséquence de l'infection du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal

En plus de l'infection des voies respiratoires, il a été démontré que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter le tractus gastro-intestinal. La présence du virus infectieux a été détectée en quantité importante dans des échantillons fécaux de patients COVID-19, indiquant que le tube digestif pourrait être un site de réplication et d'activité virale[148][149]. De plus, l'ACE2 et TPMRSS2 sont largement exprimés dans les cellules des voies gastro-intestinales supérieures et glandulaires de l'œsophage, mais également dans les entérocytes de l'iléon et du colon. Ces deux enzymes ont même un taux d'expression plus élevé dans les lignées cellulaires intestinales que dans les lignées cellulaires pulmonaires[150]. De nombreuses études ont montré que quasiment tous les malades sévères ont développé une dysbiose intestinale et une diarrhée.

2.1 Induction d'une dysbiose

Outre l'effet systémique sur la régulation de la pression artérielle, l'ACE2 est un important régulateur de l'immunité innée, de l'écologie microbienne intestinale et de l'expression de transporteur des acides aminés alimentaires[151]. Une étude a montré que 3420 gènes sont co-exprimés avec l'expression de l'ACE2 dans les colonocytes. Ce sont des gènes régulant entre autre l'entrée du virus dans les cellules hôtes, les réponses immunitaires innées, le métabolisme énergétique, l'inflammation et l'apoptose. [152].

L'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule entraîne l'internalisation du récepteur ACE2 qui ne peut donc plus assurer ses fonctions enzymatiques régulières.

Prenons l'exemple de l'absorption du tryptophane : l'alimentation est la principale source de tryptophane, dont l'absorption dépend d'un transporteur d'acide aminée

neutre: B⁰AT1. ACE2 va se lier et stabiliser B⁰AT1 (Figure 26) [153]. Lorsque la membrane épithéliale est privée d'ACE2, cela entraîne une diminution de l'absorption du tryptophane par B⁰AT1 (les souris déficientes en ACE2 manquent de B⁰AT1 dans l'intestin grêle[151]) Des niveaux réduits de tryptophane entraînent une diminution de l'activation de mTOR. (Figure 26)

mTOR est un régulateur lié à la prolifération cellulaire, à la synthèse et à la production de protéines. Il est activé directement par la détection de nutriments ou par la voie tryptophane/nicotinamide. mTOR agit sur l'expression d'agents antimicrobiens par les cellules de Paneth dans l'intestin grêle, qui régule le microbiote intestinal.

Lorsque l'ACE2 est régulée à la baisse, il y a une réduction du tryptophane, ce qui provoque une diminution de l'activation de mTOR puis une diminution des AMP provoquant une altération de la composition de la population bactérienne. Il en résulte une susceptibilité accrue à l'inflammation intestinale.

Hormis les cas de dysbiose préexistante chez les malades, ce phénomène pourrait expliquer la dysbiose observée dans le COVID-19. [151]

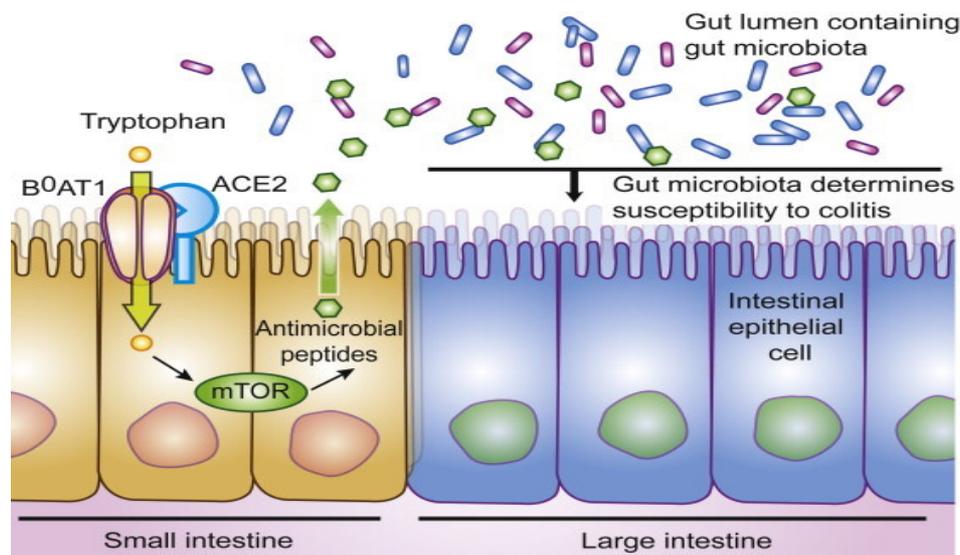


Figure 26 : Rôle de l'ACE2 dans l'épithélium intestinal. ACE2 est nécessaire pour l'expression de surface du transporteur d'acides aminés B⁰AT1 dans l'épithélium de l'intestin grêle. Les niveaux de tryptophane régulent via l'activation de la voie mTOR la sécrétion de peptides antimicrobiens qui à leur tour influencent la composition du microbiote intestinal. En l'absence d'ACE2, le tryptophane ne peut pas être absorbé efficacement, ce qui conduit à une diminution de la sécrétion de peptides antimicrobiens et par conséquent à un microbiote altéré qui confère une sensibilité à l'inflammation du colon[149]

De plus, le niveau d'expression de l'ACE2 colique pourrait être modulé par le microbiote: les *Coprobacillus* sont connus pour augmenter fortement l'expression d'ACE2 dans l'intestin murin[154]. Inversement quatre espèces *Bacteroides* à savoir, *B.dorei*, *B.thetaiotaomicron*, *B.massiliensis* et *B.ovatus* régulent à la baisse l'expression de l'ACE2

dans le côlon murin. Il est à noter que le nombre de récepteurs ACE2 dans le duodénum augmente avec l'âge, ce qui serait un facteur favorisant l'infection intestinale par le SARS-CoV-2.[155]

2.2 Induction d'une diarrhée

L'inhibition de mTOR, qui est une conséquence de l'indisponibilité d'ACE2, provoque l'activation de l'autophagie intestinale. Cette inhibition est démontrée par l'expression du marqueur d'autophagosome Atg5 (Figure 27). Ce processus provoque la dégradation autophagique de NHE3 qui est la protéine échangeuse de Na^+/H^+ de la bordure en brosse épithéliale intestinale localisée dans les entérocytes, et qui permet l'absorption de NaCl. L'inhibition de mTOR réduit les niveaux de NHE3 entraînant une réduction conséquente de l'activité d'échange Na^+/H^+ , ce qui a pour conséquence d'augmenter l'absorption d'eau dans l'intestin et d'augmenter les fluides intestinaux, avec diarrhée de type sécrétoire. (Figure 27)[156]

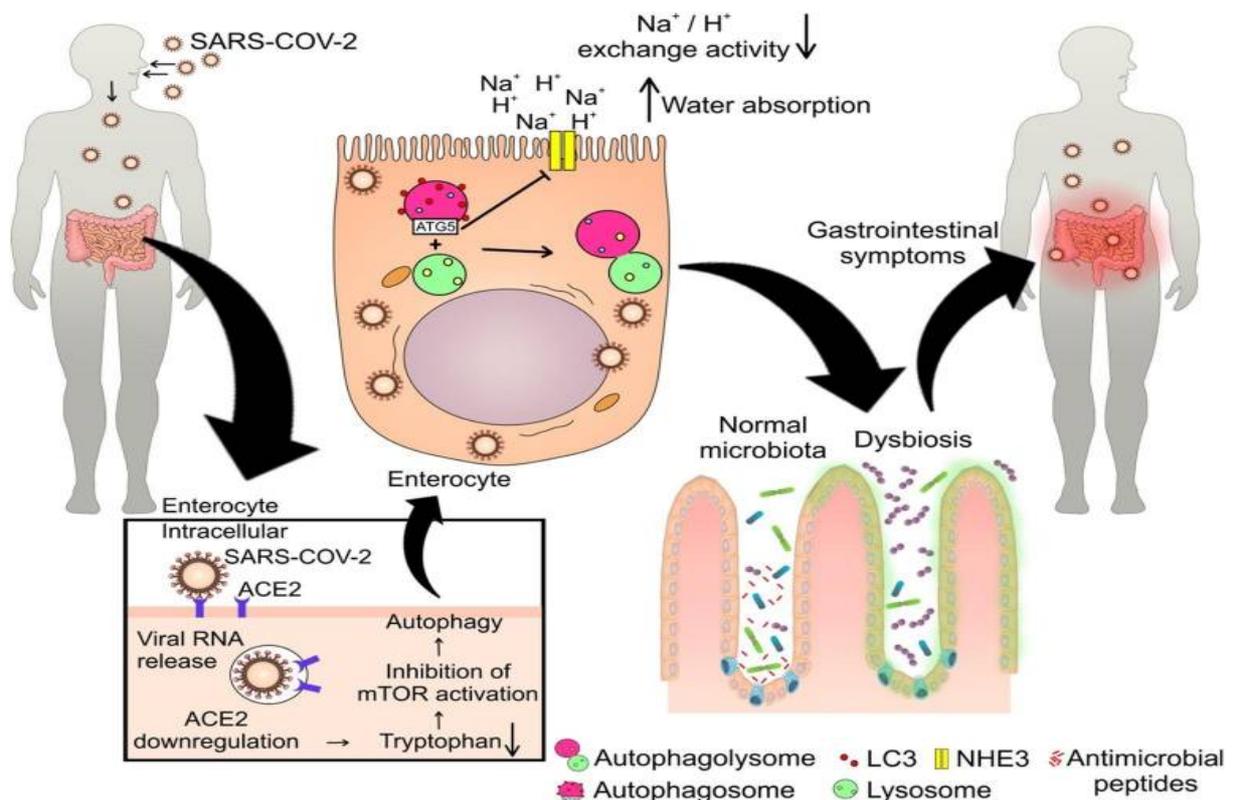


Figure 27 : Mécanisme suggéré de dysbiose intestinale et de diarrhée induite par le SARS-CoV-2. Après avoir pénétré dans l'organisme, le virus parvient à infecter les cellules intestinales en se liant à l'ACE2, ce qui entraîne un dérèglement de cette enzyme humaine et une absorption moindre du tryptophane. Il s'en suit une diminution de l'activation de mTOR. Cela peut conduire à la formation d'autophagolysomes puis à une réduction de l'activité d'échange Na^+/H^+ , une augmentation de l'absorption d'eau et de la diarrhée. De plus, la réduction de l'activité de mTOR diminue la production de peptides antimicrobiens par les cellules de Paneth, ce qui va générer la dysbiose intestinale et les problèmes gastro-intestinaux liés au déséquilibre du microbiote intestinal[156]

Pour conclure, la diminution de la disponibilité de l'ACE2 lors de l'infection par le SARS-CoV-2 est suffisante pour modifier la composition du microbiote intestinal entraînant une dysbiose et une inflammation.

2.3 : la dysbiose intestinale pendant le COVID-19

Des études ont montré que le microbiote est significativement altéré par le SARS-CoV-2 [154], [157]. (Figure 28) Après analyse métagénomique globale ou séquençage par ARNr 16S d'échantillons de selles, les microbiotes intestinaux des patients atteints de COVID-19, par rapport à ceux des témoins sains, étaient caractérisés par une diversité réduite de la flore microbienne, un enrichissement en agents pathogènes opportunistes et un appauvrissement en bactéries commensales bénéfiques. Il convient de noter que la composition altérée du microbiote a persisté après l'élimination du SARS-CoV-2 et la résolution des symptômes respiratoires, indiquant que la résilience est de longue durée [154].

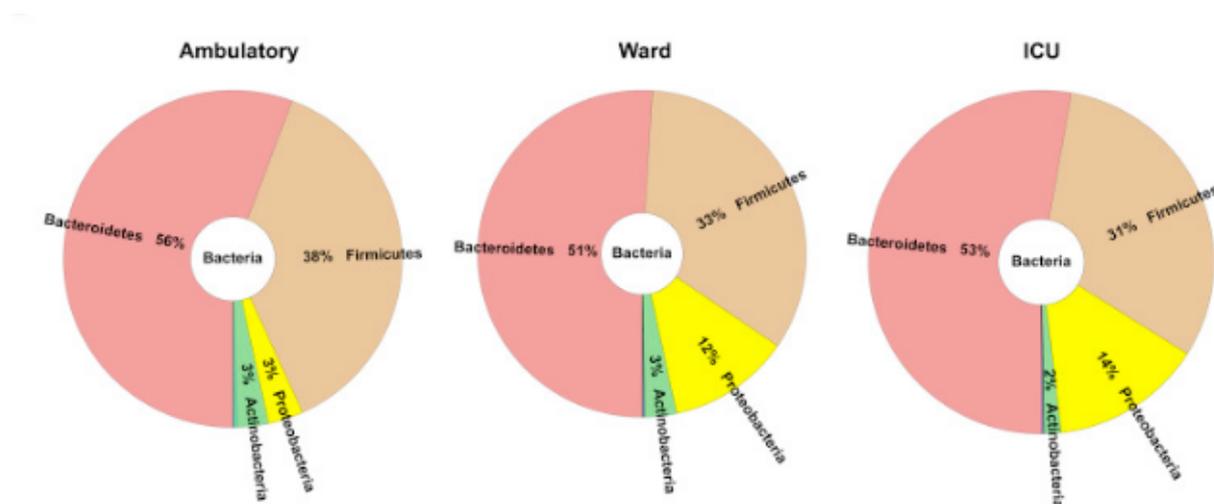


Figure 28 : composition du microbiote fécal des patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) selon le lieu de récupération du patient : ambulatoire (ambulatory), hospitalisé en service (ward) ou hospitalisé en soins intensifs (ICU) [158]

2.3.1 épuisement en bactéries commensales bénéfiques

L'abondance des bactéries productrices de butyrate, telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* et *Eubacterium rectale*, est diminuée de manière significative chez les patients les plus atteints par le COVID-19 (Figure 29). Ce changement dans la communauté bactérienne peut être utilisé pour prédire la gravité de la maladie en discriminant avec précision les patients critiques des autres. [159]

Ces commensaux intestinaux sont restés faibles dans les échantillons prélevés jusqu'à 30 jours après le rétablissement du malade. [160]

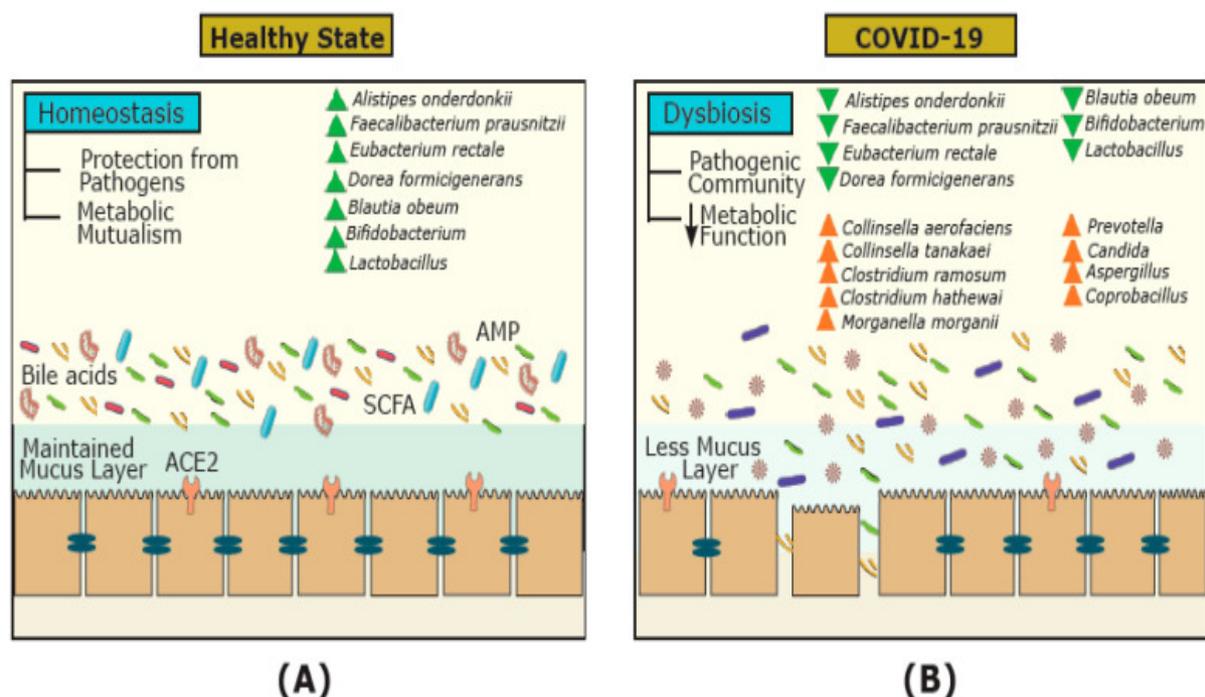


Figure 29 : L'écosystème microbien intestinal et les mécanismes sous-jacents impliqués dans l'infection au COVID-19. Le microbiote intestinal de (A) individus sains et (B) individus infectés par le COVID-19. Chez les individus en bonne santé, l'intestin abrite diverses communautés et métabolites (par exemple, les acides gras à chaîne courte (AGCC) et les acides biliaires) qui varient des communautés microbiennes intestinales des individus infectés par COVID-19. Pendant COVID-19, la dysbiose de l'écosystème microbien intestinal, la réduction des métabolites impliqués et la régulation négative des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) peuvent affecter le système immunitaire (réduction des peptides antimicrobiens (AMP)) et aggraver les conditions[161]

2.3.2 Enrichissement en bactéries opportunistes pathogènes

Le nombre d'agents pathogènes opportunistes courants, tels qu'*Enterococcus* (Ec) et *Enterobacteriaceae* (E) (*Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*) a augmenté (Figure 29), en particulier chez les patients gravement malades ayant un pronostic défavorable. Ces groupes bactériens peuvent servir de biomarqueurs diagnostiques pour COVID-19, le rapport Ec/E pourrait même être utilisé pour prédire la mort chez les patients gravement malades[159].

Les agents pathogènes opportunistes peuvent pénétrer dans la circulation sanguine à travers la barrière intestinale et provoquer une infection. De plus, la prolifération d'agents pathogènes opportunistes entraîne une nouvelle dysbiose intestinale, une altération de la barrière épithéliale intestinale et des infections bactériennes secondaires. Dans une étude, le rapport Ec/E a augmenté chez 73,7% des patients, en particulier dans le groupe critique, et était significativement plus élevé chez les patients sévères et les non-survivants que chez les patients modéré.

D'autres espèces bactériennes pathogènes ont été retrouvés telles que *C. aerofaciens* qui entraîne une perte d'intégrité épithéliale intestinale en augmentant l'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 et des chimiokines CXCL1 et CXCL5 par les entérocytes. *M. morgani* est également retrouvé, c'est un pathogène opportuniste rare associé à une pathogénicité d'organes multiples dans tous les groupes d'âge. En outre, par rapport à un groupe de témoins adultes, les patients atteints de COVID-19 présentaient plus de *Ruminococcus gnavus* (associés à la maladie de Crohn), et de *Ruminococcus spp.* associés à la protéine C-réactive (CRP). Le pathogène *C. difficile* est plus souvent retrouvé au cours de l'infection au COVID-19 que chez les personnes négatives. On note de plus la présence accrue d'agents pathogènes opportunistes d'origine pulmonaire dans l'intestin (comme *Actinomyces viscosus*).

2.4 Relation entre dysbiose intestinale et sévérité de la maladie

La dysbiose a été largement associée à la gravité du COVID-19[154][157], [159]. En effet la diversité microbienne est considérée comme un déterminant essentiel de la stabilité de l'écosystème microbien. Les microbes intestinaux présentant la corrélation positive la plus forte avec la gravité de la maladie étaient les bactéries *Prevotella*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Campylobacter*, *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* et *Clostridium hathewayi*. Les deux dernières espèces sont connues pour provoquer une bactériémie[162]. Ces bactéries pathogènes opportunistes sont systématiquement associées à une infectivité élevée, à une détérioration de la maladie ou à un mauvais pronostic chez les patients COVID-19. L'espèce *Prevotella*, par exemple, est associée à une activation de Th17 entraînant une augmentation de IL-23 et IL-1 puis de IL -8, IL-6 et CCL20, favorisant ainsi le recrutement des neutrophiles et augmentant l'inflammation. Un enrichissement de la flore par *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Ruminococcus gnavus*, *B.dorei* et *Akkermansia muciniphila* est corrélée avec une augmentation d'IFN- γ , TNF- α , l'IL- 1 β , IL-6.[160][163].

Tous ces résultats sont cohérents avec les découvertes précédentes selon lesquelles des niveaux significativement plus élevés d'ADN bactérien et de lipopolysaccharides (LPS) sont apparus dans le plasma des patients atteints de COVID-19 sévère. La bactériémie contribue à l'amplification de la tempête de cytokines et à l'aggravation de la maladie.

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre la composition du microbiote, les concentrations plasmatiques de cytokines inflammatoires et les

marqueurs de l'inflammation sanguine (tels que CRP, LDH, l'aspartate aminotransférase).

On a une diminution des taux de bactéries probiotiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Or des niveaux élevés de *Lactobacillus* sont nécessaires à une amplification d'IL-10. On observe également une diminution de l'abondance des bactéries productrices de butyrate (telles que les espèces *Faecalibacterium prausnitzii* et *Clostridium*) or, le butyrate est non seulement responsable des besoins énergétiques de l'épithélium colique, mais préserve également les tissus en atténuant les réponses inflammatoires chroniques grâce à la régulation des cytokines pro- et anti-inflammatoires. En conséquence, la baisse subséquente de la disponibilité des AGCC a été corrélée avec un COVID-19 sévère.

Les entérocytes infectés présentaient une expression élevée des gènes de cytokines et d'ISG (*interferon-stimulated genes*) ainsi qu'une expression relativement faible des IFN de type I et III, ce qui concorde avec la signature immunitaire dérégulée du poumon envahi par le SARS-CoV-2 [164]

En conclusion, l'infection entérique par le SARS-CoV-2 déclenche une réponse pro-inflammatoire et une hyper-cytokinémie dans l'intestin. En plus du poumon, l'intestin enflammé est probablement l'une des origines des cytokines circulantes augmentant l'orage cytokinique observé chez les patients critique de la maladie. De plus, l'altération de l'intégrité de la barrière intestinale conduit à la translocation de bactéries, d'endotoxines et de produits inflammatoires vers des organes distants *via* les vaisseaux lymphatiques intestinaux conduisant à une infection bactérienne secondaire, à une septicémie et à un syndrome de défaillance multi organiques[165] [97][166].

La prédiction des altérations du microbiome intestinal dans l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait permettre le développement de stratégies thérapeutiques efficaces *via* la nutrition et les pré- ou probiotiques

3. Modulation du microbiote intestinal dans la prévention et le traitement du COVID-19

Comme détaillé précédemment la dysbiose intestinale chez les patients atteints de COVID-19 décrit un environnement pro-inflammatoire dans l'intestin favorisant l'orage cytokinique. Par conséquent, la modulation du microbiote intestinal pourrait réduire la réponse hyper-inflammatoire en cas de COVID-19 sévère. Cette modulation peut être

réalisée par des probiotiques, des prébiotiques, des symbiotiques ou encore des métabolites bactériens commensaux (Figure 30). La supplémentation en alicaments, minéraux et oligo-éléments pourrait également réduire la gravité du COVID-19 en améliorant l'abondance et la diversité du microbiote intestinal.

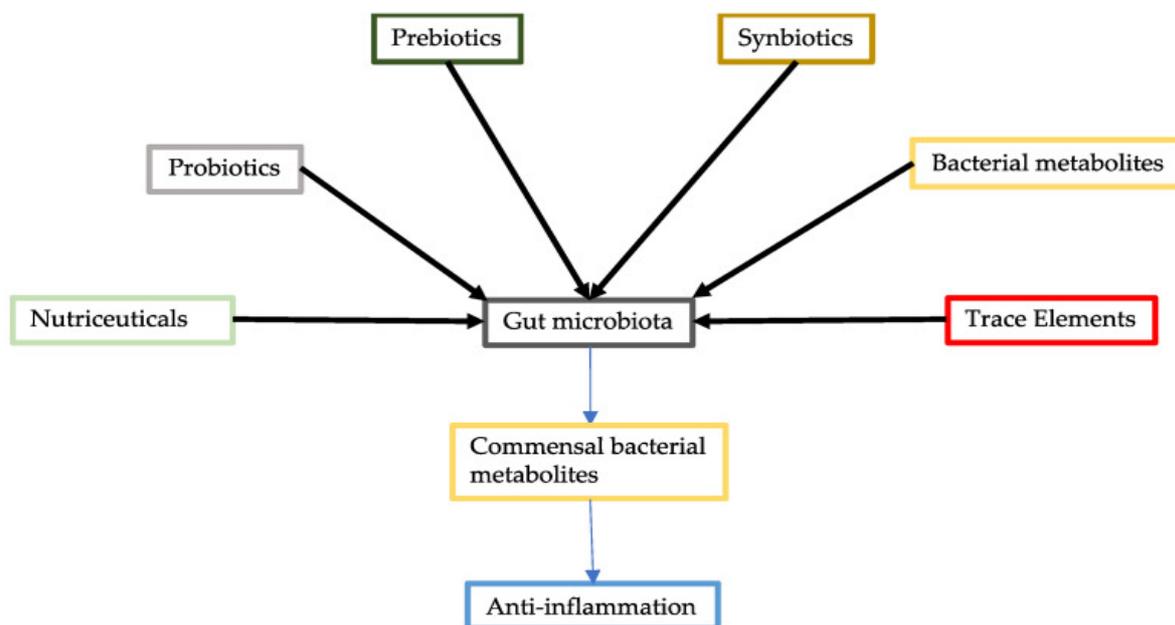


Figure 30 : Modulation du microbiote intestinal. Le microbiote intestinal peut être amélioré grâce à diverses approches, notamment l'administration de probiotiques, de prébiotiques, de symbiotiques, de métabolites bactériens commensaux, de nutraceutiques et d'oligo-éléments. L'amélioration du microbiote intestinal peut augmenter la production de métabolites bactériens commensaux, qui ont un effet anti-inflammatoire.[167]

3.1 Probiotiques

3.1.1 Définition

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte[168]. Ils sont supposés rétablir l'équilibre du microbiote dans le tractus gastro-intestinal et de réduire le risque d'infection secondaire due à la translocation bactérienne.

3.1.2 Rôle des probiotiques dans la restauration d'un microbiote sain

Les probiotiques peuvent améliorer la dysbiose d'un microbiote intestinal dans l'environnement colique et empêcher la colonisation par des organismes pathogènes *via* un certain nombre de mécanismes[169][170]. Par exemple, les probiotiques peuvent se lier aux cellules épithéliales intestinales et entraîner une inhibition compétitive contre l'adhésion à la paroi intestinale des micro-organismes pathogènes[169][171]. Une fois collés aux cellules épithéliales intestinales, ils libèrent des substances qui empêchent la

croissance des agents pathogènes et modulent la perméabilité intestinale[169]. De plus, les probiotiques peuvent restaurer la santé intestinale en atténuant l'inflammation et en renforçant la barrière épithéliale en trois étapes[172]. Premièrement, les probiotiques empêchent l'invasion de micro-organismes pathogènes en augmentant la sécrétion de mucine[172]. Deuxièmement, les probiotiques peuvent empêcher la croissance d'agents pathogènes directement en sécrétant des facteurs antibactériens, tels que des AMPs, des défensines, des AGCC et des bactériocines[173]. Troisièmement, les probiotiques peuvent améliorer la fonction barrière physique en augmentant l'expression des protéines des jonctions serrées[172].

Ainsi, un objectif important du traitement d'appoint par des probiotiques dans la gestion du COVID-19 serait de restaurer la diversité, la composition et le potentiel métagénomique du microbiote intestinal à des niveaux comparables à ceux des individus en bonne santé.

3.1.3 Probiotiques et COVID-19

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données expérimentales pour soutenir les probiotiques comme méthode thérapeutique pour le COVID-19. Cependant, les composants bactériens et les métabolites dérivés du microbiote intestinal contribuent de manière significative à l'axe intestin-poumon régulant l'immunité des voies respiratoires [54][174]. Parce que les probiotiques ont été étudiés et recommandés dans le traitement des infections virales des voies respiratoires[175], [176], il est plausible d'émettre l'hypothèse que la normalisation de la dysbiose intestinale avec des probiotiques pourrait servir d'approche pour traiter le COVID-19. En effet, il a été démontré que la dysbiose intestinale au cours d'une infection par le virus de la grippe aggrave la pathologie pulmonaire et aggrave les infections pulmonaires à pneumocoques secondaires[146][147].

Certaines souches probiotiques de la famille des *Lactobacillus* peuvent moduler les réponses immunitaires pour protéger l'hôte des infections respiratoires virales. Par exemple, des données cliniques ont montré que la prise orale de *L. plantarum* entraîne l'activation des cellules T CD8⁺ cytotoxiques[143], augmente l'activité phagocytaire des granulocytes, stimule les activités des cellules NK, favorise l'immunité muqueuse médiée par les IgA dans les voies gastro-intestinales et respiratoires, élève les taux de cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 et diminue les cytokines pro-inflammatoires IFN- γ et TNF- α : deux cytokines qui contribuent à la création de l'orage cytokinique.[177].

La suppression induite par les probiotiques de la réponse des cytokines pro-inflammatoires pourrait empêcher à la fois la gravité et l'apparition du SDRA, faisant des probiotiques un complément intéressant.

Plusieurs études ont d'ailleurs démontré que l'administration de *B. subtilis* et d'*Enterococcus faecalis* ensemble ou de *Lactobacillus rhamnosus* GG pouvait réduire la survenue de pneumonie associée à la ventilation mécanique[178], [179].

Les preuves à ce jour ont montré que les probiotiques dotés de propriétés anti-inflammatoires ou immunomodulatrices seraient les plus bénéfiques pour prévenir ou soulager les symptômes du COVID-19. Ce sont les probiotiques appartenant essentiellement aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* notamment les espèces *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus mesenteroides*, et *Pediococcus pentosaceus*[180].

De nombreux essais cliniques sont en cours dans le monde afin de délimiter le rôle des probiotiques dans la prévention et le traitement d'appoint du COVID-19[181]. L'une d'entre elle a constaté que la prise d'une forte dose de probiotiques comme traitement adjuvant améliorerait significativement les symptômes de la maladie avec une réduction de l'inflammation et une récupération des anomalies du microbiote intestinal (Figure 31)[182]

Un spray pour la gorge contenant trois souches de *Lactobacillus* a été mis en œuvre dans un essai clinique pour modifier la gravité du COVID-19 et prévenir la transmission du virus SARS-COV-2. [183]

De plus, il existe plusieurs probiotiques de nouvelle génération identifiés par des approches métagénomiques, tels que *F. prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila*, qui peuvent générer des métabolites diffusibles, notamment le butyrate, la désaminotyrosine et les AGCC, et peuvent améliorer l'immunité pulmonaire et prévenir les infections respiratoires virales[182]

3.1.4 Probiotiques et vaccins

L'amélioration du microbiote intestinal par les probiotiques pourrait augmenter l'efficacité des vaccins contre les infections au SARS-CoV-2. Un microbiote intestinal sain est nécessaire à l'efficacité du vaccin[184]. Des études ont démontré que les vaccins sont incapables de provoquer des réponses immunitaires efficaces chez des souris axéniques ou des souris ayant reçu des antibiotiques[185]. Un essai clinique étudie actuellement

un probiotique à base de levure appelé ABBC1 pour améliorer un vaccin contre le COVID-19[186]. ABBC1 comprend des 1,3/β1,6-glucanes et des *Saccharomyces cerevisiae* inactivés ainsi que des oligo-éléments sélénium et zinc. On s'attend à ce que la supplémentation puisse modifier le microbiote intestinal pour augmenter l'efficacité du vaccin COVID-19. En raison de sa haute tolérance, de son innocuité et de sa disponibilité immédiate, ABBC1 est un candidat idéal pour la prise en charge complémentaire des patients gériatriques atteints du virus de la grippe saisonnière ou COVID-19.

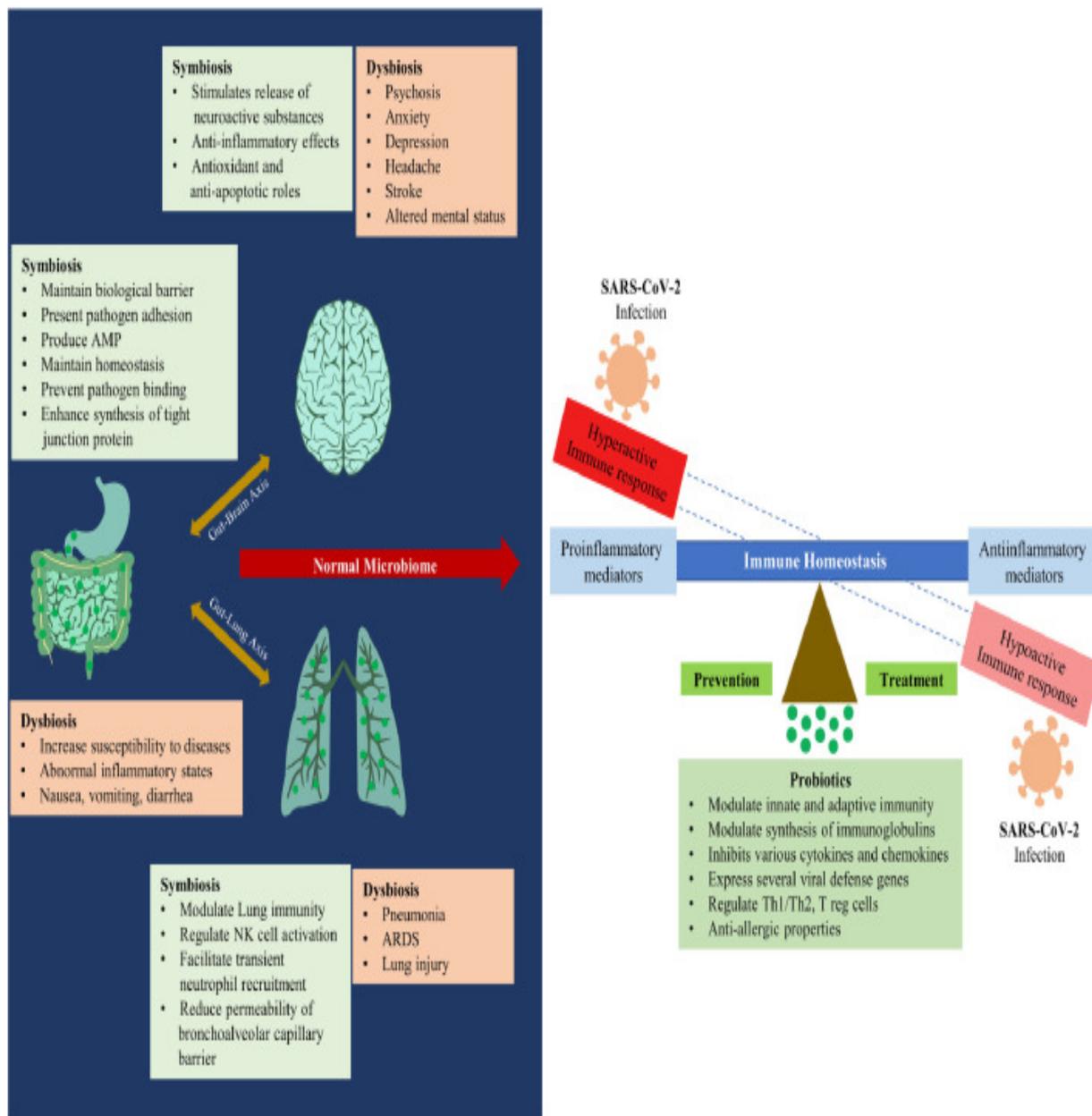


Figure 31 : Schéma représentant le rôle proposé des probiotiques dans la gestion du COVID-19. La dysbiose prédispose l'individu à un état inflammatoire anormal et augmente la susceptibilité à la maladie. La supplémentation en probiotiques aide à maintenir la symbiose dans le tractus gastro-intestinal et ainsi moduler le système immunitaire. L'état symbiotique aide également à contrôler la gravité de la maladie via les axes intestin-poumon et intestin-cerveau[187]

3.2 Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances qui peuvent stimuler la croissance des bactéries intestinales commensales et produire des métabolites microbiens[188]. Il existe une large gamme de prébiotiques, qui ont été largement étudiés pour leurs bienfaits pour la santé, grâce à la stimulation qu'ils effectuent sur le microbiote intestinal afin de produire des métabolites bactériens commensaux. Les prébiotiques courants comprennent les fibres alimentaires : les FOS (Fructo-OligoSaccharides), les GOS (Galacto-OligoSaccharides), l'inuline, le fructane, les β -glucanes et l'arabinoxylane[188]. Les fibres alimentaires non fermentées telles que la cellulose ne peuvent être considérées comme des prébiotiques. Actuellement plusieurs essais cliniques sur le COVID-19 ont inclus des prébiotiques. Ces derniers ont pour effet d'augmenter les bactéries probiotiques *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* ainsi que les bactéries productrices de butyrate *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* et *Oscillospira* qui à leur tour vont stimuler les cellules effectrices T CD8⁺ pour augmenter la clairance virale. Par conséquent, L'utilisation de prébiotiques dans le COVID-19 pourrait permettre de restaurer l'abondance et la diversité du microbiote intestinal.

Un essai clinique de prébiotiques oraux, KB109, un nouveau glycane synthétique pour moduler la composition du microbiome intestinal et augmenter la production d'AGCC dans l'intestin, est en cours[189]

3.3 Symbiotiques

Les symbiotiques sont plus avantageux dans la modulation du microbiote intestinal par rapport aux probiotiques et prébiotiques. Nous avons vu que la fermentation intestinale nécessite à la fois des bactéries commensales et des substrats. Les symbiotiques fournissent ces deux éléments, ce qui permet de faciliter la production de métabolites bactériens commensaux. Dans un modèle de colite de souris, une étude a montré qu'un symbiotique composé de *Lactobaccillus* GG et de tagatose était meilleur que *Lactobaccillus* GG ou que le tagatose administrés séparément, pour inhiber les réponses inflammatoires.[190]

A l'heure actuelle dans un essai clinique en cours, un symbiotique appelé Omni-Biotic® 10AAD a été utilisé en traitement d'appoint du COVID-19. Il contenait deux souches de bifidobactéries, une souche *Enterococcus* et sept souches *Lactobacillus*[191]. Les prébiotiques utilisés étaient l'amidon de maïs, l'inuline et les FOS. Le symbiotique contenait également des oligo-éléments sulfate de magnésium, sulfate de manganèse et

chlorure de potassium. L'efficacité d'Omni-Biotic® 10 AAD a été démontrée dans un précédent essai clinique pour le traitement de la septicémie[192]. Il a amélioré la diversité du microbiote intestinal, la barrière intestinale, et réduit l'inflammation.

3.4 Les métabolites bactériens commensaux

Les effets anti-inflammatoires médiés par le microbiote intestinal vont impliquer divers métabolites bactériens commensaux. De nombreux métabolites bactériens tels que les AGCC, les acides biliaires et les acides aminés ont été identifiés et leurs effets étudiés sur les hôtes. Dans le COVID-19, ces métabolites bénéfiques sont en déficit en raison de la dysbiose. Parmi eux, le butyrate, un AGCC à quatre carbones, est le plus largement étudié. Plusieurs rapports ont proposé l'utilisation du butyrate pour réduire la gravité des infections à COVID-19[193][194] tant il exerce un effet anti-inflammatoire important à travers de multiples mécanismes (Figure 32). Il peut aussi être administré en cas d'utilisation intensive d'antibiotiques ou d'autres agents thérapeutiques qui affectent le microbiote intestinal, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antidépresseurs, les laxatifs et les statines[195] ou tout type de situation où les probiotiques ne pourront pas restaurer de manière optimale l'abondance et la diversité du microbiote.

Le butyrate peut activer les cellules Treg *via* son récepteur couplé à la protéine G le récepteur 109a ou (GPR109a) pour réguler à la baisse les cellules T cytotoxiques et faciliter l'activation des macrophages, afin de réduire les ratios cytokines pro-inflammatoires/cytokines anti-inflammatoires. Ainsi, étant donné que le butyrate participe aux voies biochimiques de l'immunorégulation dans l'intestin et les tissus périphériques, une diminution de sa production pourrait faciliter la progression de l'hyperinflammation. De plus, le butyrate a des effets antibactériens et antiviraux en favorisant la sécrétion de mucines et de défensines (AMP). Il maintient également la barrière intestinale intègre et empêche ainsi la translocation des bactéries/endotoxines vers les organes extra-intestinaux, qui provoquent une inflammation systémique. L'acide butyrique présente une fonction anti-inflammatoire et protectrice des tissus en inhibant la molécule pro-inflammatoire NF- κ B ce qui pourrait réduire l'orage cytokinique. Des études ont en effet montré que les lésions pulmonaires aiguës et l'inflammation induites par les lipopolysaccharides (LPS) peuvent être atténuées par l'acide 4-phényl butyrique (4-PBA), un dérivé de l'acide butyrique et également par le butyrate de sodium[196], [197].

En résumé, les effets anti-inflammatoires et protecteurs tissulaires potentiels du butyrate sur les poumons et l'intestin, ainsi que sa capacité à moduler la diversité du microbiote intestinal, pourraient être une meilleure approche préventive pour gérer le COVID-19 par rapport à la dexaméthasone[194]. Cependant, des études et des essais cliniques plus détaillés sont nécessaires pour déterminer la puissance et l'effet à long terme du butyrate dans la gestion préventive des patients COVID-19 gravement malades.

De plus, le butyrate joue un rôle important dans l'inhibition de la prolifération d'agents pathogènes opportunistes, le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale, l'activation de la réponse immunitaire adaptative et le renforcement de l'immunité antivirale. Une étude *in vitro* a montré que le butyrate peut réguler le nombre et la fonction des cellules T régulatrices (Treg) et favoriser l'activation des cellules T helper 17 (Th17) et T helper 1 (Th1)

Une diminution de la production d'acétate entraîne une diminution de l'activité bactéricide des macrophages alvéolaires. En effet, une étude menée dans le cadre d'une infection grippale, a montré qu'une supplémentation en acétate (*via* sa fixation à son récepteur FFAR2 dans les poumons) diminue les charges bactériennes locales et systémiques. Cela se traduit par une pathologie pulmonaire réduite, une diminution de la surinfection bactérienne et une amélioration des taux de survie[147]

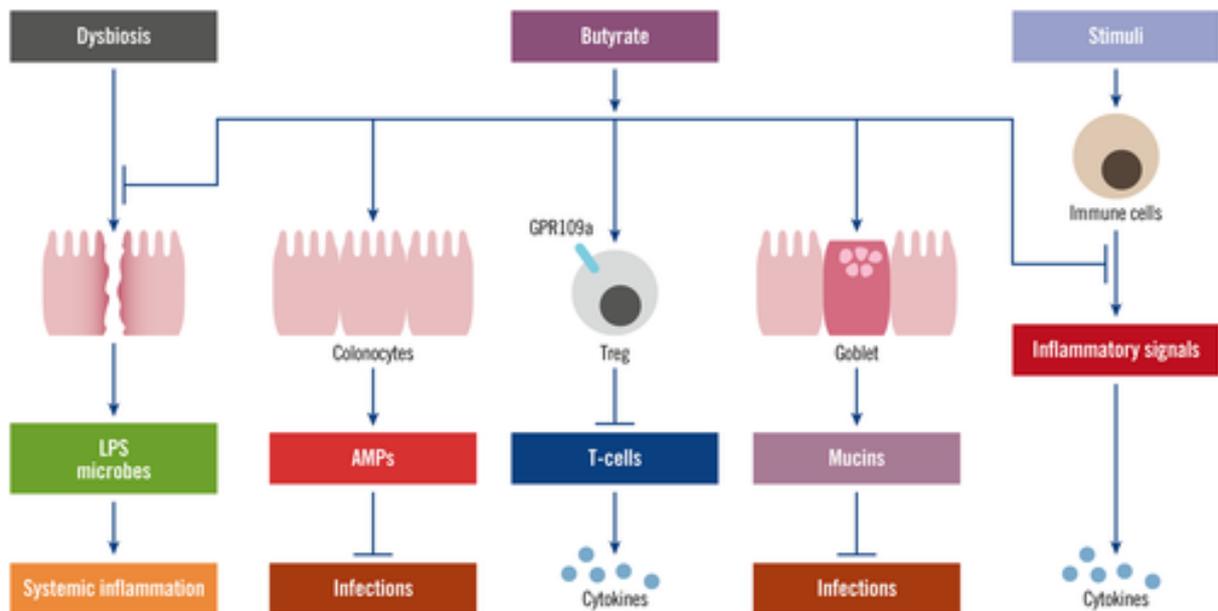


Figure 32 : Effet anti-inflammatoire du butyrate. Le butyrate exerce un effet anti-inflammatoire par le biais de plusieurs mécanismes. Il peut réduire les fuites intestinales causées par la dysbiose, bloquant ainsi la translocation des lipopolysaccharides et des microbes, inhibant l'inflammation systémique. Le butyrate agit également sur les colonocytes pour sécréter des peptides antimicrobiens afin de réduire les infections microbiennes. Le butyrate peut activer les cellules T régulatrices, qui inhibent ensuite l'activation des cellules T, réduisant ainsi la production de cytokines. Il peut également stimuler les cellules caliciformes pour sécréter des mucines pour se protéger des infections microbiennes. Grâce à l'inhibition de plusieurs voies pro-inflammatoires, le butyrate peut réduire la production de cytokines par les cellules immunitaires sous l'effet de stimuli[193]

3.3 Transplantation de microbiote fécal

En raison de ses avantages évidents dans la gestion des infections récurrentes à *Clostridioides difficile*, la transplantation du microbiote fécal (FMT) a été préconisée par la communauté de gastro-entérologie comme une procédure à administrer en continu pendant la pandémie de COVID-19. Dans le cas du SARS-CoV-2, nous émettons l'hypothèse que l'axe bidirectionnel intestin-poumon va jouer le rôle d'intermédiaire dans le processus de guérison.[161]

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous avons vu le rôle du microbiote intestinal durant la maladie du COVID-19. Les patients atteints de COVID-19 présentaient des changements importants dans les microbiotes fécaux, caractérisés par l'enrichissement des agents pathogènes opportunistes et l'épuisement des commensaux bénéfiques, qui sont largement associé à la gravité de la maladie. Outre les agents antiviraux ou les traitements de soutien, la thérapie de ciblage du microbiote peut constituer une alternative pour prévenir les complications graves du COVID-19. Les probiotiques oraux peuvent avoir des effets antiviraux *via* l'axe intestin-poumon et améliorer la santé intestinale pour atteindre l'homéostasie. Bien que certains probiotiques commercialisés aient été efficaces contre le coronavirus, les preuves détaillant leur efficacité dans le traitement des patients COVID-19 sont limitées. Des essais cliniques de probiotiques principalement des lactobacilles et des bifidobactéries sont en cours et ainsi le rôle préventif ou thérapeutique des probiotiques pour ces patients peut être élucidé dans un proche avenir.

De nos jours, l'un des défis majeurs est de décrypter les implications de ces microbes sur notre système immunitaire. Il serait intéressant de décortiquer le rôle des autres micro-organismes tels que les champignons et les phages qui forment un écosystème très riche dans l'intestin. En effet, le virome humain est encore sous-estimé par rapport à la communauté bactérienne, rendant notre compréhension des communautés microbiennes moins globale. Enfin, le rôle du microbiote pulmonaire ainsi que l'axe « intestin-poumon » doit être approfondi, ce qui nous donnera une meilleure compréhension des interactions entre l'hôte, l'intestin et les communautés microbiennes pulmonaires dans les maladies respiratoires ou les infections pour de nouvelles approches thérapeutiques. Dans le contexte de COVID-19, il sera intéressant de réaliser une approche intégrative qui combine des données omiques pour comprendre la complexité de tels systèmes biologiques que sont les micro-organismes commensaux. Des données combinées de microbiome provenant de différents sites corporels, y compris le nasopharynx, la bouche et l'intestin chez les patients COVID-19 à différents stades de l'infection doivent être étudiés. L'ensemble de ces données nous permettra de définir des signatures de microbiote chez les patients COVID-19 qui pourraient être considérées comme des biomarqueurs taxonomiques potentiels capables de prédire l'apparition de la maladie et son évolution.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] O. A. Baothman, M. A. Zamzami, I. Taher, J. Abubaker, et M. Abu-Farha, « The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes », *Lipids Health Dis.*, vol. 15, n° 1, déc. 2016, doi: 10.1186/s12944-016-0278-4.
- [2] A. Fattorusso, L. Di Genova, G. Dell'Isola, E. Mencaroni, et S. Esposito, « Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota », *Nutrients*, vol. 11, n° 3, p. 521, févr. 2019, doi: 10.3390/nu11030521.
- [3] L. R. Muniz, C. Knosp, et G. Yeretssian, « Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease », *Front. Immunol.*, vol. 3, 2012, doi: 10.3389/fimmu.2012.00310.
- [4] A. Stedman, G. Nigro, et P. J. Sansonetti, « Le dialogue microbiote-cellules souches: Un élément clé pour la régénération intestinale », *médecine/sciences*, vol. 32, n° 11, p. 983-990, nov. 2016, doi: 10.1051/medsci/20163211014.
- [5] L. Zouiten-Mekki *et al.*, « Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », *médecine/sciences*, vol. 29, n° 12, p. 1145-1150, déc. 2013, doi: 10.1051/medsci/20132912019.
- [6] C. Audebert, D. Hot, Y. Lemoine, et S. Caboche, « Le séquençage haut-débit: Vers un diagnostic basé sur la séquence complète du génome de l'agent infectieux », *médecine/sciences*, vol. 30, n° 12, p. 1144-1151, déc. 2014, doi: 10.1051/medsci/20143012018.
- [7] « Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine ». <https://dridk.me/metagenomique.html> (consulté le avr. 13, 2021).
- [8] MetaHIT Consortium *et al.*, « A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing », *Nature*, vol. 464, n° 7285, p. 59-65, mars 2010, doi: 10.1038/nature08821.
- [9] A. Almeida *et al.*, « A new genomic blueprint of the human gut microbiota », *Nature*, vol. 568, n° 7753, p. 499-504, avr. 2019, doi: 10.1038/s41586-019-0965-1.
- [10] « Microbiote intestinal (flore intestinale) », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale> (consulté le févr. 24, 2021).
- [11] M. J. Blaser, « Hypothesis: The Changing Relationships of *Helicobacter pylori* and Humans: Implications for Health and Disease », *J. Infect. Dis.*, vol. 179, n° 6, p. 1523-1530, juin 1999, doi: 10.1086/314785.
- [12] M. M *et al.*, « Repertoire of the gut microbiota from stomach to colon using culturomics and next-generation sequencing », *BMC Microbiol.*, vol. 18, n° 1, oct. 2018, doi: 10.1186/s12866-018-1304-7.
- [13] E. G. Zoetendal *et al.*, « The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates », *ISME J.*, vol. 6, n° 7, p. 1415-1426, juill. 2012, doi: 10.1038/ismej.2011.212.
- [14] S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam, H. Vuyyuru, M. Sasikala, et D. N. Reddy, « Role of the normal gut microbiota », *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, n° 29, p. 8787-8803, août 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [15] C. Landman et E. Quévrain, « Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique », *Rev. Médecine Interne*, vol. 37, n° 6, p. 418-423, juin 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.12.012.
- [16] « Les microbiotes humains: des alliés pour notre santé », *Encyclopédie de l'environnement*. <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/> (consulté le avr. 15, 2021).
- [17] « Importance des micromycètes dans le microbiote intestinal : le modèle *Candida albicans* - Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps ».

- <https://www.academie-medecine.fr/importance-des-micromycetes-dans-le-microbiote-intestinal-le-modele-candida-albicans/> (consulté le avr. 14, 2021).
- [18] L. F. Camarillo-Guerrero, A. Almeida, G. Rangel-Pineros, R. D. Finn, et T. D. Lawley, « Massive expansion of human gut bacteriophage diversity », *Cell*, vol. 184, n° 4, p. 1098-1109.e9, févr. 2021, doi: 10.1016/j.cell.2021.01.029.
- [19] MetaHIT Consortium (additional members) *et al.*, « Enterotypes of the human gut microbiome », *Nature*, vol. 473, n° 7346, p. 174-180, mai 2011, doi: 10.1038/nature09944.
- [20] E. B. Hollister, C. Gao, et J. Versalovic, « Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health », *Gastroenterology*, vol. 146, n° 6, p. 1449-1458, mai 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.052.
- [21] G. D. Wu *et al.*, « Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes », *Science*, vol. 334, n° 6052, p. 105-108, oct. 2011, doi: 10.1126/science.1208344.
- [22] M. J. Claesson *et al.*, « Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly », *Nature*, vol. 488, n° 7410, p. 178-184, août 2012, doi: 10.1038/nature11319.
- [23] M. Cheng et K. Ning, « Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas », *Genomics Proteomics Bioinformatics*, vol. 17, n° 1, p. 4-12, févr. 2019, doi: 10.1016/j.gpb.2018.02.004.
- [24] K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony, R. Ganu, J. Petrosino, et J. Versalovic, « The Placenta Harbors a Unique Microbiome », *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, n° 237, p. 237ra65, mai 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- [25] R. Satokari, T. Grönroos, K. Laitinen, S. Salminen, et E. Isolauri, « *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta », *Lett. Appl. Microbiol.*, vol. 48, n° 1, p. 8-12, janv. 2009, doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
- [26] R. Vemuri *et al.*, « Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective », *BioMed Res. Int.*, vol. 2018, févr. 2018, doi: 10.1155/2018/4178607.
- [27] M. G. Dominguez-Bello *et al.*, « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 107, n° 26, p. 11971-11975, juin 2010, doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- [28] A. Huurre, M. Kalliomäki, S. Rautava, M. Rinne, S. Salminen, et E. Isolauri, « Mode of Delivery – Effects on Gut Microbiota and Humoral Immunity », *Neonatology*, vol. 93, n° 4, p. 236-240, 2008, doi: 10.1159/000111102.
- [29] A. Ojo-Okunola, M. Nicol, et E. du Toit, « Human Breast Milk Bacteriome in Health and Disease », *Nutrients*, vol. 10, n° 11, p. 1643, nov. 2018, doi: 10.3390/nu10111643.
- [30] T. Takiishi, C. I. M. Fenero, et N. O. S. Câmara, « Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life », *Tissue Barriers*, vol. 5, n° 4, sept. 2017, doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.
- [31] F.-M. Luquet et G. Corrieu, « Bactéries lactiques et probiotiques ». <https://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/bacteries-lactiques-et-probiotiques/luquet/descriptif-9782743007416> (consulté le avr. 16, 2021).
- [32] E. A. M. Westerbeek, A. van den Berg, H. N. Lafeber, J. Knol, W. P. F. Fetter, et R. M. van Elburg, « The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: A review of the literature », *Clin. Nutr.*, vol. 25, n° 3, p. 361-368, juin 2006, doi: 10.1016/j.clnu.2006.03.002.
- [33] G. Gonzalez-Perez, A. L. Hicks, T. M. Tekieli, C. M. Radens, B. L. Williams, et E. S. N. Lamoué-Smith, « Maternal Antibiotic Treatment Impacts Development of the Neonatal Intestinal Microbiome and Antiviral Immunity », *J. Immunol.*, vol. 196, n° 9, p.

3768-3779, mai 2016, doi: 10.4049/jimmunol.1502322.

[34] L. C.-H. Yu, « Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis », *J. Biomed. Sci.*, vol. 25, nov. 2018, doi: 10.1186/s12929-018-0483-8.

[35] « Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme - Institut National de Recherche en Agriculture, Alimentation et Environnement ». <https://hal.inrae.fr/hal-02637241> (consulté le avr. 17, 2021).

[36] H. J. Flint, K. P. Scott, P. Louis, et S. H. Duncan, « The role of the gut microbiota in nutrition and health », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 9, n° 10, p. 577-589, oct. 2012, doi: 10.1038/nrgastro.2012.156.

[37] R. B. Canani, « Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases », *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, n° 12, p. 1519, 2011, doi: 10.3748/wjg.v17.i12.1519.

[38] A. Koh, F. D. Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, et F. Bäckhed, « From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites », *Cell*, vol. 165, n° 6, p. 1332-1345, juin 2016, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.

[39] W. Ratajczak, A. Rył, A. Mizerski, K. Walczakiewicz, O. Sipak, et M. Laszczyńska, « Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) », *Acta Biochim. Pol.*, vol. 66, n° 1, Art. n° 1, mars 2019, doi: 10.18388/abp.2018_2648.

[40] A. J. Macpherson et N. L. Harris, « Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 4, n° 6, p. 478-485, juin 2004, doi: 10.1038/nri1373.

[41] S. Kim, A. Covington, et E. G. Pamer, « The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens », *Immunol. Rev.*, vol. 279, n° 1, p. 90-105, sept. 2017, doi: 10.1111/imr.12563.

[42] C. Jernberg, S. Löfmark, C. Edlund, et J. K. Jansson, « Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota », *ISME J.*, vol. 1, n° 1, p. 56-66, mai 2007, doi: 10.1038/ismej.2007.3.

[43] A. W. Walker *et al.*, « Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota », *ISME J.*, vol. 5, n° 2, p. 220-230, févr. 2011, doi: 10.1038/ismej.2010.118.

[44] L. A. David *et al.*, « Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome », *Nature*, vol. 505, n° 7484, p. 559-563, janv. 2014, doi: 10.1038/nature12820.

[45] J. Ni, G. D. Wu, L. Albenberg, et V. T. Tomov, « Gut microbiota and IBD: causation or correlation? », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, n° 10, p. 573-584, oct. 2017, doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.

[46] R. Bals, D. J. Weiner, A. D. Moscioni, R. L. Meegalla, et J. M. Wilson, « Augmentation of innate host defense by expression of a cathelicidin antimicrobial peptide », *Infect. Immun.*, vol. 67, n° 11, p. 6084-6089, nov. 1999, doi: 10.1128/IAI.67.11.6084-6089.1999.

[47] C. L. Wilson *et al.*, « Regulation of intestinal alpha-defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense », *Science*, vol. 286, n° 5437, p. 113-117, oct. 1999, doi: 10.1126/science.286.5437.113.

[48] S. Vaishnava *et al.*, « The antibacterial lectin RegIIIgamma promotes the spatial segregation of microbiota and host in the intestine », *Science*, vol. 334, n° 6053, p. 255-258, oct. 2011, doi: 10.1126/science.1209791.

[49] C. L. Maynard, C. O. Elson, R. D. Hatton, et C. T. Weaver, « Reciprocal Interactions of the Intestinal Microbiota and Immune System », *Nature*, vol. 489, n° 7415, p. 231-241, sept. 2012, doi: 10.1038/nature11551.

[50] A. Crinier, C. Viant, M. Girard-Madoux, et É. Vivier, « Les cellules lymphoïdes

- innées », *médecine/sciences*, vol. 33, n° 5, p. 534-542, mai 2017, doi: 10.1051/medsci/20173305018.
- [51] G. F. Sonnenberg et D. Artis, « Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation », *Nat. Med.*, vol. 21, n° 7, p. 698-708, juill. 2015, doi: 10.1038/nm.3892.
- [52] M. T. Abreu, « Erratum: Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 10, n° 3, p. 215-215, mars 2010, doi: 10.1038/nri2728.
- [53] V. Bouterin, F. Piastra-Facon, et E. Risson, « Le microbiote intestinal, un modulateur clé de la physiologie immunitaire », *médecine/sciences*, vol. 35, n° 6-7, p. 571-574, juin 2019, doi: 10.1051/medsci/2019111.
- [54] M. G. Rooks et W. S. Garrett, « Gut microbiota, metabolites and host immunity », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 16, n° 6, p. 341-352, mai 2016, doi: 10.1038/nri.2016.42.
- [55] V. A. Pedicord et D. Mucida, « “A Sledgehammer Breaks Glass but Forges Steel”: Bacteria Adhesion Shapes Gut Immunity », *Cell*, vol. 163, n° 2, p. 273-274, oct. 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.09.040.
- [56] L. V. Hooper, D. R. Littman, et A. J. Macpherson, « Interactions between the microbiota and the immune system », *Science*, vol. 336, n° 6086, p. 1268-1273, juin 2012, doi: 10.1126/science.1223490.
- [57] Q. Zhao et C. O. Elson, « Adaptive immune education by gut microbiota antigens », *Immunology*, vol. 154, n° 1, p. 28-37, mai 2018, doi: 10.1111/imm.12896.
- [58] C. Pattaroni *et al.*, « Early-Life Formation of the Microbial and Immunological Environment of the Human Airways », *Cell Host Microbe*, vol. 24, n° 6, p. 857-865.e4, déc. 2018, doi: 10.1016/j.chom.2018.10.019.
- [59] « Les microbiotes ». <http://www.docteurpascaleminiou.com/pages/informations-medicales/les-microbiotes.html> (consulté le avr. 23, 2021).
- [60] E. S. Charlson *et al.*, « Topographical Continuity of Bacterial Populations in the Healthy Human Respiratory Tract », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 184, n° 8, p. 957-963, oct. 2011, doi: 10.1164/rccm.201104-0655OC.
- [61] M. Hilty *et al.*, « Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways », *PLoS ONE*, vol. 5, n° 1, p. e8578, janv. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0008578.
- [62] H. J. Kim *et al.*, « The microbiome of the lung and its extracellular vesicles in nonsmokers, healthy smokers and COPD patients », *Exp. Mol. Med.*, vol. 49, n° 4, p. e316-e316, avr. 2017, doi: 10.1038/emm.2017.7.
- [63] L. D. N. Nguyen, E. Viscogliosi, et L. Delhaes, « The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome », *Front. Microbiol.*, vol. 6, févr. 2015, doi: 10.3389/fmicb.2015.00089.
- [64] B. J. Marsland et E. S. Gollwitzer, « Host-microorganism interactions in lung diseases », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 14, n° 12, p. 827-835, déc. 2014, doi: 10.1038/nri3769.
- [65] K. M. Wylie, « The Virome of the Human Respiratory Tract », *Clin. Chest Med.*, vol. 38, n° 1, p. 11-19, mars 2017, doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.001.
- [66] K. Koskinen *et al.*, « First Insights into the Diverse Human Archaeome: Specific Detection of Archaea in the Gastrointestinal Tract, Lung, and Nose and on Skin », *mBio*, vol. 8, n° 6, nov. 2017, doi: 10.1128/mBio.00824-17.
- [67] H. S. McGee et D. K. Agrawal, « Naturally Occurring and Inducible T-Regulatory Cells Modulating Immune Response in Allergic Asthma », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 180, n° 3, p. 211-225, août 2009, doi: 10.1164/rccm.200809-1505OC.
- [68] M. Pichon, B. Lina, et L. Josset, « Impact of the Respiratory Microbiome on Host Responses to Respiratory Viral Infection », *Vaccines*, vol. 5, n° 4, p. 40, nov. 2017, doi:

10.3390/vaccines5040040.

[69] « Coronavirus SARS-CoV-2 | CNRS Images ». https://images.cnrs.fr/photo/20200029_0001 (consulté le avr. 28, 2021).

[70] « L'OMS déclare que la flambée de COVID-19 constitue une pandémie ». <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> (consulté le avr. 27, 2021).

[71] N. M. Ferguson, D. Laydon, G. Nedjati-Gilani, N. Imai, K. Ainslie, et M. Baguelin, « Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand », mars 2020, [En ligne]. Disponible sur: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/ide/gida-fellowships/Imperial-College-COVID19-NPI-modelling-16-03-2020.pdf>

[72] « WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ». <https://covid19.who.int> (consulté le avr. 27, 2021).

[73] C. Wang, P. W. Horby, F. G. Hayden, et G. F. Gao, « A novel coronavirus outbreak of global health concern », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 395, n° 10223, p. 470-473, 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.

[74] V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, et Q. Richier, « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages », *Rev. Med. Interne*, vol. 41, n° 6, p. 375-389, juin 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.

[75] A. Wu *et al.*, « Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China », *Cell Host Microbe*, vol. 27, n° 3, p. 325-328, mars 2020, doi: 10.1016/j.chom.2020.02.001.

[76] S. K. Mishra et T. Tripathi, « One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? », *Acta Trop.*, vol. 214, p. 105778, févr. 2021, doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105778.

[77] P. Zhou *et al.*, « A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin », *Nature*, vol. 579, n° 7798, p. 270-273, mars 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

[78] E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, et V. J. Munster, « SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 14, n° 8, p. 523-534, août 2016, doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

[79] T. Zhang, Q. Wu, et Z. Zhang, « Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak », *Curr. Biol.*, vol. 30, n° 7, p. 1346-1351.e2, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.

[80] Q. Wang *et al.*, « Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2 », *Cell*, vol. 181, n° 4, p. 894-904.e9, mai 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045.

[81] X. Tang *et al.*, « On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 », *Natl. Sci. Rev.*, mars 2020, doi: 10.1093/nsr/nwaa036.

[82] N. van Doremalen *et al.*, « Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 », *N. Engl. J. Med.*, mars 2020, doi: 10.1056/NEJMc2004973.

[83] S.-A. Tabatabaeizadeh, « Airborne transmission of COVID-19 and the role of face mask to prevent it: a systematic review and meta-analysis », *Eur. J. Med. Res.*, vol. 26, janv. 2021, doi: 10.1186/s40001-020-00475-6.

[84] G. Kampf, D. Todt, S. Pfaender, et E. Steinmann, « Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents », *J. Hosp. Infect.*, vol. 104, n° 3, p. 246-251, mars 2020, doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.

[85] L. Dong *et al.*, « Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn », *JAMA*, vol. 323, n° 18, p. 1846-1848, mai 2020, doi: 10.1001/jama.2020.4621.

- [86] A. E. Stout, N. M. André, J. A. Jaimes, J. K. Millet, et G. R. Whittaker, « Coronaviruses in cats and other companion animals: Where does SARS-CoV-2/COVID-19 fit? », *Vet. Microbiol.*, vol. 247, p. 108777, août 2020, doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108777.
- [87] D. Wrapp *et al.*, « Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation », *Science*, vol. 367, n° 6483, p. 1260-1263, mars 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [88] M. Hoffmann *et al.*, « SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor », *Cell*, vol. 181, n° 2, p. 271-280.e8, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- [89] Q. Wang, Y. Qiu, J.-Y. Li, Z.-J. Zhou, C.-H. Liao, et X.-Y. Ge, « A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility », *Viol. Sin.*, vol. 35, n° 3, p. 337-339, mars 2020, doi: 10.1007/s12250-020-00212-7.
- [90] Z. A. Abassi, K. Skorecki, S. N. Heyman, S. Kinaneh, et Z. Armaly, « Covid-19 infection and mortality: a physiologist's perspective enlightening clinical features and plausible interventional strategies », *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.*, vol. 318, n° 5, p. L1020-L1022, mai 2020, doi: 10.1152/ajplung.00097.2020.
- [91] R. Lotfi, R. N. Kalmarzi, et S. A. Roghani, « A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2) », *Immunol. Res.*, p. 1-12, avr. 2021, doi: 10.1007/s12026-021-09198-0.
- [92] J. Majumder et T. Minko, « Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 », *AAPS J.*, vol. 23, n° 1, p. 14, janv. 2021, doi: 10.1208/s12248-020-00532-2.
- [93] M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia, P. A. MacAry, et L. F. P. Ng, « The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 20, n° 6, p. 363-374, juin 2020, doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- [94] J. N. Gustine et D. Jones, « Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19 », *Am. J. Pathol.*, vol. 191, n° 1, p. 4-17, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
- [95] B. Hu, S. Huang, et L. Yin, « The cytokine storm and COVID-19 », *J. Med. Virol.*, vol. 93, n° 1, p. 250-256, janv. 2021, doi: 10.1002/jmv.26232.
- [96] A. Copaescu, O. Smibert, A. Gibson, E. J. Phillips, et J. A. Trubiano, « The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 146, n° 3, p. 518-534.e1, sept. 2020, doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.001.
- [97] C. Huang *et al.*, « Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China », *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497-506, févr. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [98] M. A. French et Y. Moodley, « The role of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19: Healing in most, harm at times », *Respirology*, vol. 25, n° 7, p. 680-682, juill. 2020, doi: 10.1111/resp.13852.
- [99] N. Sherina *et al.*, « Persistence of SARS-CoV-2-specific B and T cell responses in convalescent COVID-19 patients 6–8 months after the infection », *Med*, vol. 2, n° 3, p. 281-295.e4, mars 2021, doi: 10.1016/j.medj.2021.02.001.
- [100] W. N. Chia *et al.*, « Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study », *Lancet Microbe*, mars 2021, doi: 10.1016/S2666-5247(21)00025-2.
- [101] J. M. Dan *et al.*, « Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection », *Science*, vol. 371, n° 6529, p. eabf4063, févr. 2021, doi: 10.1126/science.abf4063.
- [102] J. Zhao *et al.*, « Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, mars 2020, doi:

10.1093/cid/ciaa344.

[103] Y. Wan *et al.*, « Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry », *J. Virol.*, vol. 94, n° 5, déc. 2019, doi: 10.1128/JVI.02015-19.

[104] « Coronavirus Incubation Period (COVID-19)-Worldometer ». Consulté le: mai 05, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-incubation-period/>

[105] « Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19. » <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/synthese-rapide-des-connaissances/part-des-formes-asymptomatiques-et-transmission-du-sars-cov-2-en-phase-pre-symptomatique.-synthese-rapide-covid-19> (consulté le mai 08, 2021).

[106] « Coronavirus et Covid-19 », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov> (consulté le févr. 24, 2021).

[107] D. Buitrago-Garcia *et al.*, « Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis », *PLoS Med.*, vol. 17, n° 9, p. e1003346, sept. 2020, doi: 10.1371/journal.pmed.1003346.

[108] H. Asakura et H. Ogawa, « COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation », *Int. J. Hematol.*, vol. 113, n° 1, p. 45-57, janv. 2021, doi: 10.1007/s12185-020-03029-y.

[109] S. R. Savla, K. S. Prabhavalkar, et L. K. Bhatt, « Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, p. 1-17, doi: 10.1080/14787210.2021.1915129.

[110] L. C. Burzynski *et al.*, « The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1 α by Thrombin », *Immunity*, vol. 50, n° 4, p. 1033-1042.e6, avr. 2019, doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003.

[111] R. W. Paterson *et al.*, « The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings », *Brain*, vol. 143, n° 10, p. 3104-3120, oct. 2020, doi: 10.1093/brain/awaa240.

[112] A. Varatharaj *et al.*, « Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study », *Lancet Psychiatry*, vol. 7, n° 10, p. 875-882, oct. 2020, doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.

[113] M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, et P. J. Harrison, « 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records », *Lancet Psychiatry*, vol. 8, n° 5, p. 416-427, mai 2021, doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.

[114] L. Pan *et al.*, « Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 115, n° 5, p. 766-773, mai 2020, doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.

[115] K. Lui, M. P. Wilson, et G. Low, « Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review », *Abdom. Radiol.*, vol. 46, n° 3, p. 1249-1255, mars 2021, doi: 10.1007/s00261-020-02739-5.

[116] T.-Y. Yang *et al.*, « Clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 presenting with gastrointestinal symptoms as initial symptoms: Retrospective case series », *World J. Clin. Cases*, vol. 8, n° 14, p. 2950-2958, juill. 2020, doi: 10.12998/wjcc.v8.i14.2950.

[117] A. V. Raveendran, « Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 15, n° 1, p. 145-146, 2021, doi:

10.1016/j.dsx.2020.12.025.

[118] « Overview | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 | Guidance | NICE ». <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (consulté le mai 26, 2021).

[119] A. V. Raveendran, R. Jayadevan, et S. Sashidharan, « Long COVID: An overview », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 15, n° 3, p. 869-875, 2021, doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007.

[120] « « COVID19 longs » : la HAS publie des réponses rapides et des fiches techniques », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/26669-covid-19-longs-la-has-publie-des-reponses-rapides-et-des-fiches-techniques.html> (consulté le mai 26, 2021).

[121] « ameli.fr - Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et décès hospitalier pour Covid-19 ». <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/etudes-pharmaco-epidemiologiques/covid-19-etats-de-sante-et-hospitalisation.php> (consulté le mai 08, 2021).

[122] « Prélèvement nasopharyngé - illustrations médicales - Infectiologie ». <https://www.docdeclic.fr/planches/prelevement-nasopharynge> (consulté le mai 08, 2021).

[123] Y.-W. Tang, J. E. Schmitz, D. H. Persing, et C. W. Stratton, « Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 58, n° 6, mai 2020, doi: 10.1128/JCM.00512-20.

[124] Science-et-vie.com, « Tests du covid-19 : à quel moment est-on positif et contagieux ? - Science & Vie », nov. 16, 2020. <https://www.science-et-vie.com/corps-et-sante/tests-du-covid-19-a-quel-moment-est-on-positif-et-contagieux-58578> (consulté le sept. 02, 2021).

[125] The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, « Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis », *JAMA*, vol. 324, n° 13, p. 1330-1341, oct. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17023.

[126] A. U. Anka *et al.*, « Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management », *Scand. J. Immunol.*, p. e12998, déc. 2020, doi: 10.1111/sji.12998.

[127] « Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results | NEJM ». <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2023184> (consulté le juin 06, 2021).

[128] E. Salazar *et al.*, « Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG », *Am. J. Pathol.*, vol. 191, n° 1, p. 90-107, janv. 2021, doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.008.

[129] K. Duan *et al.*, « Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 117, n° 17, p. 9490-9496, avr. 2020, doi: 10.1073/pnas.2004168117.

[130] « Actualité - Anticorps monoclonaux : l'ANSM permet l'utilisation en accès précoce de deux bithérapies contre la COVID-19 - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/anticorps-monoclonaux-lansm-permet-lutilisation-en-acces-precoce-de-deux-bitherapies-contre-la-covid-19> (consulté le juin 06, 2021).

[131] « L'Inserm et AstraZeneca s'associent pour tester l'efficacité de la combinaison d'anticorps monoclonaux AZD7442 contre la Covid-19 dans le cadre de l'essai européen DisCoVeRy », *Salle de presse | Inserm*, avr. 29, 2021. <https://presse.inserm.fr/linserm-et-astrazeneca-sassocient-pour-tester-lefficacite-de-la-combinaison-danticorps-monoclonaux-azd7442-contre-la-covid-19-dans-le-cadre-de-lessai-europ/42799/>

(consulté le juin 06, 2021).

[132] « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-covid-19-vaccine-moderna> (consulté le mars 23, 2021).

[133] « L'immunité face au covid-19 ». <http://www.astrosurf.com/luxorion/covid-19-immunite3.htm> (consulté le avr. 02, 2021).

[134] « Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> (consulté le mai 26, 2021).

[135] A. Lavelle et C. Hill, « Gut Microbiome in Health and Disease », *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 48, n° 2, p. 221-235, juin 2019, doi: 10.1016/j.gtc.2019.02.003.

[136] B. J. Marsland, A. Trompette, et E. S. Gollwitzer, « The Gut-Lung Axis in Respiratory Disease », *Ann. Am. Thorac. Soc.*, nov. 2015, Consulté le: mai 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.201503-133AW?url_ver=Z39.88-

2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

[137] N. Thevaranjan *et al.*, « Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction », *Cell Host Microbe*, vol. 23, n° 4, p. 570, avr. 2018, doi: 10.1016/j.chom.2018.03.006.

[138] S. Anand et S. S. Mande, « Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection », *Front. Microbiol.*, vol. 9, p. 2147, 2018, doi: 10.3389/fmicb.2018.02147.

[139] H. T. Groves, L. Cuthbertson, P. James, M. F. Moffatt, M. J. Cox, et J. S. Tregoning, « Respiratory Disease following Viral Lung Infection Alters the Murine Gut Microbiota », *Front. Immunol.*, vol. 9, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00182.

[140] S. Tj *et al.*, « The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia », *Gut*, vol. 65, n° 4, avr. 2016, doi: 10.1136/gutjnl-2015-309728.

[141] D. Rp *et al.*, « Enrichment of the lung microbiome with gut bacteria in sepsis and the acute respiratory distress syndrome », *Nat. Microbiol.*, vol. 1, n° 10, juill. 2016, doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.113.

[142] F. Ct *et al.*, « Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 188, n° 3, janv. 2012, doi: 10.4049/jimmunol.1101682.

[143] A. Trompette *et al.*, « Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c- Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8+ T Cell Metabolism », *Immunity*, vol. 48, n° 5, p. 992-1005.e8, mai 2018, doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.022.

[144] « Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0014299918302607?token=F5B46D6B2865BACB49A6427ED1D3FEB6356CD1E0833E39DBAF0EA59A6F284F369C3BBD08E239284C80D81D45E2C6B87&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210817051605> (consulté le août 17, 2021).

[145] Q. Zhang *et al.*, « Influenza infection elicits an expansion of gut population of endogenous *Bifidobacterium animalis* which protects mice against infection », *Genome Biol.*, vol. 21, n° 1, p. 99, avr. 2020, doi: 10.1186/s13059-020-02007-1.

[146] K. F. Budden *et al.*, « Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 15, n° 1, p. 55-63, janv. 2017, doi: 10.1038/nrmicro.2016.142.

[147] V. Sencio *et al.*, « Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production », *Cell*

- Rep.*, vol. 30, n° 9, p. 2934-2947.e6, mars 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.013.
- [148] F. Xiao *et al.*, « Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 26, n° 8, p. 1920-1922, août 2020, doi: 10.3201/eid2608.200681.
- [149] Q. Qian *et al.*, « Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, juill. 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa925.
- [150] H. Zhang *et al.*, « Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process », *Gut*, vol. 69, n° 6, p. 1010-1018, juin 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
- [151] T. Hashimoto *et al.*, « ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation », *Nature*, vol. 487, n° 7408, p. 477-481, 2012, doi: 10.1038/nature11228.
- [152] « ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism | medRxiv ». <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020545v1> (consulté le mai 18, 2021).
- [153] T. Perlot et J. M. Penninger, « ACE2 – From the renin–angiotensin system to gut microbiota and malnutrition », *Microbes Infect.*, vol. 15, n° 13, p. 866-873, nov. 2013, doi: 10.1016/j.micinf.2013.08.003.
- [154] T. Zuo *et al.*, « Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization », *Gastroenterology*, vol. 159, n° 3, p. 944-955.e8, sept. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- [155] R. N. Vuille-dit-Bille, K. W. Liechty, F. Verrey, et L. C. Guglielmetti, « SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age », *Amino Acids*, p. 1-3, juill. 2020, doi: 10.1007/s00726-020-02870-z.
- [156] A. P. de Oliveira, A. L. F. Lopes, G. Pacheco, I. R. de Sá Guimarães Nolêto, L. A. D. Nicolau, et J. V. R. Medeiros, « Premises among SARS-CoV-2, dysbiosis and diarrhea: Walking through the ACE2/mTOR/autophagy route », *Med. Hypotheses*, vol. 144, p. 110243, nov. 2020, doi: 10.1016/j.mehy.2020.110243.
- [157] T. Zuo *et al.*, « Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 », *Gut*, vol. 70, n° 2, p. 276-284, févr. 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294.
- [158] A. Moreira-Rosário *et al.*, « Gut Microbiota Diversity and C-Reactive Protein Are Predictors of Disease Severity in COVID-19 Patients », *Front. Microbiol.*, vol. 12, p. 705020, juill. 2021, doi: 10.3389/fmicb.2021.705020.
- [159] L. Tang *et al.*, « Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity », *Eng. Beijing China*, vol. 6, n° 10, p. 1178-1184, oct. 2020, doi: 10.1016/j.eng.2020.05.013.
- [160] Y. K. Yeoh *et al.*, « Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 », *Gut*, vol. 70, n° 4, p. 698-706, 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
- [161] N. Kazemian, D. Kao, et S. Pakpour, « Fecal Microbiota Transplantation during and Post-COVID-19 Pandemic », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, n° 6, p. 3004, mars 2021, doi: 10.3390/ijms22063004.
- [162] S. Elsayed et K. Zhang, « Human Infection Caused by *Clostridium hathewayi* », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, n° 11, p. 1950-1952, nov. 2004, doi: 10.3201/eid1011.040006.
- [163] D. van der Lelie et S. Taghavi, « COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling », *mSystems*, vol. 5, n° 4, juill. 2020, doi: 10.1128/mSystems.00453-20.
- [164] M. M. Lamers *et al.*, « SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes », *Science*, mai 2020, doi: 10.1126/science.abc1669.
- [165] C. Eastin et T. Eastin, « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China », *J. Emerg. Med.*, vol. 58, n° 4, p. 711-712, avr. 2020, doi:

10.1016/j.jemermed.2020.04.004.

[166] X. Jin *et al.*, « Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms », *Gut*, vol. 69, n° 6, p. 1002-1009, juin 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.

[167] J. Chen et L. Vitetta, « Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19 », *J. Clin. Med.*, vol. 10, n° 13, p. 2903, juin 2021, doi: 10.3390/jcm10132903.

[168] C. Hill *et al.*, « Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic », *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 11, n° 8, p. 506-514, août 2014, doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.

[169] R.-X. Ding *et al.*, « Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease », *J. Food Drug Anal.*, vol. 27, n° 3, p. 623-631, juill. 2019, doi: 10.1016/j.jfda.2018.12.012.

[170] C. Ferreira, S. D. Viana, et F. Reis, « Gut Microbiota Dysbiosis–Immune Hyperresponse–Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Impact of Pharmacological and Nutraceutical Approaches », *Microorganisms*, vol. 8, n° 10, p. 1514, oct. 2020, doi: 10.3390/microorganisms8101514.

[171] G. E. Walton, G. R. Gibson, et K. A. Hunter, « Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19 », *Br. J. Nutr.*, p. 1-9, doi: 10.1017/S0007114520003980.

[172] K. Hiippala *et al.*, « The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation », *Nutrients*, vol. 10, n° 8, p. E988, juill. 2018, doi: 10.3390/nu10080988.

[173] L. C.-H. Yu, J.-T. Wang, S.-C. Wei, et Y.-H. Ni, « Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology », *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, vol. 3, n° 1, p. 27-43, févr. 2012, doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27.

[174] C. Bandoro et J. A. Runstadler, « Bacterial Lipopolysaccharide Destabilizes Influenza Viruses », *mSphere*, vol. 2, n° 5, p. e00267-17, oct. 2017, doi: 10.1128/mSphere.00267-17.

[175] K. Eguchi, N. Fujitani, H. Nakagawa, et T. Miyazaki, « Prevention of respiratory syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* SBT2055 », *Sci. Rep.*, vol. 9, p. 4812, mars 2019, doi: 10.1038/s41598-019-39602-7.

[176] T. Ichinohe *et al.*, « Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 108, n° 13, p. 5354-5359, mars 2011, doi: 10.1073/pnas.1019378108.

[177] H.-X. Chong *et al.*, « *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study », *J. Dairy Sci.*, vol. 102, n° 6, p. 4783-4797, juin 2019, doi: 10.3168/jds.2018-16103.

[178] L. E. Morrow, M. H. Kollef, et T. B. Casale, « Probiotic Prophylaxis of Ventilator-associated Pneumonia », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 182, n° 8, p. 1058-1064, oct. 2010, doi: 10.1164/rccm.200912-1853OC.

[179] J. Zeng *et al.*, « Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial », *Intensive Care Med.*, vol. 42, n° 6, p. 1018-1028, juin 2016, doi: 10.1007/s00134-016-4303-x.

[180] D. Baud, V. Dimopoulou Agri, G. R. Gibson, G. Reid, et E. Giannoni, « Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic », *Front. Public Health*, vol. 8, p. 186, mai 2020, doi: 10.3389/fpubh.2020.00186.

[181] P. Baidara, R. Chakraborty, Z. M. Holliday, S. M. Mandal, et A. G. Schrum, « Oral

probiotics in coronavirus disease 2019: connecting the gut-lung axis to viral pathogenesis, inflammation, secondary infection and clinical trials », *New Microbes New Infect.*, vol. 40, p. 100837, mars 2021, doi: 10.1016/j.nmni.2021.100837.

[182] « The Volatile and Heterogenous Gut Microbiota Shifts of COVID-19 Patients Over The Course of A Probiotics-Assisted Therapy | Research Square ». <https://www.researchsquare.com/article/rs-72753/v1> (consulté le juill. 01, 2021).

[183] S. Lebeer, « Covid-19 Primary Care Support With Microbiome Therapy. », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04793997, mai 2021. Consulté le: sept. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793997>

[184] V. L, V. G, et H. S, « Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages », *Front. Immunol.*, vol. 9, sept. 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.02240.

[185] S. F et B. F, « The gut microbiota--masters of host development and physiology », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 11, n° 4, avr. 2013, doi: 10.1038/nrmicro2974.

[186] « Efficacy and Tolerability of ABBC1 in Volunteers Receiving the Influenza or Covid-19 Vaccine - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798677> (consulté le août 18, 2021).

[187] S. J. Kurian *et al.*, « Probiotics in Prevention and Treatment of COVID-19: Current Perspective and Future Prospects », *Arch. Med. Res.*, vol. 52, n° 6, p. 582-594, août 2021, doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.002.

[188] Q. Emm, « Prebiotics and Probiotics in Digestive Health », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 17, n° 2, janv. 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.028.

[189] Kaleido Biosciences, « A Randomized, Open Label, Prospective, Parallel Group Study to Assess the Natural History of COVID-19 and Effects of KB109 in Addition to Supportive Self Care (SSC) Compared to SSC Alone on Measures of Health in Non-hospitalized Patients With Mild-Moderate COVID-19 », clinicaltrials.gov, Clinical trial registration NCT04414124, août 2021. Consulté le: sept. 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04414124>

[190] S. Sj *et al.*, « Effect of the Lactobacillus rhamnosus strain GG and tagatose as a synbiotic combination in a dextran sulfate sodium-induced colitis murine model », *J. Dairy Sci.*, vol. 102, n° 4, avr. 2019, doi: 10.3168/jds.2018-15013.

[191] « Synbiotic Therapy of Gastrointestinal Symptoms During Covid-19 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420676> (consulté le août 18, 2021).

[192] S. V *et al.*, « Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: a randomised controlled pilot trial », *Benef. Microbes*, vol. 10, n° 3, avr. 2019, doi: 10.3920/BM2018.0067.

[193] J. Chen, S. Hall, et L. Vitetta, « Altered gut microbial metabolites could mediate the effects of risk factors in Covid-19 », *Rev. Med. Virol.*, vol. n/a, n° n/a, p. e2211, janv. 2021, doi: 10.1002/rmv.2211.

[194] N. K. K *et al.*, « Is butyrate a natural alternative to dexamethasone in the management of CoVID-19? », *F1000Research*, vol. 10, p. 273, avr. 2021, doi: 10.12688/f1000research.51786.1.

[195] I. F *et al.*, « The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota », *Gut Microbes*, vol. 8, n° 4, avr. 2017, doi: 10.1080/19490976.2017.1284732.

[196] Z. M *et al.*, « 4-PBA inhibits LPS-induced inflammation through regulating ER stress and autophagy in acute lung injury models », *Toxicol. Lett.*, vol. 271, mai 2017, doi: 10.1016/j.toxlet.2017.02.023.

[197] L. N *et al.*, « Sodium butyrate alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via

inhibiting HMGB1 release », *Int. Immunopharmacol.*, vol. 56, mars 2018, doi:
10.1016/j.intimp.2018.01.017.

RESUME

Actuellement, le monde est confronté à une pandémie mondiale connue sous le nom de COVID-19. Cette maladie infectieuse est déclenchée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Le microbiote intestinal abrite une communauté multi-espèces avec un fort impact sur l'homéostasie immunitaire de l'hôte. Cependant, nos connaissances sur ce microbiote intestinal lors d'une infection par le SARS-CoV-2 sont limitées. Une flore bactérienne déséquilibrée avec des infections opportunistes peut déplacer le système immunitaire vers une cascade de réponses inflammatoires conduisant à une défaillance multi-organique. Cette thèse se concentrera sur le rôle potentiel du microbiote intestinal dans l'infection par le SARS-CoV-2 ainsi que sur l'immunomodulation par les probiotiques avec une attention particulière sur l'activation du système immunitaire par le microbiote intestinal.

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, Microbiote intestinal, système immunitaire, probiotiques, dysbiose



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

RESUME

Actuellement, le monde est confronté à une pandémie mondiale connue sous le nom de COVID-19. Cette maladie infectieuse est déclenchée par le coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2). Le microbiote intestinal abrite une communauté multi-espèces avec un fort impact sur l'homéostasie immunitaire de l'hôte. Cependant, nos connaissances sur ce microbiote intestinal lors d'une infection par le SARS-CoV-2 sont limitées. Une flore bactérienne déséquilibrée avec des infections opportunistes peut déplacer le système immunitaire vers une cascade de réponses inflammatoires conduisant à une défaillance multi-organique. Cette thèse se concentrera sur le rôle potentiel du microbiote intestinal dans l'infection par le SARS-CoV-2 ainsi que sur l'immunomodulation par les probiotiques avec une attention particulière sur l'activation du système immunitaire par le microbiote intestinal.

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, Microbiote intestinal, système immunitaire, probiotiques, dysbiose