



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tebessi -Tebessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER**

**Domaine:** Science de la Nature et de la Vie

**Filière:** Sciences Biologiques

**Option:** Microbiologie Appliquée

**Thème**

## **Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implications possibles)**

**Présenté par :**

**Zemmal Achoik**

**Kefali Imen**

**Boualleg Wissal**

**Date de soutenance : le Mercredi 15/06/2022**

**Devant le jury composé de :**

**Dr. BENHADJ Mabrouka**

(MCA) Univ-Tébessa

**Présidente**

**Dr. BOUKOUCHA Mourad**

(MCA) Univ-Tébessa

**Examineur**

**Dr. MENASRIA Taha**

(MCA) Univ-Tébessa

**Promoteur**

**Année universitaire 2021-2022**



قال الله تعالى : (ان الله لا يستحي ان يضرب مثلا ما بعوضة فما فوقها  
فاما الذين امنوا فيعلمون انه الحق من ربهم واما الذين كفروا فيقولون ماذا  
اراد الله بهذا مثلا يضل به كثيرا ويهدي به كثيرا وما يضل به الا  
الفاسقين ) سورة البقرة 24

## *Remerciements*

- *En premier lieu et avant tout nous tenons à remercier DIEU le tout-puissant, le clément, le miséricordieux qui nous a donné le courage, la force et la patience d'achever ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre remerciements à*

*Notre encadreur monsieur **Menasria Taïa** Pour ces conseils judicieux et le temps consacré à l'encadrement de ce travail. Un plaisir et un honneur de vous avoir eu comme promoteur.*

*Nos remerciements sont adressés :*

- *À **Dr. BENHADJ Mabrouka** ; pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'insigne honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire.*
- *Un très grand merci à **Dr. BOUKOUCHLA Mourad** ; pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce modeste travail.*

*A tous nos enseignants et enseignantes... Merci*



## Dédicace

**A ALLAH** : le tout puissant, la miséricorde qui m'a donné la force et le courage de suivre cette formation. Je vous prie pour n'être ingrat face à tous les bienfaits que j'ai reçus.

« Je dédie cet humble travail à l'âme de mon grand père »

• **À Mon Père** : l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour votre amour, votre compréhension... votre soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Que dieu le garde toujours pour moi.

• **À ma très Chère Mère**: Tu représentes pour moi le symbole de la générosité et l'exemple de dévouement. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tous ces moments pendant lesq

uels tu m'as supporté et épaulé sans cesse, sans jamais te plaindre. Que Dieu, le tout puissant, te protège et te procure santé, bonheur et longue vie.

Je dédie ce post pour elle **ma sœur jumelle** je suis la moitié de mon autre moi ! la personne la plus importante dans ma vie. Elle fait partie intégrante de mes chagrins, de mes douleurs, mes aussi de mes joies. Aucun mot ne peut décrire l'amour que l'on éprouve l'une pour l'autre. Sans elle je ne suis rien

. **À mes Sœurs** : **hiba, houyeme, Rawnek**, ce sont mes chères qui mes aidés moralement à terminer le chemin du succès et **à mon Frère** : **Housseem** l'amour de ma vie.

• **À mes Amis**: **aya ikram khadija farida baya Sonya nawel** et sur tout **wissal et imen** merci beaucoup

• **À toute ma famille** : **Zemmal et Chawchi** (Surtout ma grandmère et mes tantes et mon oncle **Ibrahim**).

. **A l'âme de ma vie** : Qui me soutient à chaque pas que je fais...Merci beaucoup !

Achoik





## Dédicace

*Avec l'aide du **Dieu** le tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie ;*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes parents,(papa **Djamel** et mamati **fatma**)qui m'ont encouragé à aller de l'avant et qui m'ont donné tout leur amour pour prendre mes études. Auxquels je dois ce que je suis. Que dieu les protège.*

*Mes chères frères**Zakaria, Belkessam** et **amine** pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi, Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passé ensemble.*

*A mes adorables sœurs, **NOURA** et **IKRAM** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, Que dieu vous assiste et vous réserve une vie pleine de succès et de bonheur.*

*Aux filles de mon frère la petit princesse **Ines***

*Le plus Grand merci Dédicace à deux personnes Chère à mon cœur mes **Sœurschoik** et **wissal** pour son soutien, sa présence et son écoute. Merci d'être là pour moi quand les moments étaient difficiles , Merci et mille Merci pour tous les bons moments avec toi dans ma vie qui resteront dans mon esprit.*

*Enfin Je tiens à remercier Mes tous les amies : **awatf ,dounia ,amel ,sounia, fairouz , youssra,khadiga,radhya,amina***

*Et tous ceux que j'aime*

*Et qui m'aime, toute ma famille **kefali et Aouadi***

**Imen**





## *Dédicace*

*Tout d'abord, je tiens à remercier le Bon **Dieu** qui m'a donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*« Je dédie cet humble travail à l'âme de mon père ».*

*A celle qui m'a étreint de tendresse et d'affection et qui a constitué la Première école de mon existence Ma très précieuse, chaleureuse et aimable mère **FATMA**.*

*A mes sœurs **YOUSSRA** et **DAISSA** et mon frère **ABD ELALI(ABDOU)** Pour leurs encouragements et je leurs souhaite tout le bonheur et la réussite. En témoignage de leur amour et de leur affectation dont ils ont toujours fait Preuve. Que dieu vous garde.*

*A mon cher mari **LARBI***

*Pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que tu m'as offert, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.*

*A TOUTE MA FAMILLE **BOUALLEG** et **KHALFI***

*Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement.*

*A MES AMIES **AYA ACHOIK IMEN MIROU ACHOIK RIHEM DOUAA MIMI ROUMAILA MOUNIRA SALIMA**, Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A MES CHERS COLLEGUES*

*Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectue*

*Wissal*



## **Résumé**

Le SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) est l'agent causal de la pandémie infectieuse Covid-19 (Coronavirus disease-2019). Ce nouveau virus est caractérisé par un ratio de propagation et un taux de mortalité élevés associé souvent des symptômes respiratoires ainsi que des manifestations gastro-intestinales (GI). Le microbiote intestinal (MI) exerce plusieurs fonctions dans le corps humain y compris physiologiques, métabolique et immunitaires. Une perturbation dans sa composition va causer des conséquences fonctionnelles qui peuvent entraîner des pathologies. L'objectif principal de cette étude bibliographique est déterminé s'il existe réellement un le lien entre le Covid-19 et le microbiote intestinal ?. Des données ont montré qu'une infection liée au SARS-CoV-2 entraîne une dysbiose intestinale, une augmentation de bactéries pathogènes ainsi qu'une inflammation. Cette dernière est caractérisée par une tempête cytokinique qui peut conduire à un syndrome respiratoire aigu sévère chez les patients souffrant de Covid-19. L'adoption d'une alimentation saine et équilibrée associée à la consommation de probiotiques s'est avéré recommandée essentiellement pour moduler positivement la composition du microbiote intestinale et renforcer l'effet barrière de cette flore afin de prévenir les symptômes digestifs liés au Covid-19.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, Covid-19, symptômes gastro-intestinaux, microbiote intestinal, dysbiose intestinale, probiotiques.

## **Abstract**

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) is the causative agent of the infectious pandemic Covid-19 (Coronavirus disease-2019). This new virus is characterized by a high spread ratio and mortality rate often associated with respiratory symptoms as well as gastrointestinal (GI) manifestations. The intestinal microbiota (IM) has several functions in the human body including physiological, metabolic and immune. A disturbance in its composition will cause functional consequences that may lead to different pathologies. The main objective of this literature review is to determine whether there is a link between Covid-19 and the gut microbiota. Data have shown that SARS-CoV-2 infection leads to intestinal dysbiosis, an increase in pathogenic bacteria and inflammation. The latter is characterized by a cytokine storm that can lead to severe acute respiratory syndrome in patients with Covid-19. The adoption of a healthy and balanced diet associated with the consumption of probiotics has proven to be recommended essentially to positively modulate the composition of the intestinal microbiota and to reinforce the barrier effect of this flora in order to prevent the digestive symptoms related to Covid-19.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Covid-19, gastrointestinal symptoms, intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, probiotics.

## ملخص

فيروس كورونا 2 للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة (SARS-CoV-2) هو العامل المسبب لمرض معدي جديد يسمى Covid-19 أو مرض فيروس كورونا 2019. يتميز هذا الفيروس الجديد بارتفاع نسبة الانتشار ومعدل الوفيات. غالبًا ما يسبب أعراض حاد للجهاز التنفسي وأخرى للجهاز الهضمي. كما هو معلوم تقوم الميكروبات المعوية (MI) بعدة وظائف حيوية في جسم الإنسان؛ من بينها الفسيولوجية والتمثيل الغذائي والمناعة. وأي اضطراب في تكوينه يؤدي إلى عواقب وظيفية مسببة في عدة أمراض. الهدف الرئيسي من هذه المراجعة الأدبية هو تحديد ان امكن الصلة بين covid-19 و الميكروبات المعوية. تسبب العدوى المرتبطة بـ SARS-CoV-2 خلل في الأمعاء، وزيادة في البكتيريا المسببة للأمراض والالتهاب محمرا بذلك عاصفة مناعية يمكن أن تؤدي إلى متلازمة تنفسية حادة شديدة لدى مرضى كوفيد 19. ثبت أن اتباع نظام غذائي صحي ومتوازن مرتبط باستهلاك البروبيوتيك يوصى به بشكل أساسي من أجل تعديل إيجابي لتكوين الجراثيم المعوية وتعزيز التأثير الحاجز لهذه المكون الجرثومي الطبيعي من أجل منع الأعراض الهضمية المتعلقة بـ Covid-19.

**الكلمات المفتاحية:** SARS-CoV-2 : Covid-19، أعراض الجهاز الهضمي، ميكروبيوتا الأمعاء، خلل الحركة المعوية، البروبيوتيك،

**Liste des tableaux:**

<b>Numéro</b>	<b>Tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Les protéines non structurales et leur fonction	<b>9</b>
<b>02</b>	Fonctions antivirales du microbiote intestinal.	<b>70</b>
<b>03</b>	Le tableau résume les espèces bactériennes disponibles en tant que probiotiques à usage alimentaire	<b>72</b>

## Liste des figures

<b>Numéro</b>	<b>Désignation</b>	<b>Page</b>
<b>01</b>	Représentation schématisé de la structure du virion de SARS-CoV-2	<b>5</b>
<b>02</b>	Organisation génomique du SARS-CoV-2	<b>5</b>
<b>03</b>	Structure et fonctions de la protéine S (Spike en anglais).	<b>7</b>
<b>04</b>	La structure génomique et l'arbre phylogénétique des coronavirus	<b>10</b>
<b>05</b>	Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV)	<b>11</b>
<b>06</b>	Arbre phylogénétique montrant les variants du SARS-COV-2	<b>12</b>
<b>07</b>	Représentation schématique de la protéine Spike du variant Omicron SARS-CoV-2	<b>14</b>
<b>08</b>	Mode de transmissions proposées du coronavirus (SARS-CoV-2)	<b>14</b>
<b>09</b>	Infection cellulaire et cycle viral du SARS-CoV-2.	<b>19</b>
<b>10</b>	Mécanisme d'infection par le SARS-CoV-2	<b>21</b>
<b>11</b>	Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement-rhino-pharynge avec un écouvillon.	<b>23</b>
<b>12</b>	Les différentes technologies vaccinales ou plateformes vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2.	<b>26</b>
<b>13</b>	Diverses méthodes d'identification et d'étude du microbiote intestinal	<b>31</b>
<b>14</b>	Variation de la composition du microbiome humain dans le tractus gastro-intestinal	<b>35</b>
<b>15</b>	Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité	<b>36</b>
<b>16</b>	La localisation et l'organisation spatiale du microbiote intestinal	<b>37</b>
<b>17</b>	Évolution du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie	<b>39</b>
<b>18</b>	Évolution de la flore fécale au cours de la vie humaine	<b>40</b>
<b>19</b>	Modèle du petit écosystème intestinal	<b>41</b>
<b>20</b>	Entrée virale, dissémination et dommages à divers organes	<b>43</b>
<b>21</b>	Dysbiose intestinale dans la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19)	<b>44</b>
<b>22</b>	Caractéristiques du microbiome intestinal dans les selles des patients atteints de COVID-19 par rapport aux individus sains	<b>46</b>
<b>23</b>	La gravité de l'infection par le COVID-19	<b>62</b>
<b>24</b>	Modèles possibles d'infection par le SRAS-CoV-2	<b>64</b>
<b>25</b>	Modèle illustratif de l'ensemble du mécanisme de pathogénicité du SRAS-CoV-2	<b>72</b>

## Liste des abreviations

<b>3CLpro</b> : La Protéase De Type 3C
<b>AA</b> : Acides Aminés
<b>ACE2</b> : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ACV</b> : Accident cérébro-vasculaire
<b>ADN</b> : Acide Désoxyribonucléique
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique
<b>ATB</b> : Antibiotique
<b>CD</b> : Cellules Dendritiques
<b>CD</b> : The Cluster Of Differentiation
<b>CoV</b> : Coronavirus
<b>COVID-19</b> : Coronavirus diseases 19
<b>D'IFN-<math>\gamma</math></b> : Interféron Gamma
<b>DCA</b> : Acide isodèsoxycholique
<b>E</b> : Protéine D'enveloppe
<b>ECA2</b> : Enzyme de conversion de l'angiotensine
<b>ERO</b> : D'espèces Réactives Oxygénées
<b>EUA</b> : Autorisation D'utilisation D'urgence
<b>FDA</b> : Food And Drug Administration
<b>GCSF</b> : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes
<b>GLP-1</b> : Peptide -1de type glucagon
<b>GLUT</b> : Gamma glutanyltranspeptidase
<b>GM-CSF</b> : LeFacteur De Stimulation Des Colonies De Granulocytes-Macrophages
<b>GPR</b> : Protéine couple -réception
<b>HCoV</b> : Human Coronavirus
<b>HDAC</b> : Histone désacétylases
<b>HE</b> : Hémagglutinine-Estérase
<b>HKU</b> : Corona Viruses Identified By Hong Kong University
<b>HSV</b> : Herpès simplex virus
<b>IBV</b> : Infectious Bronchitis Virus
<b>ICA</b> : Acide isoallolithocholique
<b>ICTV</b> : Le Comité international de taxonomie des virus
<b>IF</b> : Interféron
<b>IFN</b> : Interféron
<b>IgG</b> : Immunoglobuline G

<b>IgM</b> : Immunoglobuline M
<b>IL</b> : Interleukine
<b>IL-6</b> : L'interleukine-6
<b>IP</b> : Interféron gamma
<b>LDH-A</b> : Lactate déshydrogénase
<b>LPS</b> : Lipo polysaccharides
<b>M</b> : Membrane
<b>MAMP</b> : Associé aux microbes modèles moléculaires
<b>MCP</b> : Protéine chimio-attractrice monocytaire
<b>MCP-1</b> : La Protéine Chimiotactique Des Monocytes 1
<b>MCV</b> : Système cardio vasculaire
<b>MERS-CoV</b> : Middle-East Respiratory Syndrome-related Coronavirus
<b>MHV</b> : Murine Hepatitis Virus
<b>MI</b> : Microbiote Intestinal
<b>MIP</b> : Protéine inflammatoire microphagie
<b>N</b> : Nucléocapside
<b>nCoV</b> : New Coronavirus
<b>NGS</b> : Next-Generation Sequencing
<b>NSP3</b> : Protéine Non Structurale 3
<b>NSps</b> : Protéines Structurelles Et Non Structurelles
<b>OMS</b> : Organisation Mondiale De La Santé
<b>ORF</b> : Open Reading Frames
<b>PAMP</b> : Associé aux pathogènes microbes modèles moléculaires
<b>PBS</b> : syndrome de Prune Belly
<b>PCR</b> : La Réaction En Chaîne Par Polymérase
<b>PGE2</b> : Prostaglandines E2
<b>PH</b> : Potentiel hydrogène
<b>PLpro</b> : La Protéase De Type Papaïne
<b>PSA</b> : Antigène spécifique de prostate
<b>PUL</b> : Polysaccharides
<b>RBD</b> : Receptor Binding Domain
<b>RBM</b> : Receptor Binding Motif
<b>RdRp</b> : Gène Codant l'ARN Polymérase ARN-dépendante
<b>RT-PCR</b> : La Réaction En Chaîne Par Transcription Inverse-Polymérase
<b>S</b> : Glycoprotéine Spike

<b>S1 et S2</b> : Sous-unités
<b>SARS-CoV</b> : Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus
<b>SARS-COV-2</b> :Syndrome Respiratoire Aigu Sévère-coronavirus2
<b>SDRA</b> : Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>SIRS</b> : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
<b>T1r</b> : Lymphocytes 1 régulateur
<b>TCD4+</b> : Les lymphocytes T cytotoxiques 4+
<b>TCD8+</b> : Les lymphocytes T cytotoxiques détruisent 8+
<b>TDM</b> : La Tomodensitométrie
<b>TGEV</b> : Transmissible Gastroenteritis Virus
<b>Th</b> : Lymphocyte T Helper
<b>TLR</b> : Récepteur de type péage régulateur
<b>TMPRSS2</b> : Transmembrane Serine Protease 2
<b>TNF</b> : Facteur De Nécrose Tumorale
<b>TNF-<math>\alpha</math></b> : Facteur De Nécrose Tumorale- $\alpha$
<b>VRS</b> : Virus respiratoire syncytial

## Table des Matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1- SARS –CoV-2 et COVID19</b>	
<b>1.1. Historique.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Définition.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3. Structure du SARS-COV-2.....</b>	<b>4</b>
1.3.1. Structure du Virion .....	4
1.3.1.1. Génome viral.....	5
1.3.1.2 Glycoprotéine.....	6
1.3.1.3 Protéine M.....	7
1.3.1.4 Protéine E.....	7
1.3.1.5 Protéine N.....	8
1.3.1.6 NSs (protéines non structurales) et protéines accessoires.....	8
1.3.1.7 Protéine HE.....	9
<b>1.4. Phylogénie du SARS-CoV-2 .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. Variants et Diversité génomique du SARS-CoV-2.....</b>	<b>11</b>
<b>1.6. Notion du VOC (Variant préoccupant ou <i>Variants of Concern</i> ).....</b>	<b>12</b>
<b>1.7. Mode de transmission du SARS CoV-2.....</b>	<b>14</b>
1.7.1. Transmission inter-espèce.....	15
1.7.2. Transmission interhumaine.....	15
1.7.2.1 Transmission par gouttelettes.....	15
1.7.2.2 Transmission par contact.....	16
1.7.2.3 Transmission fécale-orale.....	16
1.7.2.4 Transmission de la mère à l'enfant.....	16
1.7.2.5 Autres voies de transmission .....	16
<b>1.8. Cycle viral du SARS-CoV-2.....</b>	<b>17</b>
<b>1.9. Physiopathologie du SARS-CoV-2.....</b>	<b>19</b>
1.9.1. Physiopathologie.....	19
1.9.2. Notion de la tempête de cytokines .....	21
<b>1.10. Diagnostic biologique de la COVID 19.....</b>	<b>23</b>
1.10.1. Test PCR.....	23

1.10.2. Tests immunologiques et sérologie.....	24
1.10. 3. Imagerie thoracique.....	24
<b>1.11. Traitements et vaccination.....</b>	<b>25</b>

## **Chapitre 2- Le Microbiote intestinal**

<b>2.1. Définition du microbiote intestinal.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2. Méthodes d'étude du microbiote intestinal.....</b>	<b>28</b>
2. 2.1. La mise en culture .....	28
2.2.2. Biologie moléculaire.....	29
<b>2.3. Composition du microbiote intestinal.....</b>	<b>31</b>
2.3.1. Microbiote endogène résident.....	31
2.3.2. Microbiote dominant.....	32
2.3.3. Microbiotesous-dominant.....	33
2.3.4 Microbiote de transit.....	33
2.3.5 Autres.....	33
<b>2.4. Répartition des bactéries tout au long du tube digestif.....</b>	<b>34</b>
<b>2.5. Mise en place et évolution du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte</b>	<b>35</b>
2.5.1. La naissance.....	35
2.5.2. Le nourrisson.....	37
2.5.3. L'adulte.....	39
2.5.4. Les fonctions du microbiote intestinal.....	40
<b>2.6. Effet barrière et fonctions immunitaires.....</b>	<b>41</b>
<b>2.7. Fonctions métaboliques.....</b>	<b>41</b>

## **Chapitre 3-SARS –CoV-2 et micro biote intestinale**

<b>3.1. Symptomatologie et manifestation clinique.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Altération (dysbiose) dans la flore intestinale.....</b>	<b>44</b>
3.2.1. La dysbiose intestinale.....	44
3.2.2. COVID 19 et dysbiose intestinale.....	45
3.2.3. Les facteurs de risque decovid-19 sévère.....	48
3.2.3.1. Vieillesse.....	48
3.2.3.2. Diabète et obésité.....	49
3.2.3.3. Maladies cardiovasculaires.....	52
3.2.3.4. Maladie pulmonaire chronique.....	53

## Table des matières

---

3.2.3.5 Maladie chronique du foie.....	54
3.2.3.6. Stress.....	56
3.2.4. La dysbiose et l'immunité.....	57
3.3. Mécanisme possible des métabolites .....	61
3.4. Le lien entre le microbiote intestinal et le microbiote respiratoire (GUT-LUNG MICROBIOME AXIS) .....	63
3.5. Interaction probiotique et Covid 19 (thérapies possibles).....	65
3.5.1. Probiotique.....	65
3.5.2. Effets et modulation .....	66
3.5.3. Effet des probiotiques sur les infections respiratoires.....	70
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>74</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES et Webgraphies.....</b>	<b>76</b>

# Introduction

**Introduction**

La maladie à coronavirus 2019 ou Covid-19 est une nouvelle crise de santé publique qui menace l'humanité. Bien qu'il soit originaire de la province chinoise du Hubei fin 2019, il s'est propagé dans le monde entier (**Wang et al, 2020**). Cette maladie pandémique est causée par le nouveau bêta coronavirus, désormais nommé SARS-Cov-2 (**Lake, 2020**). Le Covid-19 présente des caractéristiques cliniques très importantes telles que des taux de transmission élevés, des manifestations cliniques légères à modérées avec des anomalies radiologiques plus graves observées chez les personnes âgées.

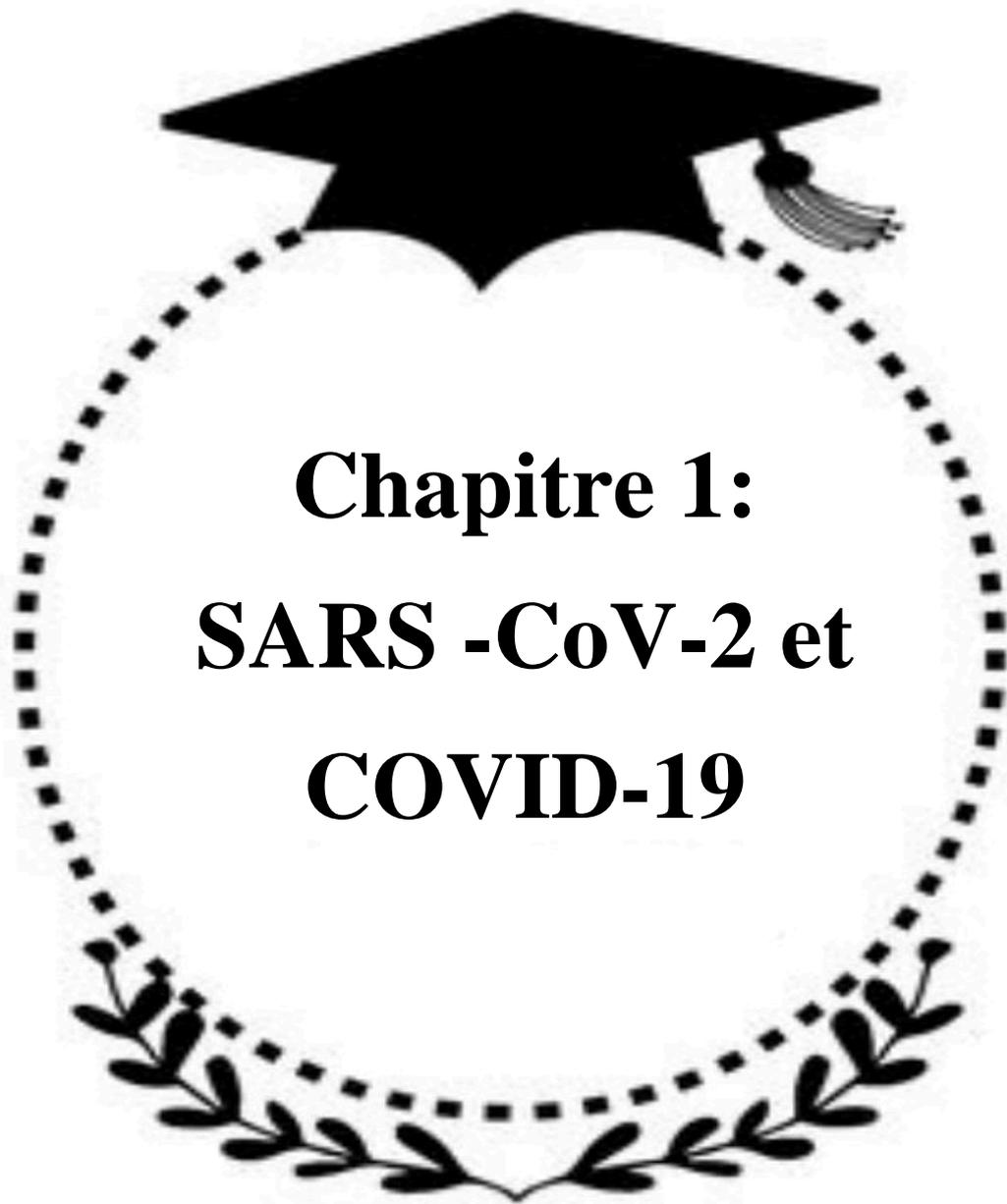
Les coronavirus sont des virus à ARN à sens positif avec des projections en forme de pointes sur sa surface enveloppée lui donnant une apparence de couronne, d'où le terme Coronavirus (**Singhal, 2020**). Des études sur la diversité phylogénétique ont mis en évidence que le SRAS-Cov-2 partage 79 % d'identité de séquence nucléotidique avec un autre virus de la même famille, le SARS-Cov, qui a provoqué une épidémie majeure en 2002-2003 et entraîné plus 8 000 cas dans 26 pays (**De Wit et al, 2016**). De plus, le SRAS-Cov-2 affiche également des identités de séquence de 96 % et 89,6 %, pour les protéines d'enveloppe et de nucléocapside respectivement avec le SRAS-Cov. Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient ou maladie MERS en 2012 a également été causé par un autre coronavirus appelé MERS- CoV. Tous ces virus utilisent le récepteur ACE-2 pour leur entrée cellulaire (**Zhou et al, 2020**). Fait intéressant, les récepteurs ACE-2 seraient également exprimés dans les reins et le tractus gastro-intestinal, des tissus connus pour héberger le SRAS-CoV (**Harmer et al, 2002**).

Des preuves antérieures suggéraient que l'ARN viral du coronavirus du SRAS était détectable dans les sécrétions respiratoires et les selles de certains patients après le début de la maladie pendant plus d'un mois, mais le virus vivant ne pouvait pas être cultivé après la troisième semaine (**Chan et al, 2004**). Maintenant, un rapport récent suggère également que l'ARN du SRAS-Cov2 peut être détecté dans les selles de certains patients de Covid-19 (**Wu et al, 2020**). Ceci, associé au fait que certains patients atteints de cette maladie souffrent de diarrhée, indique une possibilité distincte d'implication de l'axe intestin-poumon et peut être le microbiote intestinal (**Chan et al, 2020**).

L'intestin humain est colonisé par plusieurs espèces microbiennes appelées microbiote intestinal (MI) (**Chan et al, 2020**). Ce dernier joue un rôle majeur dans le corps humain ; il maintient son homéostasie via ses fonctions, physiologique, métabolique et même immunitaire. Il peut être influencé par divers facteurs tels que l'âge et la prise d'antibiotiques (ATB). Les personnes souffrant de la maladie Covid-19 ont généralement un dysfonctionnement intestinal (dysbiose intestinale) dans le stade avancé de la maladie (**Zhao et al, 2020**). La composition et le fonctionnement du MI sont affectés après une infection virale pulmonaire. Ces changements peuvent aggraver cette maladie

**(Dhar *et* Mohaniny, 2020)**. Ce qui a incité à mener une étude portant principalement sur la détermination des liens possibles entre le COVID-19 et le Microbiote intestinal.

Pour répondre à cette question, notre travail est réparti en trois parties, initiées par une synthèse bibliographique sur la maladie du Covid-19. La seconde partie sera consacrée à l'analyse du microbiote intestinale et la dernière partie fait référence le lien entre le covid 19 et le microbiote intestinal.



## 1.1. Historique

Les coronavirus (CoV) infectent l'humain et de nombreuses espèces animales (mammifères et oiseaux) (**Astrid, 2020**). Les 1ers CoV ont été décrits chez les animaux et n'ont d'abord pas reçu l'appellation «coronavirus», apparue plus tardivement dans le 1er rapport de l'ICTV (le Comité international de taxonomie des virus ) en 1971 : description de CoV chez le poulet en 1937 (anciennement IBV, Infectious Bronchitis Virus, maintenant appelé avian coronavirus), le porc en 1946 (anciennement TGEV, transmissible gastro-enteritis virus, maintenant appelé alphacoronavirus 1), et la souris en 1949 (anciennement MHV, murine hepatitis virus, maintenant appelé murine coronavirus) (**Astrid, 2020**).

Chez l'être humain, les premiers CoV (HCoV) ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë (**Astrid v, 2020**). et les connaissances sur la biologie de ces virus ont été acquises à partir de l'étude des CoV animaux (**Astrid v, 2020**).

L'identification en mars 2003 du coronavirus associé au syndrome respiratoire aigu sévère (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CORonaVirus, SARS-CoV) comme agent responsable de la première pandémie infectieuse du XXIe siècle a suscité d'abord une grande surprise, puis un important regain d'intérêt pour ces virus (**Astrid v,2020**). L'émergence du coronavirus associé au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV) en Arabie Saoudite en 2012, responsable d'un syndrome respiratoire sévère, confirme encore le haut potentiel d'émergence de ces virus. Ce dernier, après avoir reçu plusieurs dénominations, a été appelé MERS-CoV car il ne circule quasi exclusivement que dans la péninsule arabique (**Astrid v, 2020**).

En décembre 2019, un nouveau coronavirus (2019-nCoV) a été détecté en raison de cas émergents de pneumonie virale à Wuhan, en Chine (**Li et al, 2020 ; Tan et al, 2020**). L'Organisation mondiale de la santé a nommé la maladie infectieuse "COVID-19", et elle a déclaré une pandémie mondiale le 11 mars 2020 (**Su et al,2016**).

Le 2019-nCoV, qui est le septième coronavirus capable d'infecter l'homme, a ensuite été nommé « SARS-CoV-2 » par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) (**Gorbalenya et al , 2020**), bien qu'avec quelques controverses (**Jiang et al, 2020**).

## 1.2. Définition

Le nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) est une nouvelle souche de coronavirus responsable de la pathologie appelée SARS-CoV-2. Les coronavirus sont des virus à ARN. On les retrouve largement chez l'homme, les mammifères, les oiseaux et les chauves-souris (**Zhu et al,2019**). Ces

virus peuvent provoquer des infections des voies respiratoires, du système gastro-intestinal et du système nerveux (Zhu et al,2019). Ainsi, d'autres infections causées par des coronavirus sont connues et sont très variables telles que les rhumes simples (HCoV 229E, NL63, OC43 et HKU1), ou les syndromes respiratoires plus sévères comme le Syndrome Respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) ou le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV). Cette nouvelle souche de coronavirus présente 79 % d'identité nucléotidique en commun avec le SARS-CoV et environ 50 % avec le MERS-CoV(Lu et al, 2019).

### 1.3. Structure du SARS-COV-2

#### 1.3.1. Structure du Virion:

Le virus SARS-CoV-2 appartient, comme le virus du SRAS, à l'espèce SARSr-CoV (severe acute respiratory syndrom-related coronavirus), dans le genre Betacoronavirus et la famille Coronaviridae (Ref). Le diamètre du SARS-CoV-2 est compris entre 60 et 140 nm<sup>5</sup>, contre 50 à 80 nm pour celui du SARS-CoV (Ref). La morphologie des virions est typique de celle des coronavirus, notamment par son halo de protubérances constituées de polymères de protéines virales « Spike » (spicule), qui leur a donné leur nom de « virus à couronne » (Figure 1).

Le virion de SARS-CoV-2 comporte un génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de la protéine N, une matrice (membrane) formée de la protéine M et une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées les molécules de la glycoprotéine S (Spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) qui est caractéristique et spécifique du genre Betacoronavirus (Wang et al 2020). La protéine S contient deux sous-unités S1 et S2 où la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, receptor binding domain) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, receptor binding motif) (Wang et al 2020). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2) (Wang et al 2020)(Figure1).

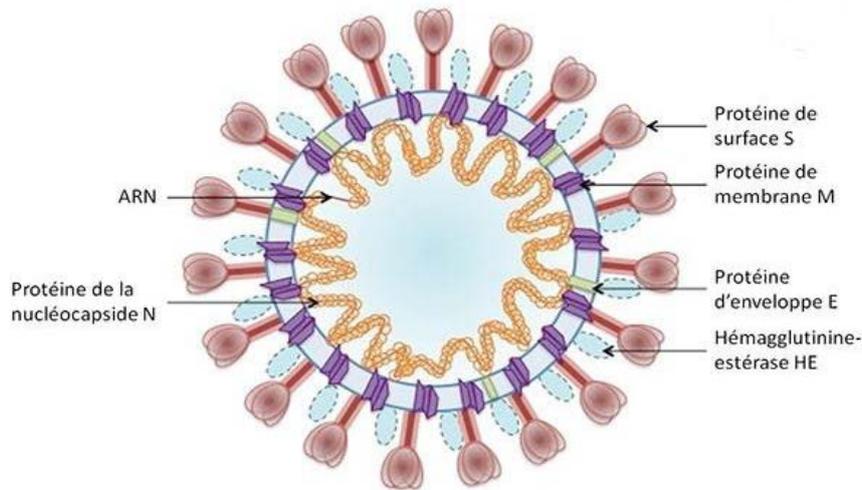


Figure 1. Représentation schématisé de la structure du virion de SARS-CoV-2 (Wang et al. 2020).

1.3.1.1. Génome viral

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilo bases) comporte 10 cadres de lecture ouverts (open reading frames, ORF) et code environ 30 protéines. Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2) (1273 aa), E (Enveloppe), M (Membrane) puis N (Nucleocapside). L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure. Pour des questions de facilité, le génome est en général représenté sous la forme de son équivalent ADN (Figure 2)(Chen et al, 2020).

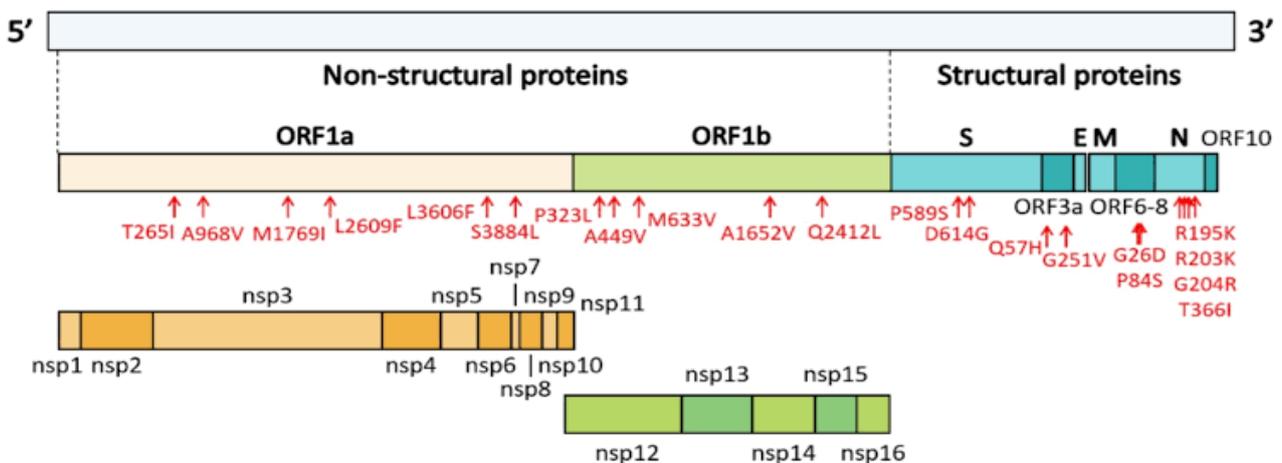


Figure 2: Organisation génomique du SARS-CoV-2.

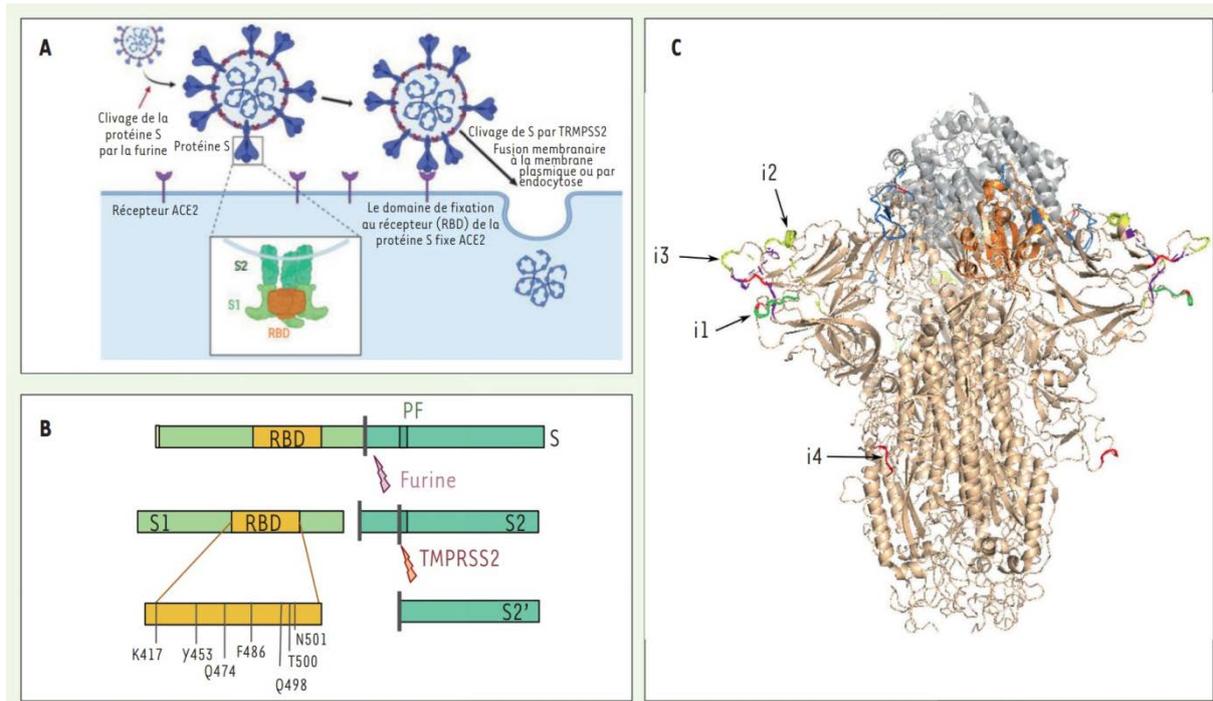
ORF: open reading frame cadre de lecture ouvert ; ORF1b (RdRp): gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine]) (Chen et al. 2020).

### 1.3.1.2 Glycoprotéine:

Le gène S code pour la protéine Spike (Spike ou spicule en français) localisée au niveau de l'enveloppe virale et forme à la surface du virus des protubérances caractéristiques évoquant une couronne, d'où le nom de coronavirus (**Figure 3**). La glycoprotéine trimérique S (~150 kDa) est une protéine de fusion de classe I et médie l'attachement du virus au récepteur membranaire de la cellule de l'hôte (**Fehr AR et al, 2015**). Chez la plupart des CoVs, la protéine S est clivée, par une protéase-furine like membranaire de la cellule de l'hôte, en deux polypeptides distincts S1 (formant le large domaine de fixation du récepteur ou « receptor binding domain, RBD ») et S2 (rôle dans la fusion des membranes) (**Fehr AR et al, 2015**).

La protéine Spike joue un rôle déterminant dans l'initiation du cycle viral. Elle participe à la reconnaissance par le virus des récepteurs exprimés par les cellules de l'hôte, ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), ce qui permet ensuite son entrée (**Figure 3**) (**Ziegler et al, 2020**). Ce récepteur, présent chez les différentes espèces infectées, est localisé à la membrane plasmique de différents types de cellules, notamment les cellules alvéolaires du poumon, les entérocytes de l'intestin grêle, les cellules endothéliales artérielles et veineuses, et les cellules des muscles lisses artériels de la plupart des organes. L'ARN messager d'ACE2 est également détecté dans le cortex cérébral, le striatum, l'hypothalamus et le tronc cérébral. L'expression d'ACE2 est par ailleurs augmentée en réponse aux interférons, des cytokines produites lors des infections virales, ce qui favorise la propagation systémique du virus (**Ziegler et al, 2020**).

La protéine S est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif. Deux clivages protéolytiques successifs sont nécessaires pour assurer sa fonction biologique (Figure 3B). Le premier clivage appelé priming génère deux sous-unités, S1 et S2. Le second libère l'extrémité d'un peptide, dit de fusion, localisé au début de la sous-unité S2. Ces clivages protéolytiques, catalysés respectivement par la furine et la protéine TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) permettent la fusion entre les membranes virale et cellulaire. Ils sont donc indispensables à l'entrée et à la réplication virale à l'origine de la formation des nouveaux virions (**Lam et al, 2020**). La protéine S1 de SARS-CoV-2, produit du clivage de S, contient le domaine RBD qui assure la reconnaissance du récepteur cellulaire ACE2 par le virus (**Warpp et al, 2020**). Elle contient également des sites antigéniques qui sont exposés à la surface du virus et accessibles au système immunitaire, constituant des antigènes pouvant être reconnus par les anticorps produits par les hôtes infectés (**Ni et al, 2020**). Les résidus du RBD impliqués directement dans la reconnaissance d'ACE2 subissent, eux aussi, de fortes mutations (**Wang et al, 2020 ; Letko et al, 2020**) et c'est grâce à des mutations de ce domaine RBD que le virus acquiert sa propension épidémique.



**Figure 3:** Structure et fonctions de la protéine S (Spike en anglais).

**A.** Représentation schématique de l'infection des cellules par le SARS-CoV-2 après fixation de la protéine S au récepteur ACE2. **B.** La protéine S subit deux étapes de maturation par clivage protéolytique (par les protéases furine puis TMPRSS2) nécessaires à son activation et à la libération du peptide de fusion. **C.** Structure de la protéine S fixée au récepteur ACE2.

### 1.3.1.3 Protéine M

La protéine M, protéine structurale la plus abondante du virus, est une petite protéine (25-30 kDa), ayant trois domaines transmembranaires, qui donne au virus sa forme. Elle existe comme un dimère dans le virus et peut adopter deux différentes conformations lui permettant de favoriser aussi bien la courbure de la membrane que la fixation à la nucléocapside (**Fehr et Perlman, 2015**).

### 1.3.1.4 Protéine E

La protéine du coronavirus E est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurales (**Schoeman et Fielding, 2019**). Elle joue un rôle multifonctionnel dans la pathogenèse, l'assemblage et la libération du virus (**Nieto et al, 2014**). C'est un petit polypeptide membranaire intégral qui agit comme une viroporine (canal ionique) (**Pervushin et al, 2009**). L'inactivation ou l'absence de cette protéine est liée à la virulence altérée des coronavirus due à des changements de morphologie et de tropisme (**Dediego et al, 2007**). La protéine E se compose de trois domaines, à savoir un court amino-terminal hydrophile, un grand domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine C-terminal (**Schoeman et Fielding, 2019 ; Dhama et al.2020**).

### 1.3.1.5 Protéine N

La protéine N constitue la seule protéine présente de la nucléocapside. En plus de se fixer à la nucléocapside, la protéine N se fixe aussi à la protéine non structurale 3 (nsp3), composante essentielle de la complexe réplicase et à la protéine M ; ces interactions entre protéines sont nécessaires à la réplication du génome virale (**Fehr AR *et al*, 2015**).

À côté de ces quatre protéines de structure principales, il existe une cinquième protéine de structure, l'hémagglutinine estérase (HE) présente dans le sous-groupe de CoVs de type -CoV-2. Cette protéine, agissant comme une hémagglutinine, se fixe aux molécules d'acide sialique à la surface des glycoprotéines membranaires de la cellule de l'hôte et possède une activité acétyl-estérase (**Fehr AR *et al*, 2015**).

### 1.3.1.6. NSPs (protéines non structurales) et protéines accessoires

L'ensemble du génome du SARS-CoV-2 code pour environ 7096 résidus de polyprotéine longue qui se compose de nombreuses protéines structurales et non structurales (NSPs1-16) et 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et ORF14) (**Abduljalil et Abduljalil, 2020**) (**Tableau 1**). Le contenu en nucléotides du génome viral est détenu principalement par deux protéines non structurales ORF1a et ORF1ab suivies par des protéines structurales (**Naqvi *et al*, 2020**). Les polyprotéines pp1a (4405 acides aminés) et pp1ab (7096 acides aminés) (**Osipiuk *et al*, 2021**), sont codées par les ORF 1a et 1b, où la polyprotéine pp1ab est codée par le mécanisme de décalage du cadre ribosomique du gène 1b. Ces polyprotéines sont ensuite traitées par des protéinases virales et produisent 16 protéines non structurales (NSPs) indispensables à la réplication virale (**Bonny *et al*, 2020**), qui sont bien conservées dans tous les CoV appartenant à la même famille (**Naqvi *et al*, 2020**).

Les protéines non structurales NSp7, NSp8 et NSp12 forment ensemble le complexe ARN-polymérase dépendante de l'ARN, NSp10, NSp13, NSp14 et NSp16 complexes appelés machines de coiffage d'ARN (**Khan *et al*, 2021**).

Le SARS-CoV-2 a deux protéases à cystéine, la protéase de type papaïne (PLpro) ou NSp3 et la protéase de type 3C (3CLpro) ou NSp5, qui sont codées par l'ORF1a. La PLpro clive les trois premiers sites à 181-182, 818-819 et 2763-2764 à l'extrémité N-terminale et la 3CLpro coupe aux 11 sites restants à l'extrémité C-terminale (**Jo *et al*, 2020**).

### 1.3.1.7. Protéine HE

Certains betacoronavirus comme les betacoronavirus possèdent une quatrième protéine structurale, l'hémagglutinine-estérase HE, à la surface des virions. Cette protéine transmembranaire de 70 kDa possède un grand ectodomaine, un domaine transmembranaire et un endodomaine court.

En tant qu'hémagglutinine. Elle possède une activité acétyl estérase clivant les groupements acétyl des acides 9-O ou 4-O-neuraminiques acétylés (Masters, 2006).

**Tableau 1.** Les protéines non structurales et leur fonction (Fehr *et al*, 2015 ; Chen *et al*, 2020)

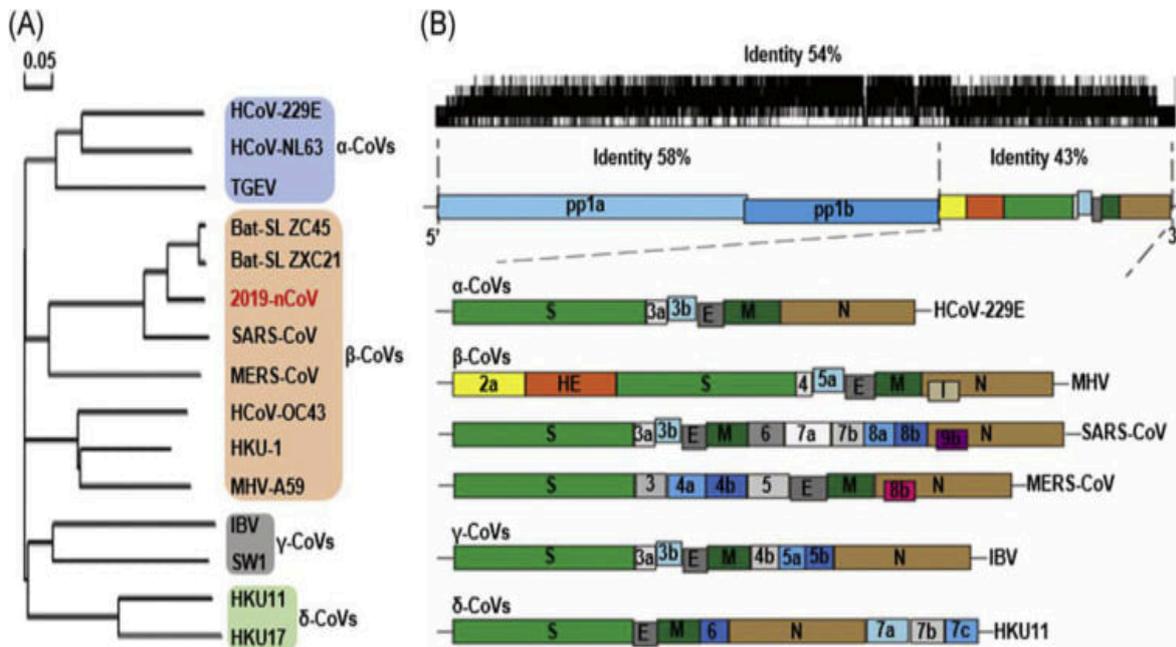
Protéines non structurales (nsps)	Fonction
NSP1, NSP3	Inhibition de la signalisation IFN et blocage de la réponse immunitaire innée de l'hôte en favorisant la dégradation cellulaire et en bloquant la traduction de l'ARN de l'hôte
NSP2	Liaison à la protéine d'interdiction
NSP3, NSP5	Promouvoir l'expression des cytokines et le clivage de la polyprotéine virale
NSP4, NSP6	Contribuer à la structure des DMV en tant que protéine d'échafaudage transmembranaire (formation des DMV)
NSP7, NSP8	Pince de processivité pour ARN polymérase par bras complexe hexadécamère
NSP9	Protéine de liaison à l'ARN phosphatase
NSP10, NSP16, NSP14	Stimulation de l'activité ExoN
NSP12	Enzyme de réplication (ARN polymérase dépendante de l'ARN)
NSP13	ARN hélicase, 5' triphosphatase
NSP14	Relecture du génome viral
NSP15	Endoribonucléase virale et protéase de type chymotrypsine
NSP16	Éviter la reconnaissance de MDA5 et inhiber la régulation de l'immunité innée

#### 1.4. Phylogénie du SARS-CoV-2 :

Les coronavirus (CoVs), responsables d'infections respiratoires et digestives chez de nombreux mammifères et oiseaux, sont divisés en quatre genres (AlphaCoVs, BetaCoVs, Gamma CoVs et Delta CoVs) (Cui J *et al*, 2019). Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alpha coronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre beta coronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKUI, SARS-CoV-1, MERS-CoV) (Zhu N *et al*, 2020 ; Yin Y *et al*, 2018).

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

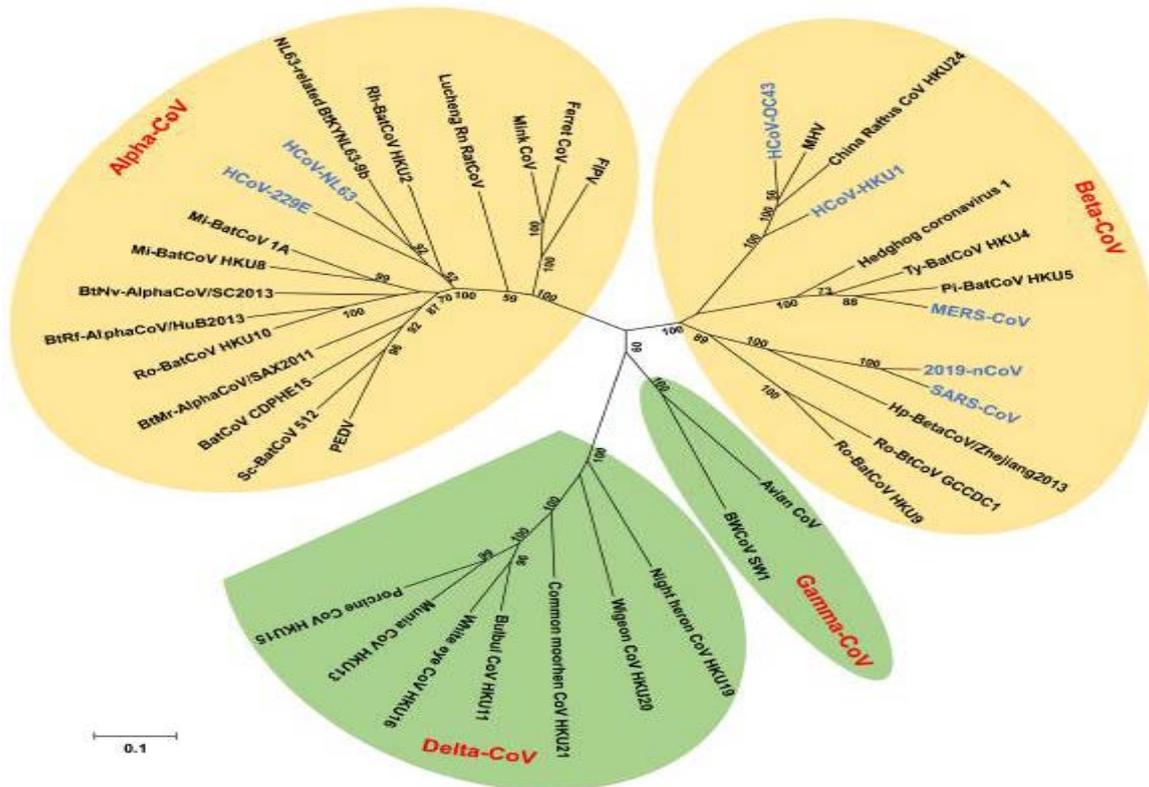
En janvier 2020, une nouvelle beta coronavirus, le SARS-CoV-2, est isolé en Chine chez des patients de la ville de Wuhan présentant un tableau de pneumonie virale sévère (Zhu N *et al*, 2020 ;Ren L-L *et al*, 2020).



**Figure 4:**La structure génomique et l’arbre phylogénétique des coronavirus.

A, L’arbre phylogénétique des CoVs représentatifs, avec le nCoV newcoronavirus 2019 surligné en rouge. B, Structure génomique de quatre genres de coronavirus. Pp1a et pp1b représentent les deux longpolypeptides qui sont transformés en 16 protéines non structurales. S, E, M et N indiquent les quatre protéines structurales spike, enveloppe, membrane et nucléocapside. 2019 nCoV, nouveau coronavirus 2019 ; CoVs, coronavirus; HE, hémagglutinine estérase. Noms viraux : HKU, coronavirus identified by Hong Kong University; HCoV, human coronavirus; IBV, infectious bronchitis virus; MHV, murine hepatitis virus; TGEV, transmissible gastroenteritis virus(Yu *et al*, 2021).

L’analyse phylogénétique a révélé que le SARS-CoV-2 est étroitement lié (similitude de 88 à 89%) à deux coronavirus de type SARS dérivés de chauves-souris (Sallard *et al*, 2020). Le coronavirus actuel était divisé en deux génotypes (désignés L et S) en fonction d’un site d’acides aminés 84 (S84L) du gène ORF8 (Tang *et al*, 2020). Par rapport à des CoV étroitement apparentés tels que Bat CoV RaTG13 et Pangolin CoV, le type ancestral de SARS-CoV-2 était considéré comme le type S (Tang *et al*, 2020). Cependant, le type L est apparu au début de l’épidémie de COVID-19, et le principal type actuel de SRAS-CoV-2 qui se propage largement dans le monde entier est le type L au 21 mai 2020 (<https://nextstrain.org>)( Zhang *et al*, 2020).



**Figure 5:** Arbre phylogénétique des coronavirus (CoV) basé sur les séquences nucléotidiques De l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) (Wang *et al*, 2020).

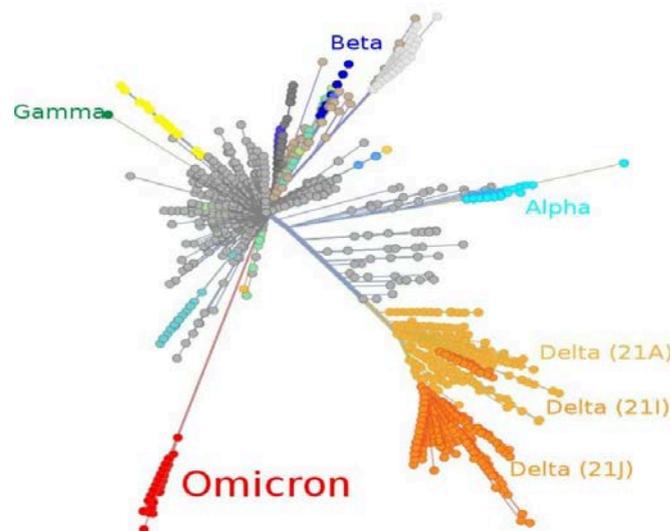
### 1.5. Variants et Diversité génomique du SARS-CoV-2

La diversité génétique du SARS-CoV-2 est la conséquence de plusieurs mécanismes de (i) **recombinaison** entre différents coronavirus et faire émerger des nouveaux variant (par exemple recombinant entre variants B.1.177 et  $\alpha$  ou entre variants  $\alpha$  et  $\delta$ ); (ii) **mutations ponctuelles** (substitutions, délétions ou insertions) dues aux erreurs de la polymérase virale –le taux de mutation est néanmoins inférieur à celui observé pour d’autres virus à ARN (tels que le virus influenza ou le virus de l’hépatite, en lien avec l’existence d’une exoribonucléase virale (NSP1410) qui permet de corriger partiellement les erreurs introduites par la polymérase virale; ou (iii) **édition génomique** par des adénosines-désaminases cellulaires (Adar11), qui pourrait également contribuer à la variabilité génétique virale (Cui J *et al*, 2019).

Comme pour les autres virus à ARN, l’adaptative du SARS-CoV-2 est avant tout la conséquence des erreurs générées par la polymérase virale au cours de la réplication des génomes à l’origine de l’apparition des substitutions, délétions ou insertions d’acides aminés au sein des protéines virales (Wang *et al*, 2020).

Les variants les mieux adaptés à l’environnement réplcatif, à la fois chez le sujet infecté et au sein des populations dans lesquelles le virus se propage (transmissibilité, efficacité de la réplication virale, évasion immunitaire, etc.), deviennent majoritaires au cours du temps (Yu *et al*, 2021). Ainsi, au

début de la pandémie, alors que la plupart des populations humaines n'avaient pas été exposées au SARS-CoV-2, le variant porteur de la mutation D614G dans la protéine (Spike) a rapidement favorisé. Au fur et à mesure que la pandémie a progressé, plusieurs lignages distincts ont émergé puis diffusé dans le monde, de sorte que de nombreux variants circulent actuellement, ceux qui présentent un avantage de transmissibilité à un instant donné dans une population donnée devenant majoritaires



**Figure 6:**Arbre phylogénétique montrant les variants du SARS-COV-2

### 1.6. Notion du VOC (Variant préoccupant ou *Variants of Concern* )

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, mutent avec le temps. La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidence sur les propriétés du virus. Cependant, certaines mutations peuvent affecter les propriétés du virus et influencer, par exemple, sur la facilité avec laquelle il se propage, la gravité de la maladie qu'il entraîne ou l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique.

Depuis janvier 2020, L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) suit et évalue le SARS-CoV-2, en collaboration avec ses partenaires, des réseaux d'experts, des autorités nationales, des institutions et des chercheurs. L'apparition, fin 2020, de variants qui présentaient un risque accru pour la santé publique mondiale a conduit à caractériser des variants à suivre (ou VOI pour *variants of interest*) et des variants préoccupants (ou VOC pour *variants of concern*), afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de COVID-19.

Un variant du SARS-CoV-2 qui répond à la définition du variant à préoccupants e, qu'il est associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique au niveau mondial :

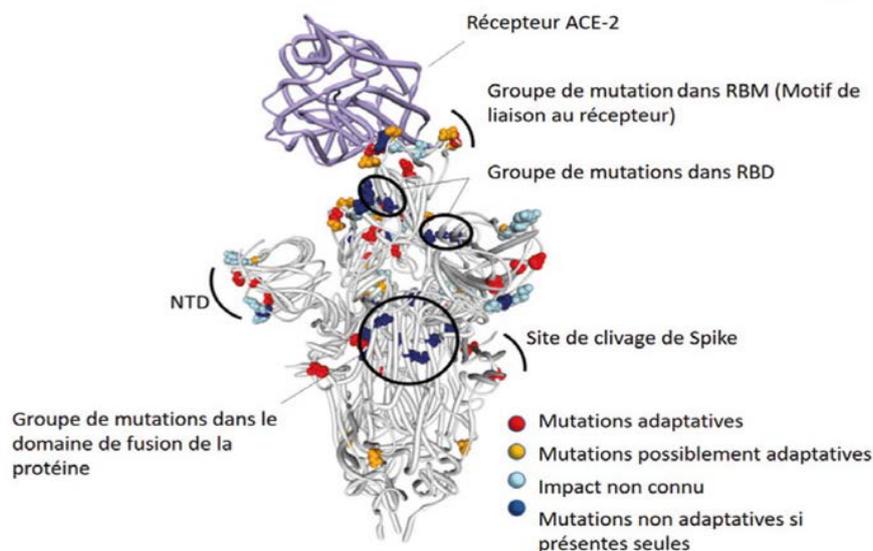
- Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 ; OU
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique ; OU
- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponible

Après le variant Alpha (ex-variant B.1.1.7 dit britannique), le variant Beta (ex-variant B.1.351 dit sud-africain), le variant Gamma (ex-variant P.1 dit brésilien), le variant Delta (B.1.617.2 dit indien), c'est donc au tour d'un autre variant du SARS-CoV-2, dénommé Omicron (ou variant B.1.1.529) d'occuper le devant. Ce nouveau variant est désigné **GR/484A** dans la base de données génomiques **GISAID** et correspond à la lignée (clade) 21K sur le site **Nextstrain** qui recense toutes les mutations du SARS-CoV-2 et analyse leur répartition géographique.

### \*Variant VOC Omicron

Le variant Omicron (21K, lignage B.1.1.529) a été séquencé pour la première fois le 23 novembre 2021 (**Wang et al, 2020**). La majorité des cas a été détectée d'abord en Afrique du Sud avant sa propagation à l'échelle mondiale. Ce variant possède un nombre très important de substitutions (une trentaine), délétions et insertions dans la protéine Spike

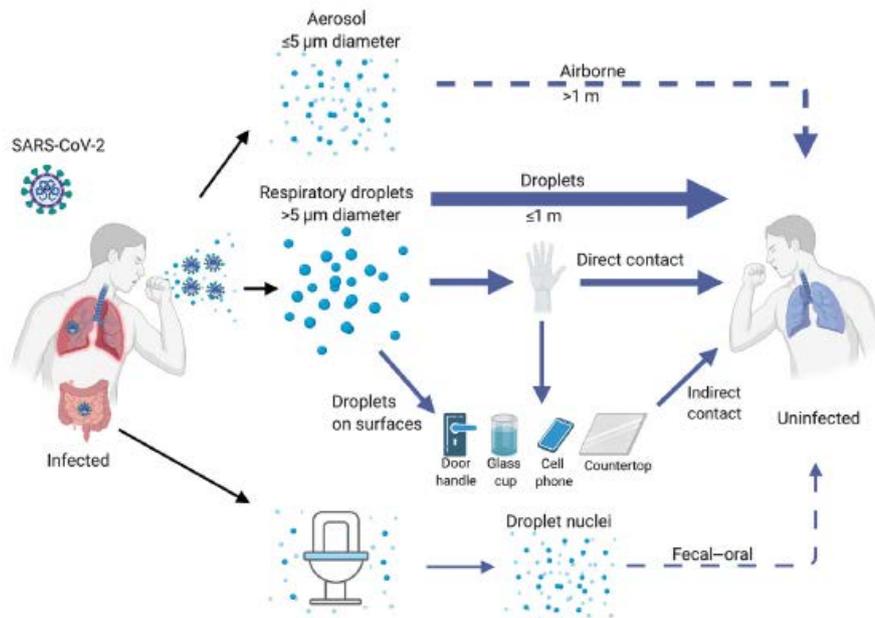
Plusieurs substitutions sont localisées au niveau du RBD (domaine de fixation au récepteur notamment, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K et E484A), ainsi que des substitutions (Y144F, Y145D), délétions (69-70 et 143-145) et insertion (ins214EPE) dans le domaine NTD de la protéine Spike. Ces mutations sont susceptibles de diminuer fortement la capacité de neutralisation des anticorps post-infection et post-vaccination.



**Figure7:** Représentation schématique de la protéine Spike du variant Omicron SARS-CoV-2

### 1.7. Mode de transmission du SARS CoV-2

Cette section décrit brièvement les modes de transmission possibles du SARS-CoV-2, la transmission inter-espèce d'animal à humain et transmission interhumaine y compris transmission par gouttelettes, par contact, fécale-orale, de mère à enfant. L'infection par le SARS-CoV-2 provoque principalement des maladies respiratoires allant d'une maladie bénigne à une maladie grave et à la mort, et certaines personnes infectées par le virus ne développent jamais de symptômes (Sujet asymptomatique).



**Figure 8:** Mode de transmissions proposées du coronavirus (SARS-CoV-2) (**Harrison *et al.*, 2020**)

#### 1.7.1. Transmission inter-espèce

Le SARS-COV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-COV-2 présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52% d'homologie avec le MERS-CoV (**Ren *et al.* 2020 ; Wu *et al.* 2020**), les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-COV (96% d'homologie) (**Zhou *et al.*, 2020**). Cependant, les lieux de vie des chauves-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV (**De Wit *et al.*, 2020 ; Zhang *et al.* 2020**).

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 (92 % d'homologie) (**Zhang *et al.*, 2020 ; Lam *et al.*, 2020**). Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 (Zhou *et al.* 2020 ; Wrapp *et al.* 2020 ; Wang *et al.* 2020). Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin (Lam *et al.* 2020 ; Xiao *et al.* 2020), accréditant l'idée que le contact du pangolin pourrait avoir favorisé le passage du virus à l'homme, possiblement via la translocation du domaine de liaison. Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 (Huang *et al.*, 2020).

### 1.7.2. Transmission interhumaine

La principale voie de transmission du SARS-CoV-2 passe par les gouttelettes respiratoires et le contact étroit. Dans un environnement relativement fermé, il existe une possibilité de transmission par aérosol lorsqu'il est exposé à des concentrations élevées d'aérosol pendant une longue période. D'autres voies, telles que la transmission fécale-orale, mère-enfant, urinaire et par voie sanguine, doivent être confirmées par des recherches supplémentaires.

#### 1.7.2.1 Transmission par gouttelettes

Les patients COVID-19 produisent des gouttelettes qui restent temporairement dans l'air dans un rayon de 4 m, en toussant, en éternuant, en parlant. Cela peut provoquer des infections chez les personnes vulnérables, après inhalation (Jiang *et al.* 2020 ; Lu *et al.* 2020).

#### 1.7.2.2 Transmission par contact

Des gouttelettes contenant du SARS-CoV-2 sont déposées à la surface des objets. Une fois que les mains des personnes vulnérables ont été contaminées par contact, elles peuvent ensuite être déplacées vers les muqueuses de la cavité buccale, de la cavité nasale, des yeux, etc., et provoquer une infection (General Office of National Health Commission, 2020).

#### 1.7.2.3 Transmission fécale-orale

À plusieurs endroits, le SARS-CoV-2 a été détecté dans l'œsophage, le tractus gastro-intestinal et les selles de patients confirmés (Pan *et al.*, 2020), indiquant que le virus peut se répliquer et survivre dans digestif et suggérant un risque possible de transmission fécale-orale (Guan *et al.*, 2020).

#### 1.7.2.4 Transmission de la mère à l'enfant

Le SARS-CoV et le MERS-CoV peuvent entraîner de graves complications pendant la grossesse (Wong *et al.*, 2004 ; Alfaraj *et al.*, 2019), ainsi qu'une pathogénicité similaire et un degré Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)

élevé d'homologie de séquence entre le SARS-CoV-2, le SARS-CoV et le MERS-CoV suggère que le SARS-CoV-2 peut également entraîner de graves complications maternelles et ou périnatales (**Huang et al, 2020**). Cependant, il n'y a aucune preuve que le SARS-CoV-2 peut avoir des conséquences néfastes graves chez le nouveau-né ou se propager au fœtus dans l'utérus. De même, il n'y a pas non plus de preuve d'infection périnatale par le SARS chez les nourrissons nés de ces mères (**Wong et al, 2004**). Des cas d'infection par le SARS-CoV-2 ont été signalés récemment chez des femmes dont la grossesse a été confirmée (**Zeng L et al, 2020**), indiquant une possibilité significative de transmission mère-enfant, mais la possibilité d'une exposition à l'infection à la naissance ne peut être exclue. En raison de la taille limitée de l'échantillon, de l'âge gestationnel et de l'état incomplet de la collecte des échantillons, il n'est pas tout à fait clair si le SARS-CoV-2 est transmis de la mère à l'enfant.

### 1.7.2.5 Autres voies de transmission

Chez des patients atteints de COVID-19 atteints de conjonctivite, le SARS-CoV-2 a été détecté dans les larmes et les sécrétions conjonctivales (**Xia et al, 2020**). Les macaques rhésus peuvent être efficacement infectés par le SARS-CoV-2 par voie oculaire conjonctivale (**Deng et al, 2020**). A également isolé un nouveau coronavirus à partir d'un échantillon d'urine d'un patient COVID-19. Ainsi, ceux-ci doivent également être considérés comme des voies de transmission possibles, via la contamination de l'environnement. La clarification des types spécifiques de voies de transmission aide à protéger les personnes en bonne santé et réduit ainsi le taux d'infection dans la population.

## 1.8. Cycle viral du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un parasite intracellulaire obligatoire, son cycle de vie dans la cellule est décomposé en trois étapes : (i) l'entrée du virus dans la cellule, (ii) la réplication de son génome et (iii) la formation et la sécrétion de nouveaux virions (**Juckele et al, 2020 ; Mohamadian et al, 2021**) (**Figure 9**).

Le virus cible les organes qui expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme les poumons, le cœur, le système rénal et le tractus gastro-intestinal (**Letko et al, 2020 ; Zou et al, 2020**).

L'un des principaux déterminants de l'initiation et de la progression de l'infection à « SARSCoV-2 » est l'entrée du virus dans les cellules de l'hôte (**Zou et al, 2020**) À cet égard, il est actuellement admis que le SARS-CoV-2 peut entrer dans les cellules de l'hôte via deux voie: la voie de l'endocytose par récepteur membranaire interposé (voie endosomale) et celle non endosomale (voie de la formation de la vésicule à double membrane). De ces deux voies, la voie de l'endocytose

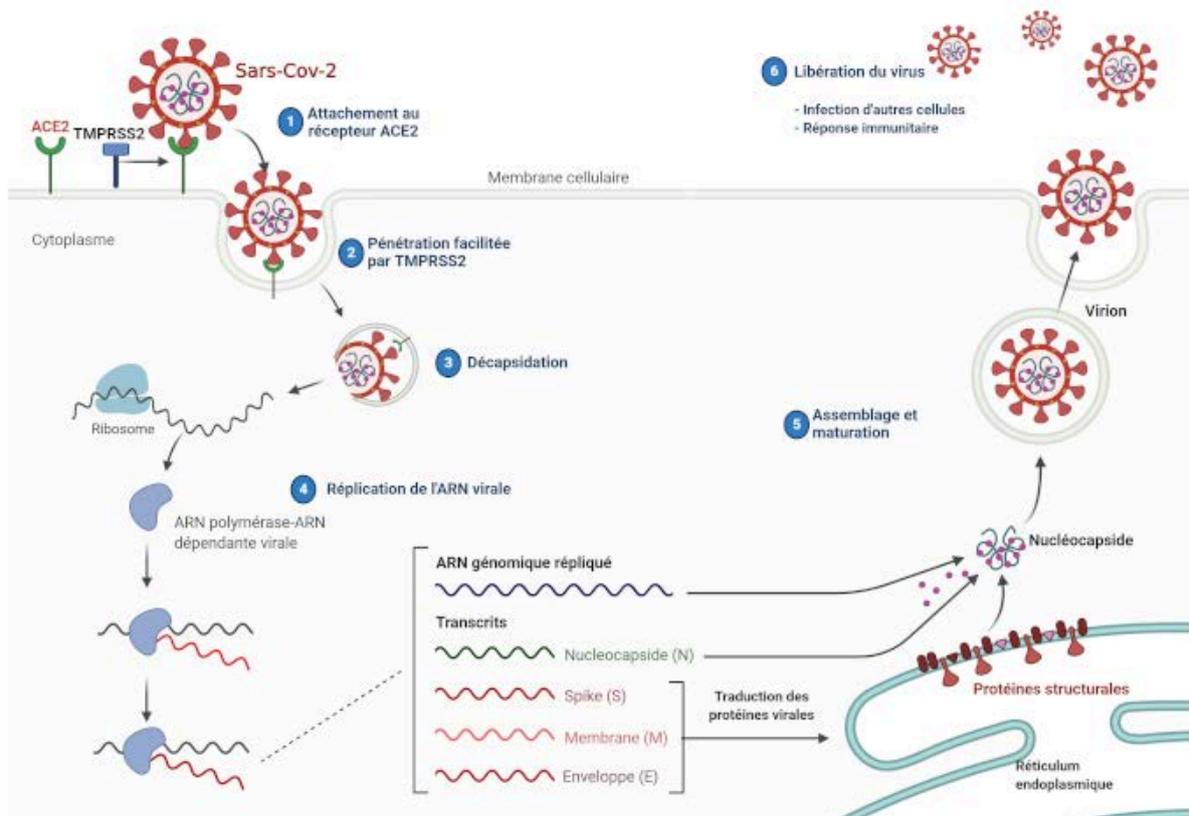
par récepteur membranaire interposé (voie endosomale) apparaît particulièrement importante et est la plus étudiée (**Letko et al, 2020**) Dans la voie endosomale, l'endocytose clathrine-dépendante ("Clathrin dependent endocytosis") et le clivage enzymatique (par la cathepsine) de la protéine S (« Cathepsin- mediated S proteincleavage ») représentent deux étapes critiques dans le processus d'entrée du virus et d'infection des cellules hôtes ( **Hoffmann et al, 2020**)

Le cycle de vie du SARS-CoV-2 commence par la liaison du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la sous-unité S1 de la protéine spike à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) qui est exprimée à la surface des cellules épithéliales des voies respiratoires et de l'intestin (**Hoffmann et al, 2020 ; Gupta et al, 2020**). Au contact des cellules, le virus pénètre dans les cellules hôtes par fusion directe des membranes de la cellule hôte et l'enveloppe du virus et/ou par endocytose en utilisant la sous-unité S2 de la protéine spike (**Bestle et al, 2020**). La protéine spike est synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif et les clivages ultérieurs par les protéases cellulaires provoquent des changements de conformation de la sous-unité S2, rendant la protéine spike fonctionnellement active et prête pour la fusion membranaire ultérieure (**Coutard et al, 2020** )

Dans une entrée par fusion directe, la protéine spike est clivée par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) à proximité de l'ACE2 après la formation du complexe spike-ACE2, ce qui déclenche la fusion membranaire avec la cellule hôte et la libération du génome viral dans les cellules hôtes (**Bestle et al, 2020**). D'autres protéases telles que la trypsine, la plasmine et le facteur Xa peuvent également contribuer à ce processus (**Coutard et al, 2020 ; Houffman et al, 2020**). Le virus peut également pénétrer dans la cellule hôte par un processus médié par l'endocytose. L'activation de la protéine spike semble avoir lieu dans les endosomes par l'action de la furine et de la cathepsine B/L (CatB/L) dans les endo-lysosomes (**Bestle et al, 2020**), ce qui favorise finalement la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte et la libération de l'ARN viral.

L'ARN viral génomique dans le cytoplasme des cellules infectées peut être traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1ab (**Wu et al, 2020**) qui sont traitées par deux protéases virales, la protéase de type 3C (3CLpro), également connue sous le nom de protéase principale (Mpro), et la protéase de type papaine (PLpro), pour générer 16 protéines non structurales (NSP) matures (**Gupta et al, 2020**). Parmi elles, la nsp12, également appelée ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp), s'assemble avec plusieurs NSP pour former un complexe de réplication et de transcription (RTC) ancré sur des vésicules à double membrane (DMV), responsable de la réplication et de la transcription du génome viral (**Wang et al, 2020**). Les produits de l'ARN viral sont transportés vers le cytosol par un complexe de pores moléculaires à travers la double membrane (**Wang et al, 2020**). Ensuite, les protéines structurales, notamment S, E et M (sont traduites dans le réticulum endoplasmique (RE) et transportées vers l'appareil de Golgi pour l'assemblage des virions. L'ARN génomique viral et la protéine structurale N sont biosynthétisés et assemblés dans la nucléocapside

dans le cytoplasme, puis associés aux protéines structurales virales pour produire de nouveaux virions. Enfin, les virions sont libérés de la cellule infectée par exocytose (**Buratta *et al*, 2020**).



**Figure 9:**Infection cellulaire et cycle viral du SARS-CoV-2(**Buratta *et al*, 2020**).

## 1.9. Physiopathologie du SARS-CoV-2

### 1.9.1. Physiopathologie

La physiopathologie et les mécanismes de virulences du SARS-CoV-2 liés à la fonction des protéines structurales et non structurales (NSps) (**Cascella *et al*, 2021**). On peut distinguer deux phases dans la maladie qui se superposent un temps :

- La première phase est celle de la réplication virale. Le virus pénètre dans les cellules cibles grâce à la liaison de la protéine de surface du virus (protéine « S » Spike) avec la membrane externe des cellules possédant à leur surface le récepteur ACE2. Après fixation au récepteur ACE2, les autres étapes du cycle viral comprennent la réplication de l'ARN par l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), la protéolyse, puis la production de virions (Ref).
- Chez 10 à 20 % des patients sévères, la maladie respiratoire évoluera dans les 10 jours après le début des symptômes en un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il s'y associe des troubles de la coagulation. Ce phénomène d'hyper-inflammation est lié à une réponse excessive du système immunitaire. Elle fait intervenir des cytokines inflammatoires (TNF alpha, interleukine

1. . .) et d'autres médiateurs de l'inflammation. Elle semble plus grave en cas de déficit en interféron (IF) de type 1 (IF alpha et IF bêta). Les cellules endothéliales activées par le TNF synthétisent des facteurs de coagulation à l'origine d'une coagulation disséminée dans tous les petits vaisseaux de l'organisme et de phénomènes de thrombose avec obstruction capillaire, voire de plus gros vaisseaux(**Casella et al, 2021**).

Le système immunitaire met en œuvre deux systèmes de défense pour combattre le COVID. L'immunité humorale est médiée par des lymphocytes B produisant des anticorps spécifiques contre le virus et notamment des anticorps neutralisants qui semblent diminuer assez rapidement après l'infection. L'immunité cellulaire est médiée par des lymphocytes T. Ces deux lignes de défense immunitaire coopèrent et possèdent une mémoire de l'infection qui permet de gagner en efficacité pour limiter les réinfections.

La production excessive du SARS-CoV-2 provoque des dommages cellulaires alvéolaires en initiant les cascades inflammatoires comprenant les interleukines et les neutrophiles La libération excessive des médiateurs inflammatoires est à l'origine d'un choc cytokinique, qui agit sur l'hypothalamus dans le cerveau, provoquant la libération de prostaglandines E2 (PGE2) responsable de la fièvre, et sur les capillaires alvéolaires en augmentant leur perméabilité ce qui entraîne un oedème alvéolaire. Par conséquent, l'hypoxémie se produit avec des difficultés respiratoires. Par la suite, la pression partielle de l'oxygène diminue, ce qui augmente le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire .

Lorsque l'infection devienne grave, une nouvelle inflammation affecte gravement le système cardio-vasculaire, ce qui influence l'apport sanguin aux reins et au foie, perturbant leur fonctionnement. Cette inflammation amène également les neutrophiles à produire une grande quantité d'espèces réactives oxygénés (ERO), qui affecte gravement la cavité gastrique. Collectivement, l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne une défaillance de plusieurs organes qui peut même conduire à la mort (**Kaushik et al, 2020**)

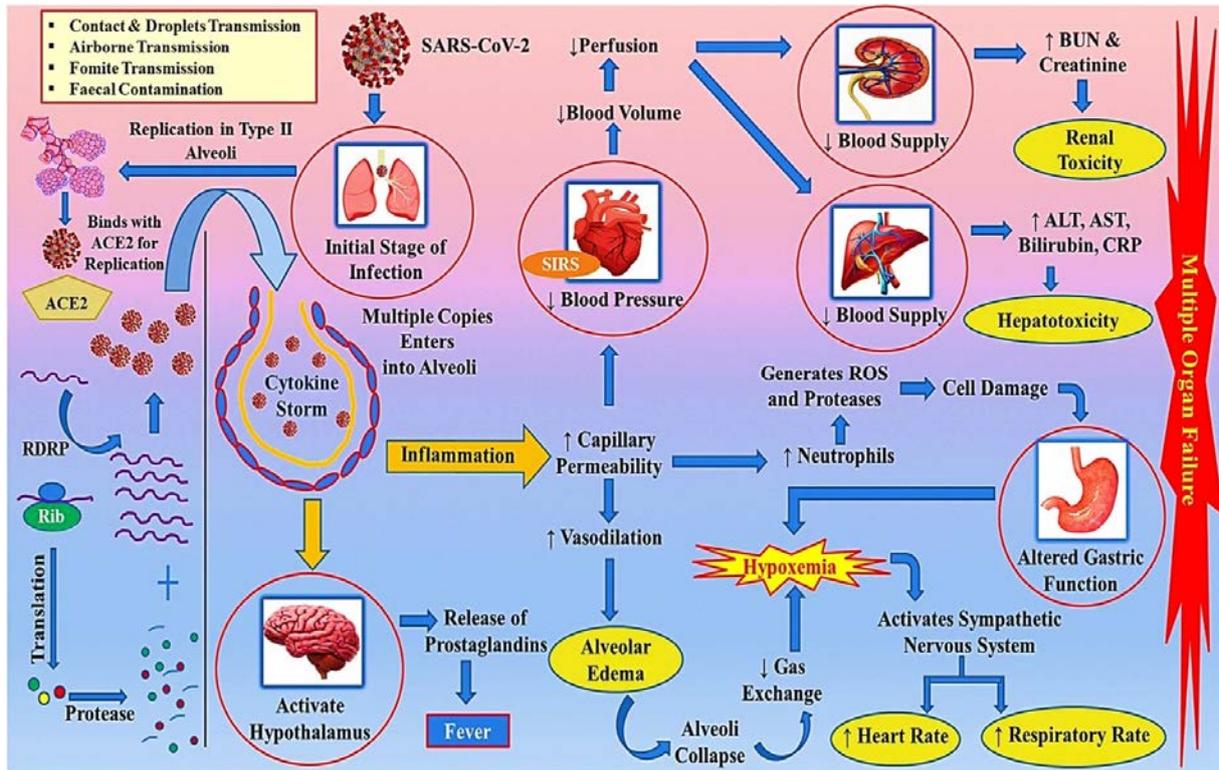


Figure 10: Mécanisme d'infection par le SARS-CoV-2 (Kaushik *et al*, 2020).

1.9.2. Notion de la tempête de cytokines

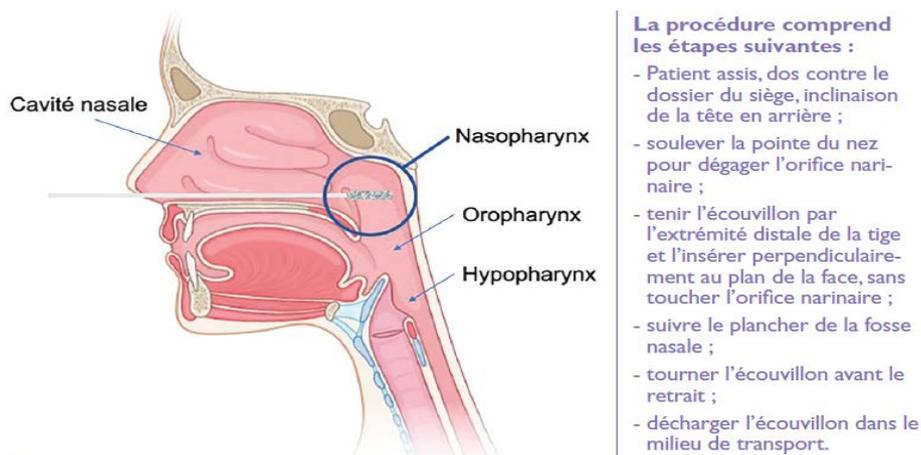
L'entrée cellulaire du SRAS-CoV-2 dépend de la liaison des protéines S recouvrant la surface du virion au récepteur cellulaire ACE2 (Hoffmann *et al*, 2020) et de l'amorçage de la protéine S par TMPRSS2, une sérine protéase membranaire de l'hôte. Après avoir pénétré dans les cellules épithéliales respiratoires, le SRAS-CoV-2 provoque une réponse immunitaire avec production de cytokines inflammatoires accompagnée d'une faible réponse d'interféron (IFN) (Hoffmann *et al*, 2020). Les réponses immunitaires pro-inflammatoires des cellules Th1 pathogènes et des monocytes intermédiaires CD14 + CD16 + sont médiées par des récepteurs immunitaires liés à la membrane et des voies de signalisation en aval. Ceci est suivi par l'infiltration de macrophages et de neutrophiles dans le tissu pulmonaire, ce qui entraîne une tempête de cytokines (Hussman, 2020). En particulier, le SRAS-CoV-2 peut activer rapidement les cellules Th1 pour sécréter des cytokines pro-inflammatoires, telles que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et l'interleukine-6 (IL-6). Le GM-CSF active en outre les monocytes inflammatoires CD14 + CD16 + pour produire de grandes quantités d'IL-6, de facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et d'autres cytokines (Haiming *et al*, 2020). Les récepteurs immunitaires liés à la membrane cellulaire peuvent contribuer à une réponse inflammatoire déséquilibrée, et une faible induction d'IFN- $\gamma$  peut être un amplificateur important de la production de cytokines (Zuo *et al*, 2020). La tempête de cytokines dans la COVID-19 se caractérise par une forte expression d'IL-6, IL-8, de TNF- $\alpha$  et

d'autres chimiokines pro-inflammatoires, notamment le facteur de croissance endothélial vasculaire et la protéine chimiotactique des monocytes 1 (MCP-1) (Murakami *et al*, 2019). L'IL-6 peut entraîner des effets pléiotropes sur les cellules immunitaires acquises et innées, entraînant des tempêtes de cytokines (Moore et Juin, 2020). Collectivement, les réponses immunitaires acquises altérées et les réponses inflammatoires innées incontrôlées au SRAS-CoV-2 peuvent provoquer des tempêtes de cytokines.

### 1.10. Diagnostic biologique de la COVID 19

Actuellement, le dépistage de l'infection par le coronavirus repose sur la réalisation d'es tests d'amplification des acides nucléiques, dont la technique de RT-PCR en temps réel est recommandée en dépit de sa grande sensibilité et spécificité (OMS, 2020), qui met en évidence ou non de l'ARN (acide ribonucléique) du virus dans un prélèvement nasopharyngé à l'aide d'un écouvillon inséré profondément dans les fosses nasales (Figure 11). Les techniques de séquençage du génome du virus comme le NGS ont été essentielles à l'identification initiale du SARS-CoV2 et seront utiles dans le futur pour l'identification des différentes mutations virales (Zhou *et al*, 2020).

D'autres tests virologiques, dits "antigéniques", sont désormais disponibles. Ils sont également réalisés à partir d'un prélèvement dans le nez. Ils recherchent certaines protéines du coronavirus. Ces tests sont moins sensibles que les tests PCR mais sont plus rapides à mettre en œuvre (Zhou *et al*, 2020). Les tests sérologiques sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. Ils recherchent des anticorps (protéines de l'immunité) témoins d'une infection passée. Ils ne sont donc pas adaptés au diagnostic de la COVID-19.



**Figure 11:** Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement-rhino-pharynge avec un écouvillon (Zhou *et al*, 2020).

#### 1.10.1. Test PCR

La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase (RT-PCR) : est actuellement l'une des méthodes d'analyses biologiques les plus largement utilisées pour détecter, suivre et étudier le virus SARS-CoV -2 (**Tahamtan, 2020**). La méthode utilise des marqueurs fluorescents pour détecter le matériel génétique ciblé. La transcription inverse est un processus dont la transcriptase inverse, ou rétrotranscriptase, est une enzyme qui permet de convertir l'ARN en ADN. Ainsi l'ADN peut être amplifié ce qui est un élément-clé du processus RT-PCR en temps réel pour la détection des virus. En règle générale, le test par PCR est positif 1 à 2 jours avant le début des symptômes et dans les deux à trois semaines suivantes.

Parmi les avantages de cette méthode c'est qu'elle se caractérise par une détection rapide et simple, une sensibilité et une spécificité élevées. Le problème avec le test RT-PCR en temps réel est le risque d'obtenir des résultats faux négatifs et faux positifs. Ainsi, un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection au COVID19 et ne doit pas être utilisé comme le seul critère pour les décisions de traitement ou de prise en charge des patients. Il semble que la combinaison de RT-PCR en temps réel et des caractéristiques cliniques facilite la gestion de l'épidémie de SARS-CoV-2 (**Tahamtan, 2020**).

### 1.10.2 Test immunologique et sérologie

La production d'IgM débute à partir du 5ème jour suivant l'apparition des symptômes deviendrait détectable chez certains patients à partir du 7ème jour et chez la totalité des patients au cours de la 2ème semaine après l'apparition des symptômes. La production des IgG survient légèrement en décalé par rapport celle des IgM, mais peut également être fréquemment quasi concomitante de cette dernière, les taux d'anticorps semblent plus élevés pour les cas les plus sévères, il a également été rapporté des cas avec des productions d'anticorps plus tardives, au-delà du 15ème jour après l'apparition des symptômes, et jusqu'à 30 jours après l'infection, notamment chez des patients asymptomatiques (**Dalour, 2020**).

D'après l'analyse de l'épitope antigénique du SARS-CoV 1 et du SARS-CoV 2 (**Ahmed et al, 2020**). Les protéines N et S devraient être des cibles potentielles d'antigène avec un grand nombre d'épitopes pour l'induction de la réponse des lymphocytes T et de la réponse des lymphocytes B, ce qui pourrait être utile pour le développement des vaccins et l'induction de réponses immunitaires à long terme (**Hoffmann et al, 2020**). Les antigènes du SARS-CoV-2 peuvent être détectés avant l'apparition des symptômes du COVID-19 (dès l'apparition des particules virales du SARS-CoV-2) avec des résultats de test plus rapides, mais avec moins de sensibilité que les tests PCR pour le virus (**HTAL, 2020**).

### 1.10.3. Imagerie thoracique

#### Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)

La radiographie thoracique est considérée comme un outil à accès facile et approprié dans le diagnostic initial des patients atteints par la Covid-19. Cette méthode permet de suivre l'évolution de la maladie au niveau des poumons (**Ghosh *et al*, 2020 ; Campagnano *et al*, 2021**). La tomodensitométrie (TDM) ou scanographie est l'outil le plus utilisé pour détecter et affirmer l'infection pulmonaire du Covid-19 surtout aux premiers stades. La TDM met en évidence les anomalies thoraciques bilatérales qui touchent les lobes inférieurs du poumon (**Mahsouli *et al*, 2020 ; Campagnano *et al*, 2021**). L'échographie pulmonaire sans rayonnement, un outil simple et économique, joue un rôle dans l'évaluation et le suivi des complications associées à la pneumonie causée par le Covid-19 et en permettant aussi le triage des patients symptomatiques (**Ghosh *et al*, 2020 ; Campagnano *et al*, 2021**).

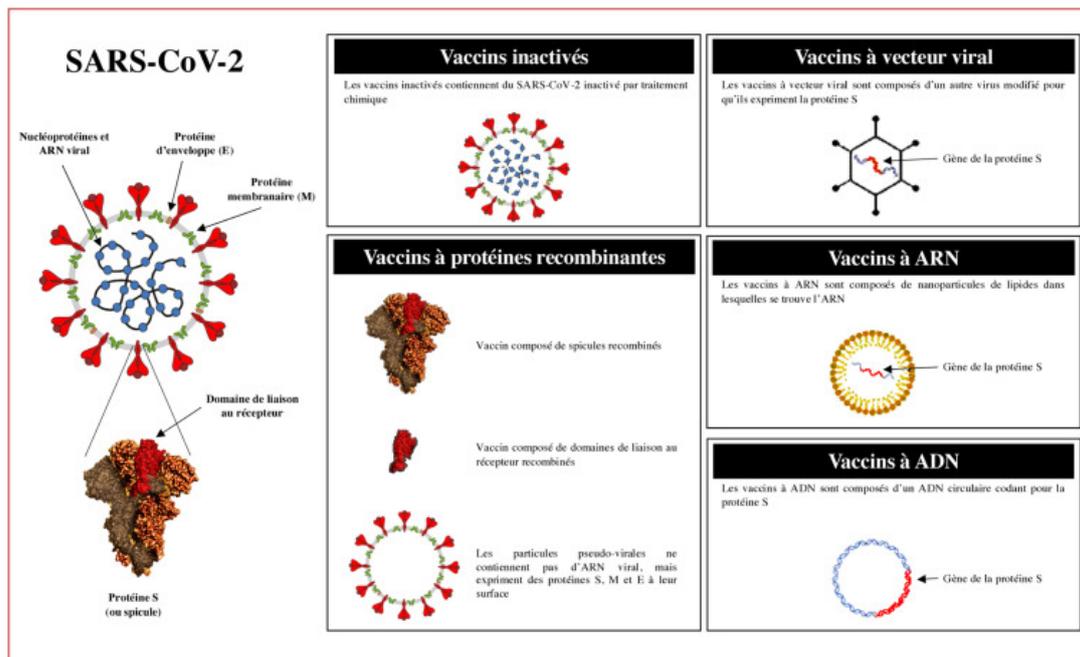
### 1.11. Traitements et vaccination

Le traitement est actuellement uniquement symptomatique. La plupart des personnes qui sont atteintes de COVID-19 peuvent se rétablir à la maison et les formes compliquées de la maladie nécessitent une hospitalisation (**Cascella *et al*. 2020**). Ces traitements sont basés sur des médicaments développés précédemment pour traiter d'autres infections virales (**ECDC, 2020**) à titre d'exemple Remdesivir, Lopinavir–Ritonavir, corticoïdes et des anti-interleukines (**Studemeister *et al*, 2020 ; Wang *et al*, 2020 ; Xu *et al*, 2020**).

Le principe général des vaccins contre la COVID-19 est de permettre au système immunitaire de déclencher une réponse immunitaire spécifique lymphocytaire et humorale contre le SARS-CoV-2. La majorité des vaccins en développement cible la protéine Spike (S) du virus, située à la surface de l'enveloppe du SARS-CoV-2 et qui lui permet de se fixer au récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans les cellules.

Différentes techniques vaccinales, ou plateformes vaccinales, ont été utilisées pour le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2. Les principaux candidats vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 sont de 4 types:

- les vaccins à acides nucléiques : ADN ou ARN ;
- les vaccins viraux entiers : vivants atténués ou inactivés ;
- les vaccins à vecteurs viraux : réplicatifs ou non ;
- les vaccins protéiques : sous-unités protéiques ou pseudo-particules virales



**Figure 12:** Les différentes technologies vaccinales ou plateformes vaccinales dirigées contre le SARS-Cov-2. Adapté d'après(Krammer *et al.* 2020)

- Le 11 décembre 2020, la Food and Drug Administration (FDA) a émis une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) pour le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2). Un lipide formulé par nanoparticules, modifié vaccin nucléosidique à ARNm codant pour la glycoprotéine du spik de perfusion du SRAS-CoV-2. La vaccination avec le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 consiste en 2 doses (30 µg, 0,3 mL chacune) administrées par voie intramusculaire (OLIVER *et al.*, 2020). Selon les données, le vaccin est très efficace (95% de taux de protection sur toutes les données analysées) pour éviter les formes symptomatiques COVID-19 léger à modéré chez les personnes qui n'ont jamais été infectées par SARSCoV-2. L'efficacité apparaît rapidement avec un taux de protection d'environ 50% contre la première injection (Mennechet et Siatka, 2021).
- Un autre Vaccin CHADOX1 nCoV-19 (AZD1222) ou Le vaccin COVID-19 AstraZeneca a été développé à l'Université d'Oxford et consiste en un vecteur de chimpanzé adénoviral CHADOX1 à réplication déficiente, contenant de l'antigène de surface structurale glycoprotéique du gène SARS-CoV-2. Il a un profil d'innocuité acceptable et s'est avéré efficace contre le COVID-19. De plus, ChAdOx1 nCoV-19 est toléré chez les adultes plus âgés et les jeunes adultes et présente une immunogénicité à tous les âges (Addi *et al.*, 2021). Le vaccin CHADOX1 nCoV-19 a obtenu une autorisation d'utilisation d'urgence chez l'adulte par l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé le 5 décembre 2020 (Hung et Pland, 2021). La protection moyenne conférée, selon les essais cliniques, est de 64% (Dalmat, 2021).

- Le vaccin, nommé Sputnik V, a été développé par l'Institut de recherche Gamaleya en épidémiologie et microbiologie, basé à Moscou. Il utilise un vecteur d'adénovirus pour délivrer le gène de la protéine S du SARS-CoV-2, une approche similaire à celle utilisée par l'équipe de développement de vaccins de l'Université d'Oxford et d'AstraZeneca, bien qu'avec différents vecteurs d'adénovirus (**Caddy, 2020**).
- Le vaccin aint le SARS-CoV-2 (cellule Vero) (Sinopharm) est un vaccin inactivé contre qui stimule le système immunitaire de l'organisme sans risque de provoquer une maladie. Une fois les virus inactivés insérés dans le système immunitaire de l'organisme, ils stimulent la production d'anticorps et préparent le corps à répondre à une infection par le SARS-CoV-2 vivant. Ce vaccin est adjuvé (avec de l'hydroxyde d'aluminium), pour stimuler la réponse du système immunitaire. Un vaste essai de phase 3 impliquant de nombreux pays a montré que l'administration de deux doses à un intervalle de 21 jours était efficace à 79 % contre une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 au moins 14 jours après la deuxième dose (**WHO, 2021**).



**Chapitre 2 :**  
**Le microbiote intestinal**

## 2.1. Définition du microbiote intestinal

La flore, ou le microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (**Burcelinet al, 2016**).

Le corps humain renferme plusieurs microbiotes (buccal, vaginal, intestinal, cutané) et la flore intestinale en représente la niche écologique principale. Il est longtemps considéré que 400 espèces composaient le microbiote intestinal, dont 25 à 40 espèces dominantes. À ce jour, près de 60 espèces dominantes chez l'homme ont été noté (**Philippe et al, 2017**). La subsistance de cette flore est assurée par nos résidus alimentaires, nos sécrétions ainsi que par la desquamation des tissus (**Corthier, 2007**). Chaque individu a une flore spécifique qui lui est propre et stable au cours du temps mais il n'est pas le même aux âges extrêmes de la vie (nouveau-né et personnes âgées).

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Il est constitué d'environ  $10^{13}$  à  $10^{14}$  micro-organismes (bactéries, archaea, virus et levures) et considéré aujourd'hui comme un véritable organe métabolique assurant diverses fonctions indispensables à l'hôte, comme la synthèse de vitamines ou la mise en place du système immunitaire (**O'Hara et al, 2006**). Il joue également un rôle majeur dans l'émergence et la dissémination de la résistance aux antibiotiques, et est considéré comme l'épicentre de cette résistance (**Carlet et al, 2012**).

## 2.2. Méthodes d'étude du microbiote intestinal

### 2.2.1. La mise en culture

Parmi les techniques classiquement utilisées à ce jour afin de caractériser l'ensemble du microbiote intestinal, on distingue la mise en culture. Un échantillon du contenu colique ou fèces est utilisé et analysé (**Ducluzeau, 1998**). Il est tout d'abord mis en suspension, puis placé dans des milieux de cultures plus ou moins riches, plus ou moins sélectifs (Figure 13) (**Hindré, 2012**).

Cependant, les scientifiques se sont heurtés à un problème : la plupart des bactéries restent malheureusement difficilement cultivables ; on estime que 80 % du microbiote ne peuvent être exploités en laboratoire (**Eckburg, 2005**). L'étude de la flore intestinale est en effet extrêmement délicate. Dès le recueil, l'échantillon doit être analysé dans les plus brefs délais (2-3 heures). Et une fois que la dilution et la mise en culture de ce dernier sont effectuées, il faut absolument s'assurer du maintien de l'anaérobiose compte tenu de la sensibilité des bactéries au contact de l'oxygène de l'air. Le système le plus performant à l'heure actuelle est la chambre constituée de dioxyde de carbone,

d'azote et d'hydrogène dans laquelle il ne doit pas subsister plus de 5 ppm d'oxygène (**Ducluzeau, 1998**).

### 2.2.2. Biologiemoléculaire

Face aux résultats beaucoup trop lacunaires, les microbiologistes se sont détournés de la culture au profit des études moléculaires ; méthodes intervenant traditionnellement en écologie dans la caractérisation des communautés aquatiques, telluriques (**Sekirovet al, 2010**).

Ainsi, la biologie moléculaire basée sur l'analyse des ADN et ARN16S ribosomiques, a permis d'avoir une approche beaucoup plus précise des bactéries intestinales.

L'étude du génome bactérien a contribué à l'élaboration d'une taxonomie reflétant les liens de parenté entre bactéries (**Rampal et al, 2000**). En effet le gène codant l'ARN 16S ribosomique inclut internes très conservées faisant ressortir les grands groupes phylogénétiques mais également des séquences hypervariables d'où l'existence d'espèces, souches bactériennes. De plus, il est d'une taille suffisamment courte pour être analysé rapidement (**Sekirovet al, 2010**)

Les méthodes de séquençage, d'empreintes, l'hybridation *in-situ* couplée à la cytométrie de flux et la PCR quantitative constituent les principales techniques d'exploration de l'ARNr 16S (**Sekirov et al. 2010**)

#### A. Les méthodes de séquençage

- **Le séquençage complet (Méthode de Sanger)**

La méthode de Sanger est une méthode enzymatique, qui consiste à séquencer la chaîne nucléotidique de l'ADN synthétisé (clone d'ADN) en différents points. Elle fait intervenir au sein du milieu réactionnel des didésoxyribonucléotides (ddNTP) marqués : en effet, la synthèse du brin d'ADN cesse à partir du moment où un ddNTP se présente à l'ADN polymérase ; aucun nucléotide ne pourra être incorporé par la suite. Les différents fragments obtenus sont ensuite séparés par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (**Mackiewicz, 2003**). Par la suite, les séquences d'ARN16S sont comparées, regroupées dans ce que l'on appelle des Unités Taxonomiques Opérationnelles (OTU) en fonction des similitudes observées (**Sekirovet al, 2010**).

- **Le pyroséquençage**

Contrairement à la méthode de Sanger, les nucléotides sont ici incorporés l'un après l'autre dans le milieu réactionnel et seront détectés par luminescence. Les signaux lumineux obtenus seront représentés par des pics de taille variable sur le pyrogramme en fonction de l'intensité de ces derniers. Les séquences sont alors définies par la hauteur des pics observés (**Lamorilet al, 2008**). Le pyroséquençage est qualifié de technologie à haut débit, ce qui lui confère un avantage indéniable par

rapport à la méthode de Sanger : en effet, grâce à cette technique des millions de bases peuvent être séquencées en quelques heures et ceci avec une grande précision (>90%) (Sekirovet *al*, 2010).

- **Les méthodes d'empreintes**

Ces méthodes font intervenir en premier lieu la PCR (Polymerase Chain Reaction) afin d'amplifier le gène codant l'ARNr 16S. Les fragments issus de cette amplification sont alors séparés par électrophorèse sur gel dénaturant. Le gradient de dénaturation au sein du gel peut être thermique dans le cas de la TGGE (Température Gradient Gel Electrophoresis) ou chimique (urée et formamide) pour la DGGE (Denaturant Gradient Gel Electrophoresis). Les séquences vont en fonction de leur composition en base G+C migrer sur le gel d'acrylamide.

La diversité bactérienne est donc établie en fonction des bandes distinctes observées sur le gel et la pléthore en bandes est un indicateur de l'hétérogénéité bactérienne (Andriamahery, 2010 ; Sekirovet *al*, 2010).

- **La PCR quantitative (qPCR)**

La PCR quantitative est l'une des techniques les plus exploitées pour la la détection des molécules d'ADN, ARN. Elle comprend un certain nombre d'étapes dont une de dénaturation de l'ADN, d'hybridation d'amorces spécifiques de la séquence à amplifier ciblant ainsi certains groupes bactériens, et une autre d'élongation par une ADN polymérase. Comme pour la méthode Fish, des sondes fluorescentes sont également employées pour la détection, et la quantification de séquences cible (Coconnier *et al*, 1992 ; Poitras *et al*, 2002).

- **Le méta-génomique du microbiote intestinal**

Afin d'appréhender avec plus de précision la relation microbiote-individu, un nouveau répertoire d'outils d'analyse a été élaboré : le métagénomique. Cette méthode constitue une approche globale dans le sens où elle offre des informations sur le génome « collectif » du microbiote sans passer par l'examen méticuleux d'une bactérie à l'autre ; et ceci dans un seul et unique but : identifier les contributions fonctionnelles et le rôle biologique de cette communauté complexe en santé humaine (Sekirovet *al*, 2010)

La métagénomique ne comprend aucune étape préalable de mise en culture, ni de différenciation d'espèces, et consiste à séquencer la totalité de l'échantillon prélevé. L'objectif n'est pas d'établir une liste précise des métagénomes révélés au sein de l'échantillon mais d'avoir un aperçu de l'activité de l'écosystème à un moment donné.

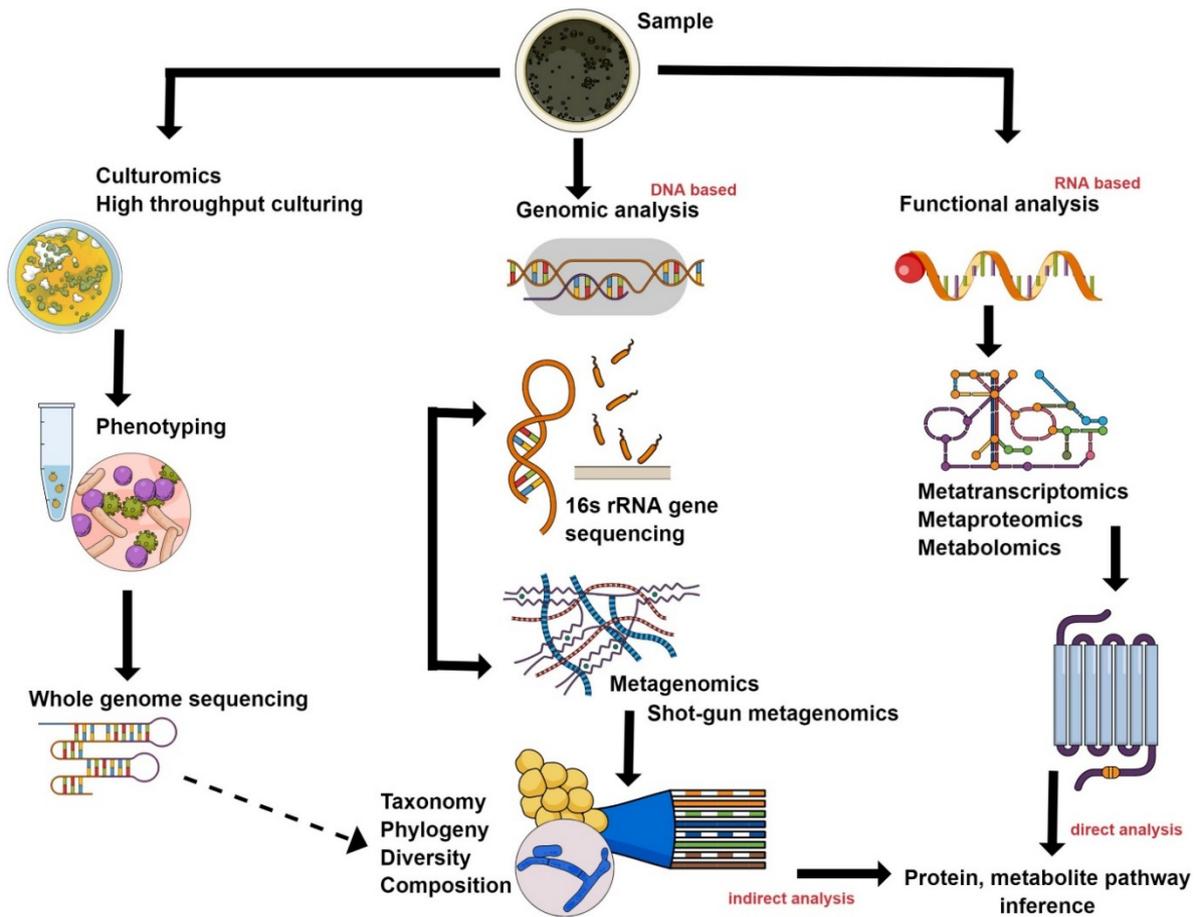


Figure 13: Diverses méthodes d'identification et d'étude du microbiote intestinal (Philips *et al*, 2020).

## 2.3. Composition du microbiote intestinal

### 2.3.1 Microbiote endogène résident

Le microbiote « normal », dit endogène résident ou autochtone, comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes dans l'écosystème digestif de façon permanente. Ces espèces ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement car elles sont parfaitement adaptées aux conditions du milieu (Collignon et Butel, 2004).

### 2.3.2. Microbiote dominant

Généralement, les bactéries dominantes sont celles qui représentent au moins 1 % des bactéries totales, soit des niveaux de population atteignant au moins  $10^8$  UFC par gramme de fèces (Bocle et Thomann, 2005). Ce sont ces bactéries qui contribuent le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème digestif. La diversité d'espèces du cortège microbien intestinal dominant est propre à chaque individu, le nombre d'espèces communes à plusieurs individus étant très restreint (voire nul). De plus, la composition du microbiote fécal dominant apparaît très stable au cours du temps

pour un individu donné sur des échelles de temps allant de quelques jours à plusieurs années (**Boele et Thomann, 2005**).

Il semble que le microbiote intestinal dominant puisse conduire à la détermination d'une empreinte fécale spécifique de l'individu et l'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus. Certains de ces taxa sont connus depuis bien longtemps via les méthodes classiques de culture, mais la plupart n'ont été mis en évidence que récemment grâce aux approches moléculaires (**Corthier, 2007**). Actuellement, trois phyla bactériens rassemblent la majorité des bactéries fécales dominantes (**Rigottier-Gois, 2003;Corthier, 2007**). Malgré des caractéristiques très conservées en termes de composition au niveau des phyla et grands groupes phylogénétiques, la présence de nombreuses espèces spécifiques laisse penser qu'il existe, au plan fonctionnel, une interchangeabilité entre espèces et que les niveaux de résolution différents fournissent des informations totalement complémentaires (**Leclerc, 2007**).

- le phylum des *Firmicutes* est toujours fortement représenté et comprend deux groupes:
  - le groupe dit « *Eubacterium* rectale - *Clostridium*coccoides », le plus important (**14 à 31%**) des bactéries totales en moyenne suivant les études), est composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Butyrivibrio* ;
  - le groupe « *Clostridium leptum* », avec notamment les espèces *Faecalibacteriumprausnitzii*, *Ruminococcusalbus* et *R. flavefaciens*, est aussi très souvent dans la dominance (**16 à 22%**) ;
- le phylum des *Bacteroidetes*, toujours présent (9 à 42 %), inclut des bactéries des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas* ;
- le phylum des *Actinobacteria*, avec les bifidobactéries (0,7 à 10 %) et les bactéries du groupe *Collinsella-Atopobium* (0,3 à 3,7 %) est moins systématiquement détecté en dominance.

### 2.3.3. Microbiotesous-dominant

La population bactérienne du microbiotesous-dominant est présente à des taux compris entre  $10^6$  et  $10^8$  UFC par gramme de contenu colique. Ces bactéries sont aéro-anaérobies facultatives et appartiennent notamment à différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichiacoli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus*(**Collignon, 2004**). Le microbiotesous-dominant est beaucoup moins stable au plan qualitatif et sujet à un relais constant d'espèces. De plus, de légères fluctuations de l'alimentation ou de la physiologie de l'hôte peuvent conduire à des niveaux dominants (**Hagiage, 1994**).

### 2.3.4 Microbiote de transit

Appelé également allochtone ou de passage, correspond aux espèces bactériennes qui, sauf lors de circonstances pathologiques, traversent le tube digestif sans pouvoir le coloniser (Collignon, 2004). Il est représenté par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*. Les bactéries de ce microbiote polymorphe sont présentes à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC par gramme de fèces et proviennent surtout de l'alimentation (Collignon, 2004). Certains de ces microorganismes sont potentiellement pathogènes mais généralement ils sont réprimés par le microbiote dominant et n'expriment donc pas leur toxicité (Fonty 2007).

### 2.3.5 Autres

#### A. Les Archées

Les Archées ont été découvertes vers la fin des années 70 dans des environnements extrêmes. Elles sont assez similaires en taille et en forme aux bactéries et elles appartiennent aux procaryotes. Cependant, elles possèdent des propriétés métaboliques et génétiques proches des eucaryotes. On peut citer les espèces de *Methanobrevibacter*. Ces procaryotes sont capables de produire du méthane dans des conditions d'anaérobiose. Cette production est importante pour prévenir l'accumulation d'acides et de produits de fin de réaction dans l'intestin.

#### B. Les virus

Après la communauté bactérienne, les virus sont considérés comme l'espèce la plus abondante au niveau intestinal. Pour l'instant, peu d'études ont été réalisées mais on retrouve la présence majoritaire de phages et de prophages. On estime le nombre de phages à  $10^{12}$  à  $10^{13}$  particules par microbiote qui sont répartis dans environ une centaine d'espèces dont le taxon prédominant appartient à la famille des Podoviridés (Salonen et al, 2014).

#### C. Les eucaryotes

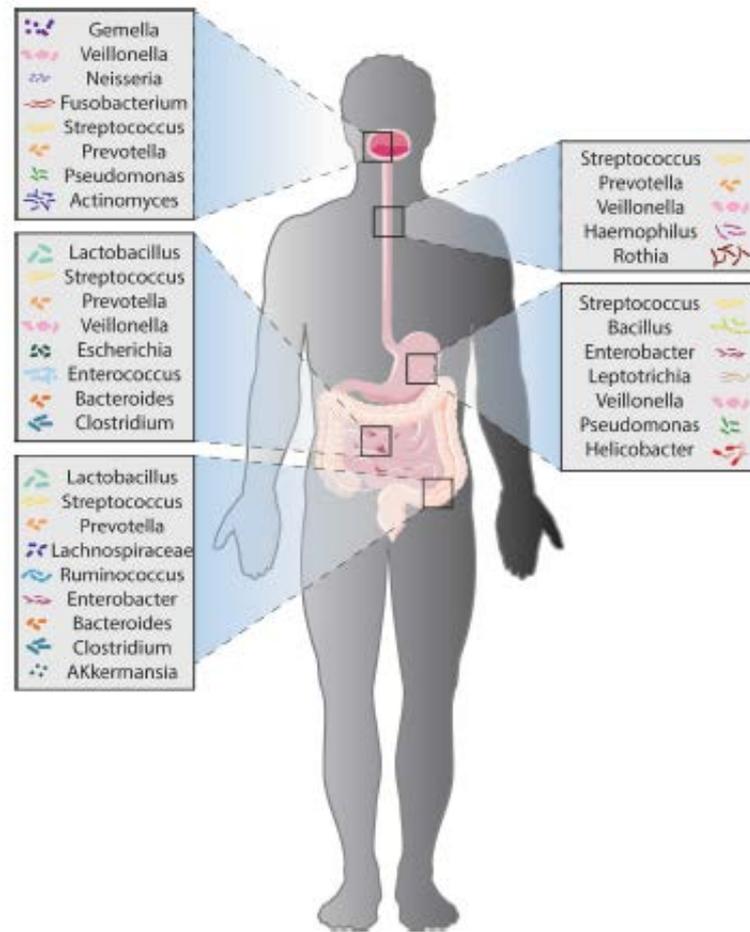
L'étude complète du composant eucaryote dans le microbiote intestinal n'en est qu'à son début, loin derrière l'étude des bactéries. Les premières études ont été réalisées sur les parasites présentant une pathogénicité certaine (*Entamoebahistolytica*, *Giardaintestinalis*). Chez l'adulte sain, ils représentent environ 0,5% de la flore microbienne intestinale, les champignons ainsi que le genre *Blastocystis* sont les eucaryotes dominants (Salonen et al, 2014).

## 2.4 Répartition des bactéries tout au long du tube digestif

L'exploration de l'ensemble du tube digestif montre qu'il existe des populations bactériennes très hétérogènes d'un compartiment gastro-intestinal à l'autre. En fait, chacun d'eux offre des

conditions physiques et chimiques très différentes qui sont propices au développement de bactéries spécifiques. Par conséquent, le microbiote n'est pas un, mais plusieurs écosystèmes microbiens qui se succèdent dans tout le tube digestif (**Figure 14**):

- L'estomac : Se caractérise par sa forte acidité (pH = 1-2) mais aussi par la présence d'oxygène apportée lors de la déglutition. Ainsi face à cette constatation, ce dernier n'offre que très peu de conditions favorables au développement bactérien. Seules les bactéries acidotolérantes telles que les *Streptococcus* ou les *Lactobacillus* résident, persistent à ce niveau du tube digestif
- L'intestin grêle : Le petit intestin abrite très peu de bactéries, si ce n'est des microorganismes anaérobies facultatifs. Les facteurs à l'origine de cette déficience sont nombreux ; les sécrétions digestives (sels biliaires, sécrétions pancréatiques ...) et plus particulièrement le péristaltisme constituent les principaux acteurs de cet effet antibactérien. On y trouve donc des *Streptococcus*, des *Lactobacillus*, des *Enterobacteries* (anaérobies facultatives) mais aussi des *Bacteroides* et Clostridies (anaérobies strictes).
- Le côlon : Dans ce dernier compartiment, la diversité bactérienne atteint son maximum 'une recrudescence des bactéries d'un facteur 100'. L'absence d'oxygène, ainsi qu'un transit plus lent favorise la pullulation microbienne. Ainsi, le microbiote intestinal devient à ce niveau d'une extrême complexité. Une flore anaérobie stricte représentée par *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* prédomine dans ce gros intestin, et ceci est d'autant plus marqué que l'on se rapproche du côlon distal. Les bactéries anaérobies facultatives (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, ...) sont quant à elles beaucoup moins représentatives du compartiment colique (environ 25% de la flore dominante). (**Ducluzeau, 1998 ; Tahar, 2005 ; Marteau, 2013**).
- Associées à cette disparité tout le long du tube digestif, on retrouve également des fluctuations transversales entre la lumière et la muqueuse digestive. En effet, les bactéries peuvent se présenter sous différentes formes : fixées ou non au bol alimentaire, liées à la muqueuse intestinale ou encore organisées en biofilm.



**Figure 14:** Variation de la composition du microbiome humain dans le tractus gastro-intestinal (Ruanet *et al*, 2020).

## 2.5. Mise en place et évolution du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte

### 2.5.1. La naissance

La colonisation débute à la naissance, dès la rupture des membranes fœtales, lorsque le nouveau-né passe d'un environnement stérile *in-utero*, à un univers bactérien riche et varié. La colonisation s'effectue progressivement, dépendant de plusieurs facteurs

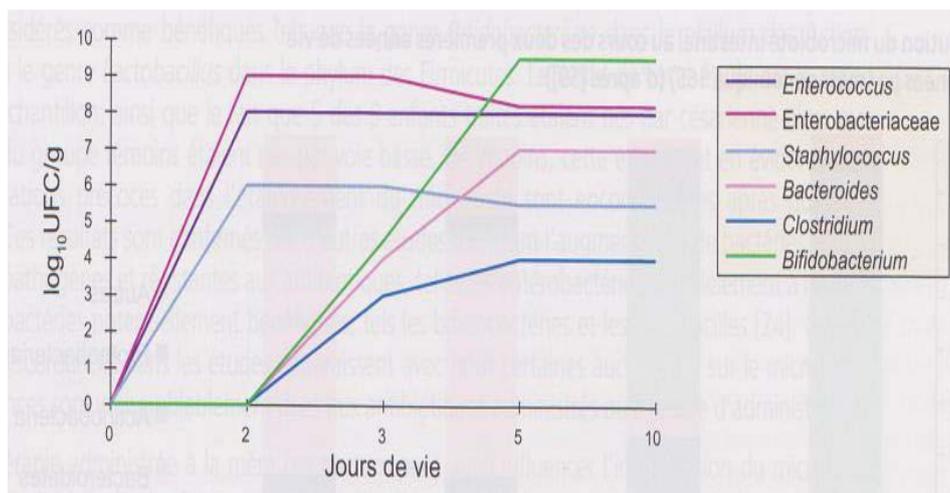
#### A. Mode d'accouchement

Un accouchement par voie basse expose l'enfant aux bactéries issues des flores fécale, vaginale et cutanée. Les bactéries anaérobies facultatives des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* vont s'implanter dans un premier temps, tandis que les bactéries anaérobies strictes s'implantent plus tardivement. Les *Bifidobacterium* colonisent la muqueuse intestinale à 1 mois, et les bactéries du genre *Bacteroides* à 6 mois (Doré *et al*, 2010).

Lorsque le nouveau-né est extrait par césarienne, il n'entre pas directement en contact avec les populations microbiennes vaginales et fécales maternelles, d'où une acquisition retardée des groupes

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

bactériens précédemment cités. L'enfant rencontre tout d'abord les bactéries de l'environnement tels que les micro-organismes aéro et manu portés par le personnel soignant et l'entourage : *Staphylococcus* à coagulase négative (*Staphylococcus epidermidis*, *haemolyticus*, ou *hominis*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. La colonisation par *Clostridium difficile* est également amplifiée (Figure 15) (Collignon *et al*, 2004).



**Figure 15:** Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité (Philippe *et al*, 2017).

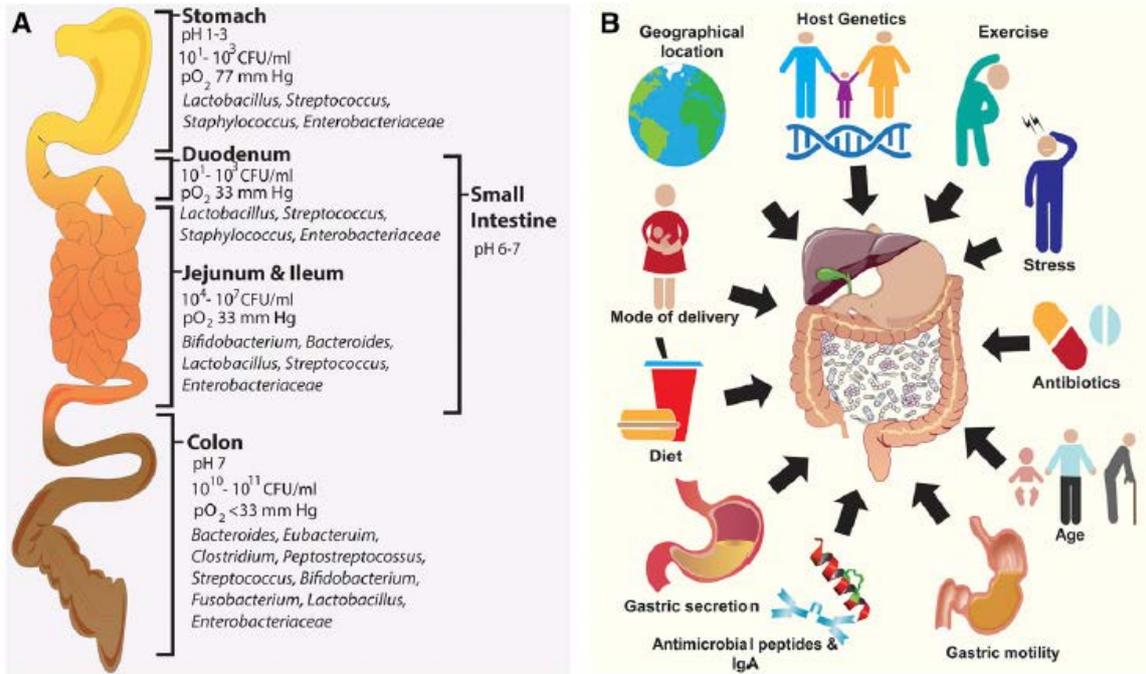
### B. Terme de naissance

Chez l'enfant né prématurément, on observe un retard de la colonisation intestinale et un nombre d'espèces réduit. Ce retard est d'autant plus important que l'âge gestationnel est faible. Dans de nombreux cas, le prématuré est extrait par césarienne, puis séparé de sa mère pour être placé en environnement hospitalier aseptisé, en unité de néonatalogie. Le contact avec les différentes flores maternelles et environnementales est de fait retardé. De plus, des traitements antibiotiques à large spectre lui sont fréquemment administrés et limitent le développement de la flore digestive (Collignon *et al*, 2004). En effet, chez le prématuré les bifidobactéries sont moins nombreuses et les entérobactéries sont plus largement représentées que chez le nouveau-né à terme (Figure 16) (Rodriguez *et al*, 2015).

### C. L'environnement

Dans les pays industrialisés, la plupart des naissances ont lieu en milieu hospitalier. Les conditions d'hygiène y sont bien définies, dans le but de limiter les infections maternelles ou néonatales. En contrepartie, la colonisation intestinale par des bactéries telles que *E. coli* ou les entérocoques est plus tardive, supplantée par une colonisation transitoire de microorganismes

cutanés de type *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Corynebacterium*. Des conditions d'hygiène pauvres sont au contraire associées à une primo-colonisation plus intense par les micro-organismes fécaux, dont les entérobactéries et les entérocoques (Collignon et al. 2004).



**Figure 16:** La localisation et l'organisation spatiale du microbiote intestinal (A) et les facteurs affectant la composition et la fonction de la niche du gros intestin (B) (Clarke et al, 2019).

### 2.5.2 Le nourrisson

#### A. Le mode d'allaitement

En effet, bien que le lait maternel fût longtemps considéré comme stérile, nous savons aujourd'hui qu'il participe activement à l'élaboration de la flore microbienne post-natale grâce à son profil dynamique de nutriments et de composants bioactifs. Il se compose d'une part d'oligosaccharides qui agissent comme prébiotiques, et d'autre part d'un ensemble de bactéries formant une niche écologique qui lui est propre. Celle-ci comprend les *Lactobacillus* spp. et les *Bifidobacterium* spp., qui seraient issues de l'intestin maternel, par le biais d'un cycle entéro-mammaire (Ted et al. 2016).

Lors d'un allaitement artificiel, faisant appel aux formules destinées à l'alimentation des nourrissons, le microbiote est d'emblée plus diversifié, avec une prédominance de *Lactobacillus*. Les différences tendent cependant à s'estomper, car les formules infantiles sont actuellement enrichies en oligosaccharides bifidogènes de type fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS) (Vandenplaset al, 2008).

### B. La diversification alimentaire

Après l'âge de six mois, l'OMS recommande que l'allaitement maternel soit complété par une alimentation adaptée à l'âge du nourrisson, semi-solide puis solide, dans le but de couvrir l'ensemble de ses besoins nutritionnels (Arrieta *et al*, 2014). Les molécules alimentaires qui arrivent progressivement dans le côlon induisent des changements dans les populations bactériennes initialement installées. En effet, une sélection s'opère en faveur des souches capables de les métaboliser. C'est ainsi que les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* diminuent tout au long du sevrage, au même titre que les diverses entérobactéries, laissant une place plus importante aux espèces de *Bacteroides* et à certains représentants des genres *Clostridium* et *Ruminococcus* (Arrieta *et al*, 2014).

#### i. La localisation géographique et le mode de vie

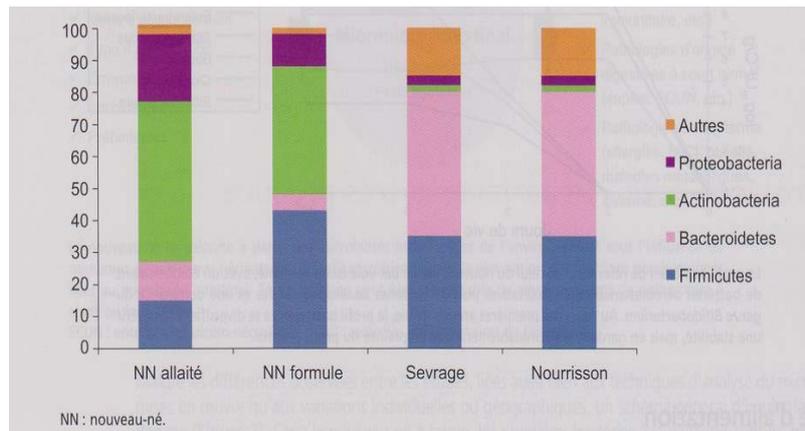
L'alimentation et le mode de vie sont étroitement liés à l'emplacement géographique. Les régimes alimentaires adoptés par les familles diffèrent d'un pays à l'autre, en fonction des coutumes, des croyances et de la disponibilité des ressources. Les habitudes d'hygiène varient également entre les différents groupes de population. Des variations sont également observables sur un même continent. D'après des études, les bifidobactéries sont largement représentées dans la population pédiatrique d'Europe du Nord, tandis qu'au Sud, le microbiote est plus précocement diversifié, avec une abondance particulière de *Bacteroides* (Fallani *et al*, 2010).

#### ii. L'antibiothérapie

L'antibiothérapie administrée à la mère *per-partum* peut aussi influencer l'implantation de la flore du nouveau-né. Notamment lors de l'antibioprophylaxie *per-partum* de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B (Campeotto *et al*, 2007).

#### iii. La génétique

D'après l'étude de Stewart, les jumeaux monozygotes en bas âge possèdent des microbiotes intestinaux de composition plus proche que des jumeaux dizygotes du même âge, ou que d'autres frères et sœurs non jumeaux (Stewart, 2005). Lorsque les jumeaux grandissent, cette différence observée entre monozygotes et dizygotes tend à s'estomper. Il reste cependant vrai que les individus de la même famille présentent des microbiotes intestinaux plus proches que des individus non parents (Turnbaugh *et al*, 2009). Il est donc difficile de savoir si la composition du microbiote est génétiquement orientée, ou si seuls les facteurs environnementaux ont joué un rôle (Figure 17).

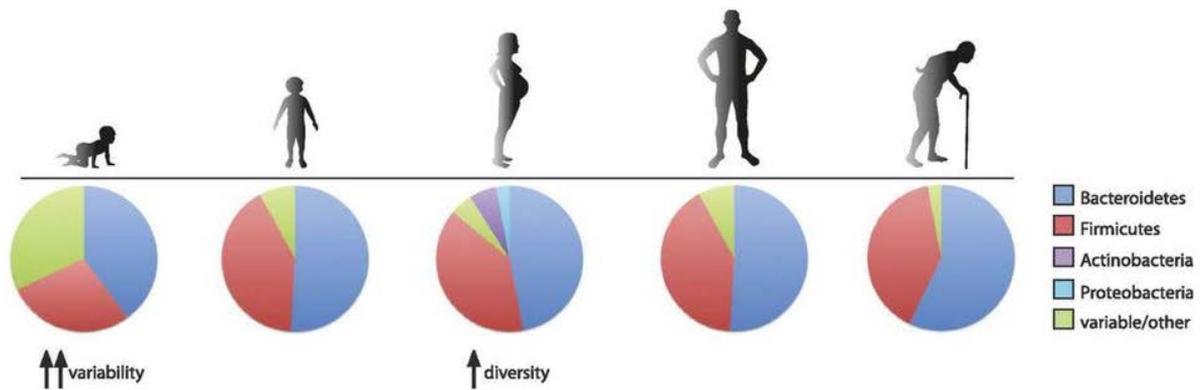


**Figure 17:**Évolution du microbiote intestinal au cours des deux premières années de vie (**Philippe et al, 2017**).

### 2.5.3. L'adulte

L'enfant dès trois ans acquiert un microbiote intestinal stable (**Jaglin, 2013**). Il continuera d'évoluer au cours de la vie sous l'influence de facteurs physiologiques et pathologiques. Plusieurs études ont démontré la variabilité du microbiote intestinal au fil du temps, notamment durant les périodes de changements hormonaux importants (**Yurkovetskiy et al, 2013**). Pendant la puberté, l'évolution du microbiote semble dépendante du taux d'androgènes, car en effet, la castration des mâles montre une stabilité de la flore intestinale semblable à celle des femelles. Au cours de la grossesse, principalement au troisième trimestre, on peut observer une diminution de la proportion de *Firmicutes* et une augmentation de bactéries issues de phyla minoritaires, *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (**Koren et al, 2012**). A la ménopause, l'influence oestrogénique implique une modulation des proportions des *Clostridia* et des *Ruminococcaceae* (**Flores et al, 2012**).

Chez la personne âgée, de nombreux facteurs modulent la flore intestinale: les changements physiologiques liés à l'âge, la malnutrition, la polymédication avec l'utilisation d'antibiotiques, les hospitalisations. Le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* diminue, avec une augmentation de *Bacteroides* et une diminution de bifidobactéries dans les fèces (**Claesson et al, 2012**). Ces perturbations entraînent des modifications fonctionnelles du microbiote, pouvant amener à l'accumulation de produits génotoxiques comme les phénols ou le sulfure d'hydrogène, qui sont des facteurs de risque de cancer du côlon.



**Figure 18:** Évolution de la flore fécale au cours de la vie humaine (Goulet, 2009).

#### 2.5.4 Les fonctions du microbiote intestinal

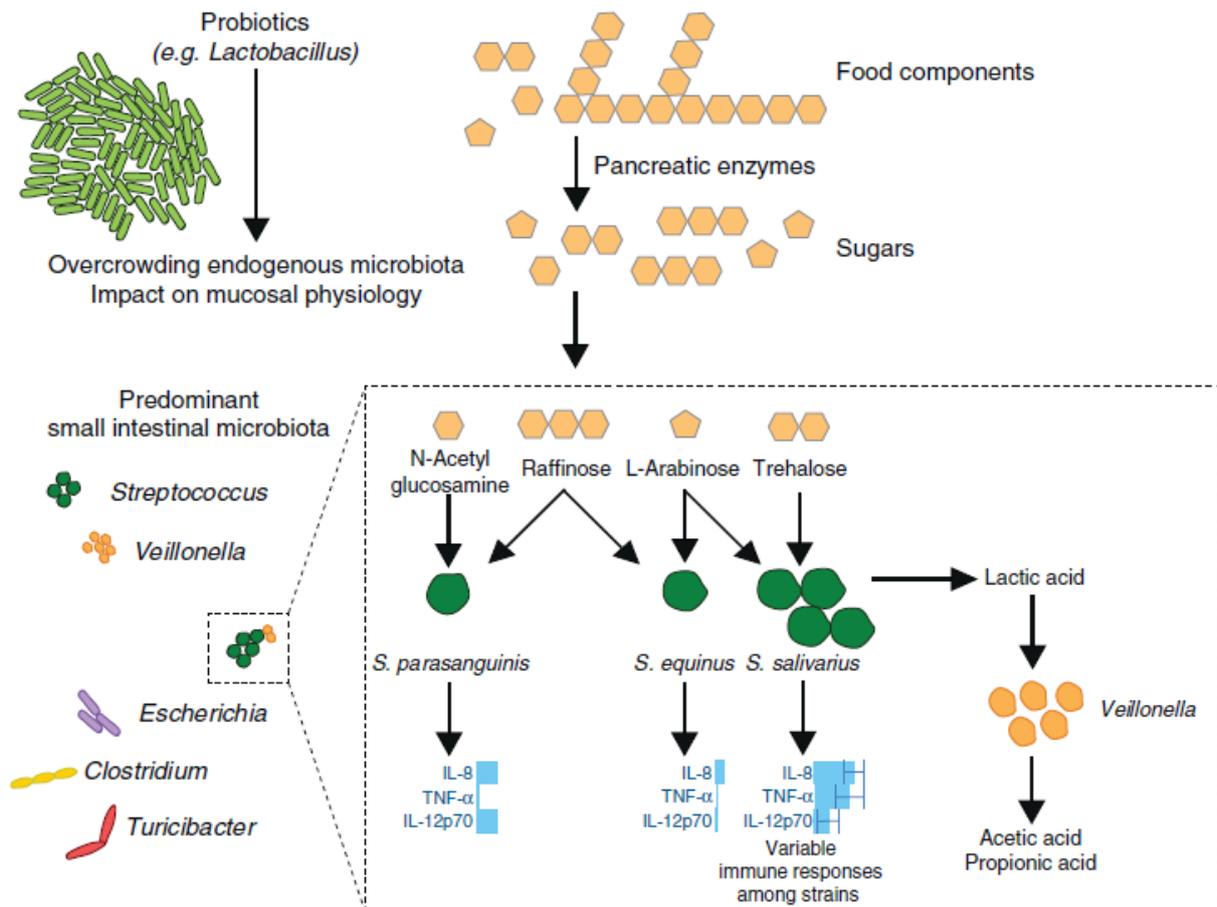
Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. Parmi les grandes fonctions du microbiote, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, le rôle de barrière à la colonisation par les micro-organismes pathogènes, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal et les interactions avec les cellules épithéliales ont des rôles essentiels pour le maintien de la santé de l'hôte (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007). Les interrelations entre ces différents constituants assurent l'homéostasie de l'écosystème microbien digestif. Toute rupture de l'équilibre entre ces constituants est susceptible de perturber le fonctionnement de l'écosystème et d'être à l'origine de pathologies digestives (fonctionnelles, inflammatoires, infectieuses...) (Gérard et Bernalier-Donadille, 2007).

#### 2.6. Effet barrière et fonctions immunitaires

Il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales. Par ailleurs, le microbiote produit des bactériocines et il est capable de stimuler la production de peptides antimicrobiens 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 diminue l'invasion par des bactéries pathogènes (Macpherson et Harris, 2004). Outre ses propriétés de barrière, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire (Landman et Quevrain, 2016).

2.7. Fonctions métaboliques

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique (glucidesn protéines et lipides), d'une part qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidases, peptidase etc.), permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte (Figure 19) (Pryde et al, 2002; Landman et Quevrain, 2016).



**Figure 19:** Modèle du petit écosystème intestinal. Les streptocoques intestinaux sont impliqués dans le métabolisme des glucides (simples) d'origine alimentaire et d'autres populations induisent des réponses immunitaires différentes (El Aidy et al. 2015).





**Chapitre 3 :**  
**SARS –CoV-2 et**  
**micro biote intestinale**

### 3.1. Symptomatologie et manifestation clinique :

La durée d'incubation du COVID-19 est estimée à 14 jours après le contact, avec une période d'incubation de 4 à 5 jours. Les patients présentent un large éventail de symptômes cliniques, y compris des maladies asymptomatiques, légères et sévères qui évoluent rapidement et fulminante (**Russo et al , 2022**).

Les symptômes généraux de la COVID-19 sont assez similaires à ceux d'autres infections respiratoires aiguës telles que la grippe saisonnière. Les quatre principaux symptômes sont la fatigue, la fièvre, la toux et les difficultés à respirer. D'autres symptômes sont parfois décrits : courbatures ou mal de dos ; mal de gorge, écoulement nasal ; la perte soudaine et temporaire de l'odorat (anosmie) et du goût (agueusie) ; Les lésions du poumon (observés par scanner) (<https://www.vidal>).

- **Plus que des Symptômes digestifs**

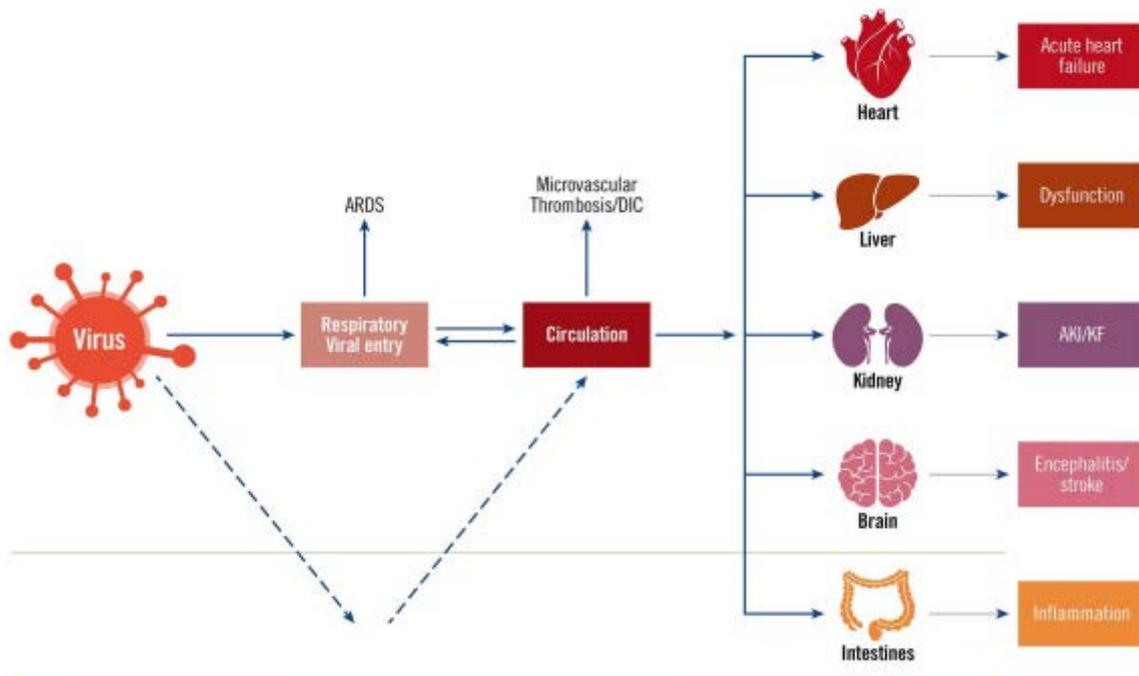
Le tube digestif a sans doute un rôle important dans les symptômes prolongés de la Covid-19.

Environ 20 % des patients rapportent des symptômes digestifs lors de la phase prolongée de COVID (**zhao et al , 2022**) Ces troubles peuvent être :

- ✚ Une diarrhée chronique, c'est le symptôme le plus fréquent (environ 6 à 10 % des patients).
- ✚ Des symptômes de reflux gastro-œsophagiens (pyrosis, régurgitations).
- ✚ Une dyspepsie douloureuse associant douleurs épigastriques rythmées par l'alimentation, satiété précoce, lenteur à la digestion, plénitude épigastrique. Moins souvent des nausées et des vomissements.
- ✚ Des douleurs abdominales isolées, parfois rythmées par l'alimentation, le plus souvent diffuses. (**zhao et al, 2022**).

#### **Aussi d'autres Symptômes secondaires, d'évolution péjorative, liés à la COVID-19 :**

- ✚ Pneumonie
- ✚ Détresse respiratoire
- ✚ Défaillances cardiaque et rénale
- ✚ Cas particuliers du lithium et de la clozapine (<https://www.vidal>)



**Figure 20.** Entrée virale, dissémination et dommages à divers organes. Virus du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère initialement infecte système respiratoire. S'il n'est pas contrôlé, il pourrait pénétrer dans le système circulatoire et infecter par la suite divers organes tels que le cœur, le foie, les reins, cerveau et intestins. Le virus peut également pénétrer initialement dans le système digestif et se propager à d'autres organes. Les dommages à ces principaux organes peuvent entraîner des conséquences graves telles qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une thrombose microvasculaire, une coagulation intravasculaire, insuffisance cardiaque aiguë, dysfonctionnement hépatique, lésion rénale aiguë/insuffisance rénale, encéphalite/accident vasculaire cérébral et troubles intestinaux inflammation. (Chene *et al*, 2020).

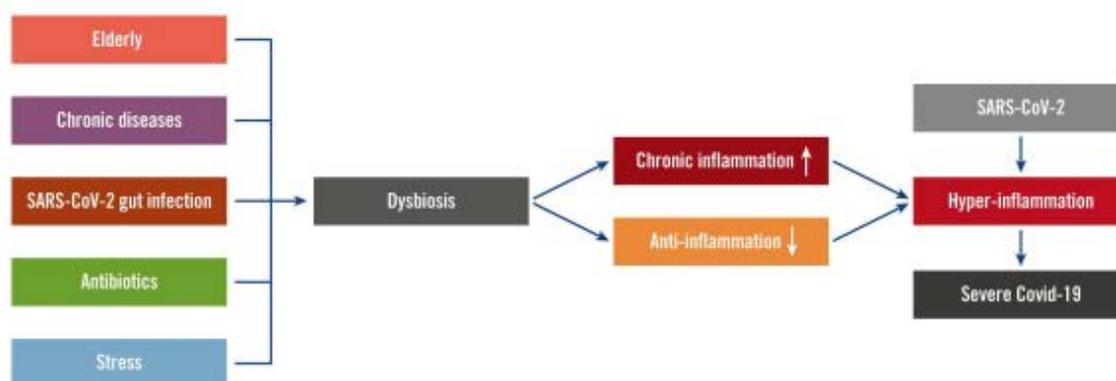
## 3.2. Altération (dysbiose) dans la flore intestinale

### 3.2.1. La dysbiose intestinale

Une enquête en 2022 a démontré que plus de 1000 espèces microbiennes différentes vivent dans l'intestin humain avec un nombre de populations de plus en plus important, à savoir 1014. Il existe des microbes utiles et nuisibles : bactéries, champignons et virus. Les espèces microbiennes utiles et nuisibles entretiennent un dialogue étroit et créent un équilibre homéostatique entre les microbes colonisés et l'hôte gastro-intestinal et le tractus gastro-intestinal de l'hôte (Turnbaugh *et al*, 2007). L'équilibre homéostatique sain de l'écologie microbienne limite la croissance des microbes potentiellement pathogènes. Par conséquent, l'intestin humain est un réservoir de microbes

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

bénéfiques et maintient une interaction hôte-microbe saine. Des études ont démontré que la santé de l'hôte est en corrélation positive avec l'équilibre homéostatique de la microflore intestinale.(**DC sauvage ,1997**)On parle de dysbiose intestinale lorsque le microbiote intestinal ne parvient pas à rétablir l'équilibre homéostatique des espèces microbiennes colonisées. Plusieurs facteurs de risque tels que l'infection, l'alimentation, le mode de vie quotidien, l'âge, le sexe et les facteurs environnementaux, déclenchent la rupture de l'équilibre homéostatique de l'écologie microbienne intestinale(**Choet al,2012**)En conséquence, l'environnement intestinal permet aux microbes nuisibles/potentiellement pathogènes de se développer et de se coloniser. L'écologie microbienne altérée entraîne une interférence négative avec l'hôte et déclenche plusieurs maladies. L'intestin microbien intestinal reste un état hautement dynamique chez l'homme, et tout changement entraîne une altération de la composition fonctionnelle, des activités métaboliques et la distribution locale (**Torrazza et al ,2013**)La dysbiose intestinale se traduit la perte d'espèces microbiennes bénéfiques, la biodiversité microbienne globale et la croissance excessive de microbes nuisibles. Les études ont également montré que la dysbiose intestinale affecte l'immunologie intestinale et offre à divers microbes la possibilité de se développer.et de déclencher une réponse immunitaire(**figure 21** ).



**Figure 21.** Dysbiose intestinale dans la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19). Divers facteurs de risque de Covid19 dont les personnes âgées, les maladies chroniques,L'infection intestinale par le coronavirus 2 (SRAS CoV 2) du syndrome respiratoire aigu sévère, l'utilisation d'antibiotiques et le stress peuvent provoquer une dysbiose intestinale. Dysbiose contribue à l'hyper inflammation en augmentant l'inflammation chronique intestinale et systémique et en diminuant les mécanismes anti-inflammatoires.Ceux-ci facilitent la forme d'hyperinflammation après une infection par le SRASCoV2, entraînant un Covid19 sévère(**chene et al,2020** ).

### 3.2.2. COVID 19 et dysbiose intestinale

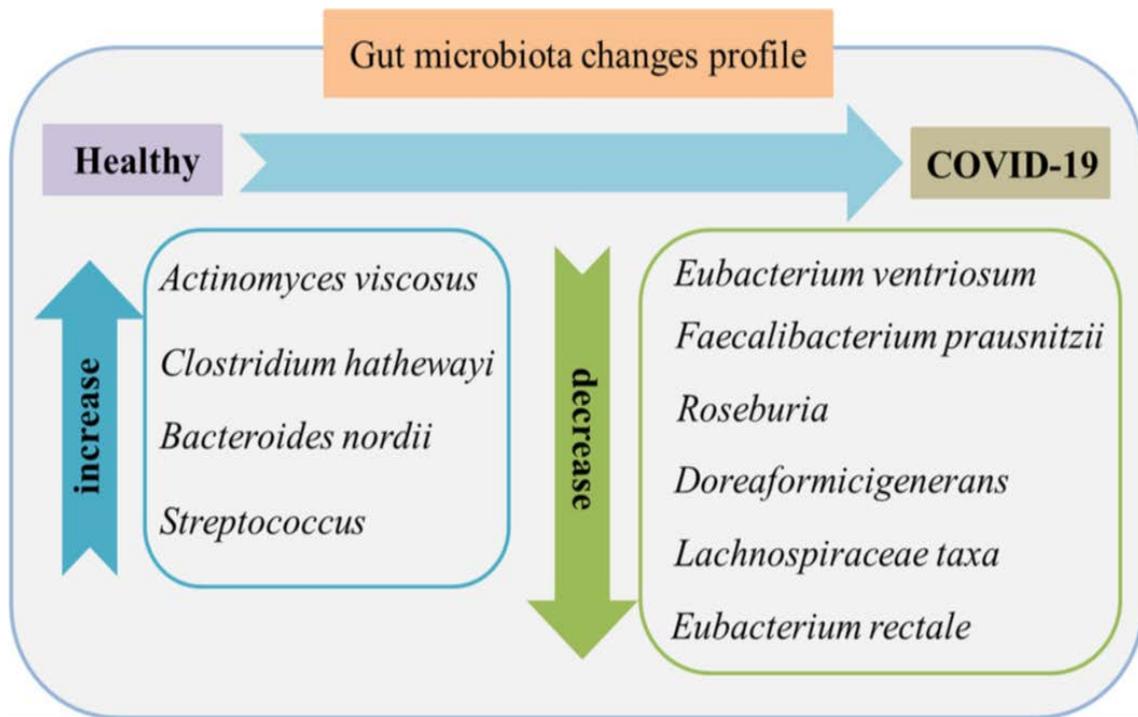
Les résultats scientifiques accablants suggèrent une excrétion de l'ARN viral chez les patients COVID-19 pendant une durée plus longue. L'épithélium gastro-intestinal peut fournir un espace aux

#### Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)

réplications du COVID-19-2 et libérer le virus et ses composants dans la lumière intestinale. L'un des domaines récents dans une pandémie actuelle dans le contexte de la transmission du virus, c'est-à-dire la voie fécale-orale, reste un domaine de pointe pour la recherche. Tout comme l'écologie microbienne bactérienne dans l'intestin humain, les virus trouvent également un habitat naturel avec une diversité croissante (Van Eunen K *et al* , 2013 ; Baumler AJ *et al* , 2016). Le virome intestinal définit le nombre total de virus procaryotes et eucaryotes présents dans l'intestin humain. Dans des conditions saines, c'est-à-dire dans le cadre d'une relation hôte-virus, le virus intestinal n'a pas d'impact sur la santé. le virus intestinal n'interfère pas de manière significative avec la physiologie de l'hôte. Cependant, en cas de dysbiose intestinale due à une modification de la population et de la diversité microbiennes, le virus trouve une opportunité de se répliquer de manière significative. Toutefois, en cas de dysbiose intestinale due à une modification de la population et de la diversité microbiennes, le virus trouve une occasion de se répliquer de manière significative. Dans le cas du nSARS-CoV-2, il n'y a pas de données cliniques, mais sur la base de recherches préliminaires, il a été possible d'établir un lien entre le virus et la maladie. données cliniques, mais d'après les résultats préliminaires de la recherche, le coronavirus peut infecter/coloniser les épithéliums de l'intestin et altérer la physiologie de l'hôte. (Gensollen T *et al* , 2016). Les manifestations cliniques des patients atteints de COVID-19 ont présenté des symptômes communs tels que diarrhée, vomissements, nausées et inconfort gastrique. Il est évident que les récepteurs ACEII sont fortement exprimés dans les épithéliums intestinaux, ce qui constitue une occasion idéale pour le virus nSARS-CoV-2 de se propager d'infecter et de se répliquer. Les études de l'ARN 16S et de la méta-génomique (NGS) chez les Les études sur l'ARN 16S et la méta-génomique (NGS) chez les patients COVID-19 hospitalisés ont montré que le microbiote intestinal est altéré chez l'homme (Ferreira C *et al* , 2020). Le site Les épithéliums intestinaux présentant une charge virale plus élevée nSARS-CoV-2 influence également l'immunologie intestinale. L'intestin Les épithéliums intestinaux servent de barrière entre l'intestin et la circulation systémique. rompt la barrière épithéliale intestinale et déclenche une réponse immunitaire robuste (Din AU *et al* , 2021).

Une écologie microbienne intestinale saine protège contre les bactéries et les virus nuisibles et pathogènes. La compréhension actuelle de l'immunologie intestinale virale a démontré que la perturbation de la barrière intestinale et sanguine conduisant à une endotoxicité systémique est un facteur de risque important. conduisant à une endotoxémie systémique est principalement due à une dysbiose intestinale (Fraser CM *et al* , 2012). Plusieurs facteurs protègent l'intégrité des épithéliums intestinaux, et un microbiote intestinal sain est essentiel (Manzoor SE *et al* , 2017). La dysbiose intestinale déclenche une augmentation des bactéries et des virus pathogènes, ce qui entraîne un recrutement accru de cellules immunitaires telles que les cellules T présentant des antigènes. cellules

immunitaires telles que les cellules T présentant des antigènes quimobilisent davantage les cytokines inflammatoires, par exemple, l'IL10.



**Figure22.** Caractéristiques du microbiome intestinal dans les selles des patients atteints de COVID-19 par rapport aux individus sains. Les caractéristiques sont un enrichissement en pathogènes opportunistes pathogènes opportunistes et un appauvrissement des commensaux bénéfiques. Les données ont été recueillies à partir de la littérature publiée (zhao et al, 2022).

Ces événements aboutissent à une "fuite intestinale ", ouvrant une interaction étroite entre l'intestinet la circulation systémique (Du Z et al ,2015).Dans le cas chronique de COVID19, les cellules T expriment et une grande diversité d'antigènes ainsi que dans la lumière intestinale, dérivés de composants bactériens et viraux. composants provoquent une réponse immunitaire sévère en recrutant des cytokines pro-inflammatoires (IL-2,IL-6, IL-7 et IL-10), le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF), les macrophages et les autres agents pathogènes. (GCSF), la protéine inflammatoire macrophagique 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ), la protéine chimio-attractrice monocytaire- 1 (MCP-1), et la protéine 10 kD induite par l'interféron gamma (IP-10) (Nishino K et al ,2017 ;Franz C et al , 2017)En outre, lesinterventions cliniques dans le cadre de COVID19 nécessitent souvent l'administration externe de pré et probiotiques pour restaurer/renverser l'immunologie intestinale. Il est important de noter ici que les espèces bactériennes disponibles comme probiotiques ne limitent pas directement le nSARS-CoV-2 mais

réduisent indirectement le recrutement des cytokines inflammatoires(Paknahad Z *et al* ,2020 ; Althafiri *et al*,2022).

### 3.2.3.Les facteurs de risque decovid-19 sévère

Le microbiote intestinal et les métabolites bactériens commensaux jouent un rôle important dans la régulation des actions pro et anti-inflammatoires.Les facteurs alimentaires, les antibiotiques et autres médicaments (par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons), le vieillissement, les maladies chroniques et les facteurs de stress liés au mode de vie sont des facteurs de risque associés à la dysbiose intestinale(Conlon *et al* ,2014). Par conséquent, la dysbiose intestinale et l'altération des métabolites bactériens peuvent expliquer, du moins en partie, comment les modifications dysbiotiques du microbiote intestinal pourraient servir de médiateur à l'augmentation des facteurs de risque de Covid-19 sévère.

#### 3.2.3.1. Vieillesse

L'âge avancé est un facteur de risque presque universel dans les rapports Covid-19. Les individus de la tranche d'âge supérieure ont été identifiés comme un facteur clé associé aux taux de mortalitéAvec l'augmentation de l'âge,(Onder *et al* , 2020). Dans une publication récente,(Verity *et al* , 2020)ont établi un modèle permettant d'estimer les taux de mortalité dans différents groupes d'âge (Verity *et al* , 2020). Ils ont estimé que le taux de mortalité dû au Covid-19 pour les personnes âgées de moins de 60 ans était de 0,32%, ceux âgés de 60 à 80 ans augmentait fortement pour atteindre 6,4 %,tandis que pour les personnes âgées de plus de 80 ans, la prévalence de lamortalité de 13,4 %( Du *et al* , 2020).ont rapporté les caractéristiques cliniques de 85cas de décès par Covid-19. Le rapport a révélé que l'âge moyen était de65,8 ans ; la plupart présentaient des comorbidités, notamment de l'hypertension, du diabèteet une maladie coronarienne.Le vieillissement a été étroitement associé à l'inflammation chronique de bas grade, et stérile l'inflammation(Franceschi *et al* , 2018).Innés telles que les macrophages sont continuellement activées avec uneune sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-6, IL-8 et IL-1 $\beta$ , ainsi qu'un équilibre vers l'immunosénescence (Franceschi *et al* , 2018). La composition des cellules Treg est modifiée dans l'inflammation. dans une population âgée avec une augmentation des cellules Treg naturelles mais une diminution des cellules Treg inductibles (Churov *et al* , 2020 ;Schmitt *et al* , 2013).Les dysfonctionnements des cellules Treg âgées se traduisent par une augmentation de l'incidence des maladies immunitaires excessives, telles que les maladies auto-immunes et les maladies de la peau Par conséquent, les infections par le SRAS-CoV-2 chez les individus âgéspeuvent accélérer l'inflammation et conduire à une hyperinflammation.On sait qu'un microbiote intestinal dérégulé joue un rôle central dans l'inflammation(Franceschi *et al* , 2018).Disponibles concernant le vieillissement, l'inflammation et les changements défavorables du microbiote intestinal.De type âgé

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

pouvait être corrélé à l'inflammation(**Shintouo et al , 2020**).L'âge, le microbiote intestinal présent des déficits d'apports bénéfiques. Les individus âgés présentent très probablement une augmentation des protéobactéries et une diminution desbactéries productrices de butyrate, telles que *Faecalibacterium prauznitzii*, et présentent donc un déficit chronique en protéines intestinales. (**Franceschi et al , 2018**). Une augmentation des protéobactéries est positivement corréléeavec les cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8(**Shintouo et al , 2020**). Les faibles niveaux debutyrate chez les personnes âgées peuvent contribuer à une inflammationchronique.

### 3.2.3.2. Diabète et obésité

Le diabète et l'obésité sont des facteurs qui peuvent prédisposer les personnesà une Covid-19 sévère(**Hill et al , 2020 ; Kwok et al , 2020**) Par conséquent, la diabésité (c'est-à-dire le diabète accompagné d'une obésitédiabète avec obésité concomitante) présente un facteur de risque plus élevé que le diabète ou l'obésité seuls. Le diabète est le troisième facteur de comorbidité le plus fréquentde Covid-19, augmentant de deux à trois fois les résultats indésirables(**Kwok et al , 2020**).augmente la susceptibilité aux infections en raison de la réduction des réponses immunitairespar un mauvais contrôle de la glycémie. (**Guarisco et al , 2020**)Une étude récente a démontré que le glucose augmentait la réplication virale du SRAS-CoV-2 dans les monocytes et stimulait la production de substances pro-inflammatoires.stimulé la production de cytokines pro-inflammatoires IFN-alpha, IFN-bêta, IFN-lambda, IL-6 et IL-1-bêta18.Il a été démontré que cela était dû à une glyucose accrue par l'expression des gènes cibles de HIF-1alpha, GLUT-1, PFKFB3, PKM2 et LDH-A, qui sont responsables du transport du glucose et de la voie glycolytiquede monocytes infectés par le SRAS-CoV-2 avec des cellules T ou des cellules épithélial pulmonaires a provoqué le dysfonctionnementce qui a été inversé par l'inhibition de HIF-alpha,révélaant une déficience des cellules T et épithéliales par des niveaux élevés de glucose .L'altération de l'immunité dans la diabésité réduit également la clairance viralesystémique. En outre, l'augmentation de l'expression de l'ACE2 par des niveaux élevés de glucose et des agents antidiabétiques tels que la thiazolidinedione(**Codo et al , 2020 ; Guarisco et al , 2020**)pourrait faciliter l'infection par le SRAS-CoV-2. Fait important, dans la diabésitéil existe une inflammation chronique avec une augmentation de l'IL-6 et du TNF-alpha (**Chee et al , 2020**).Ce qui augmente la susceptibilité à l'hyperinflammation induite par le SRAS-CoV-2.Dans l'obésité, une inflammation chronique de bas grade dans le tissu adipeuxviscéral a été associée à une augmentation des cellules et cytokinescellules immunitaires y compris les cellules T CD8+, les macrophages, les neutrophiles et les cellules tueuses naturelles (**McNelis et al , 2014 ; Nishimura et al , 2009**).ont été signalés comme étant diminués (**Feuerer et al , 2009**). La manipulation de l'inhibiteur durécepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes afin

d'augmenter le nombre de cellules Treg pourrait avoir des effets thérapeutiques sur l'obésité et la résistance à l'insuline (**Cipolletta et al, 2012**).

Les réponses inflammatoires dans le diabète et l'obésité ont été liées à la dysbiose intestinale (**Turnbaugh et al, 2006 ; Wang et al, 2020**). Obèse chez des souris sans germe a entraîné une augmentation marquée du poids corporel (**Turnbaugh et al, 2006**). L'inflammation qui accompagne la dysbiose intestinale dans le cas du diabète peut être réduite par l'administration de bactéries lactiques probiotiques par une augmentation de la production de butyrate (**Wang et al, 2020**). L'administration de probiotiques peut également réduire les taux sanguins de glucose et augmenter la tolérance au glucose (**Wang et al, 2020 ; Palacios et al, 2020**). Le butyrate n'exerce pas seulement un effet anti-inflammatoire mais il régule également le métabolisme du glucose. Le butyrate est nécessaire à la sécrétion du peptide-1 de type glucagon (GLP-1), qui favorise la sécrétion d'insuline, mais a une demi-vie courte de 2 minutes. Pourrait être efficace pour le traitement de l'obésité et du diabète (**Vallianou et al, 2019**). L'administration d'acide butyrique a normalisé l'hyperglycémie dans un modèle de souris diabétique (**Jiao et al, 2020**). L'effet de la metformine a été associé à une augmentation des bactéries productrices de butyrate (**Palacios et al, 2020 ; Maniar et al, 2018**). est dérégulé, ce qui entraîne une réduction de la production de butyrate (**Qin et al, 2012 ; Karlsson et al, 2013**). L'administration de metformine restaure les bactéries avec une augmentation d'*Akkermansia muciniphila*, *Subdoligranulum* variable, *Escherichia* spp et une diminution d'*Intestinibacter bartlettii*, ainsi qu'une augmentation de la production de butyrate (**Forslund et al, 2015 ; Mardinoglu et al, 2016**). Par conséquent, la metformine ne diminue pas seulement les niveaux de glucose mais réduit également l'inflammation en augmentant la production de butyrate. Cependant, les résultats des études cliniques sont controversés. Plusieurs études ont rapporté les effets bénéfiques de la metformine sur les patients diabétiques Covid-19, (**Scheen et al, 2020 ; Luo et al, 2020**) tandis que d'autres études n'ont montré aucun effet ou même des résultats plus mauvais (**Do et al, 2020 ; Gao et al, 2020**). Cette divergence pourrait être due à la sélection des patients, par exemple à la différence des taux de glycémie (**Gao et al, 2020**). Il pourrait être important d'avoir les mêmes niveaux de glycémie pour des patients sélectionnés pour comparaison, car le glucose augmente considérablement l'expression de l'ACE2 pour améliorer l'efficacité virale. Une stratégie de prévention du diabète par la transplantation de *Faecalibacterium prausnitzii* a également été proposée (**Ganesan et al, 2018**).

Cependant, la question de savoir si les probiotiques et le butyrate pourraient réduire l'effet néfaste du diabète ou de la diabésité dans les cas graves. Covid-19 n'est pas bien étudié.

### 3.2.3.3. Maladies cardiovasculaires

Le cœur est un organe majeur qui est susceptible d'être agressé par le SARSCoV-2 et les MCV augmentent la sévérité de la Covid-19. Dans une méta-analyse, il a été démontré que les MCV multipliaient par cinq le taux de développement d'une maladie grave (**Zheng et al , 2020**).L'infection par le SARS-CoV-2 peut provoquer des lésions myocardiques comme en témoigne l'augmentation de la troponine. L'ACE2 est fortement exprimée dans le cœur. Bien qu'elle soit plus faible que dans le rein et l'intestin grêle, elle est plus élevée que dans le poumon (**Chen et al , 2020**). ont examiné huit types de cellules dans le cœur, dont les cardiomyocytes, cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes, péricytes, cellules musculaires lisses, cellules T et neurones lisses, et ont constaté que l'ACE2 était fortement exprimée dans les péricytes, qui sont les cellules les plus sensibles à la pollution, qui représentaient environ 10 % du total des cellules du cœur (**Chen et al , 2020**). Les péricytes sont situés à l'extérieur des cellules endothéliales des capillaires et, par conséquent, les infections par le SRAS-CoV-2 pourraient favoriser un apport sanguin insuffisant aux cardiomyocytes, ce qui peut à son tour augmenter l'expression de l'ACE2. Des études ont révélé que la cardiomyopathie ischémique augmente l'expression de l'ACE2 d'un facteur de 1,8 par rapport à aux cœurs non malades (**Goulter et al , 2004 ; Burrell et al , 2005**).L'expression de l'ECA2 par les agents thérapeutiques des MCV a également été signalée (**Bansal et al , 2020**).

L'ACE2 est également exprimée dans les cellules endothéliales, et l'infection par le SRAS-CoV-2 provoque une endothéliite. (**Varga et al , 2020 ; Ferrario et al , 2005**) Dans une expérience in vitro, on a démontré que le SARSCoV-2 infectant des organoïdes de vaisseaux sanguins humains artificiels fabriqués à partir d'organoïdes. (**Monteil et al , 2020**) Le dysfonctionnement des cellules endothéliales pourrait provoquer de la coagulation, qui affecte de nombreux organes des entraîne généralement une vasoconstriction et par conséquent, une ischémie de l'organe, une inflammation et des lésions tissulaires.. (**Bonetti et al , 2003**) Les cytokines inflammatoires produites par d'autres organes infectés peuvent accélérer le dysfonctionnement des cellules endothéliales

Il a été démontré que le microbiote intestinal joue un rôle critique dans les maladies cardiaques par le biais de l'interaction entre l'intestin et le cerveau (**Trøseid et al , 2020**) .Une étude a montré que les patients atteints de MCV et infectés par le SRAS-CoV-2 présentent un taux plus élevé de fuites intestinales et d'activation des inflammasomes (**Hoel et al , 2020**).Dysbiose intestinale a également été considérée comme un facteur pathogène de l'hypertension de métabolites bactériens, de la stimulation du système sympathique et de l'endotoxémie. (**Robles et al , 2020**) Les niveaux de butyrate plasmatique sont inversement corrélés à l'hypertension, (**Kim et al , 2018 ; RRM et al , 2020**). Tandis qu'une supplémentation orale en butyrate diminue le dysfonctionnement endothélial et l'activation des macrophages dans un modèle d'athérosclérose chez la souris (**Aguilar et al , 2016**). Le butyrate peut se lier aux récepteurs GPR41 et GPR43 des cellules endothéliales pour en

augmenter les fonctionnalités (**Robles et al , 2020**) La diminution de la production de butyrate est une caractéristique des MCV. (**Zhu et al , 2020**) D'autres métabolites bactériens ont été signalés comme étant impliqués dans la pathogenèse des MCV (**Zhu et al , 2020**). Par conséquent, la dysbiose dans les MCV peut provoquer une inflammation et une diminution de la capacité anti-inflammatoire, ce qui facilite la formation d'une hyperinflammation dans la Covid-19.

### 3.2.3.4. Maladie pulmonaire chronique :

La dysbiose intestinale pourrait expliquer les maladies pulmonaires chroniques en tant que facteur de risque de Covid-19 sévère. Le lien entre les maladies pulmonaires et le microbiote intestinal est également bien reconnudonnant lieu à l'axe intestin-poumon(**Wypych et al , 2019 ; Budden et al , 2019** )

La dysbiose intestinale est un phénomène courant dans de nombreuses maladies pulmonaires et est impliquée dans la pathogenèse des allergies, de l'asthme, de la mucoviscidose, du cancer du poumon et de la maladie pulmonaire obstructivechronique(**Zhang et al , 2020**). Un intestin dysbiotique favorise les profils inflammatoires dans les affections pulmonaires et réduit la régulation des activités pro et anti-inflammatoires. (**Zhang et al , 2020**).

Par ailleurs, l'inflammation des poumonscomme les infections virales peuvent perturber le microbiote intestinal qui évolue vers la dysbiose en libérant des cytokines pro-inflammatoires dans la circulationsystème, puis dans les intestins.Cette interaction bidirectionnelle peut également exister entre les infections pulmonaires à SRAS-CoV-2et la dysbiose intestinale.

Une dysbiose intestinale préexistante peut provoquerune inflammation systémique de faible intensité, qui pourrait ensuite accélérer l'inflammationpulmonaire causée par l'infection pulmonaire par le SRAS-CoV-2. Le sitecytokines pro-inflammatoires libérées par l'inflammation pulmonaire peutêtre transféré dans l'intestin par la circulation systémique, accélérant la dysbiose intestinale. Il s'agit donc d'une régulation par anticipation. Il a été proposé que le ciblage de l'axe intestin-poumon puisse être utilisé pour unethérapie anti-inflammatoire dans le Covid-19.(**Conteet al , 2020 ;He et al , 2020**).

### 3.2.3.5. Maladie chronique du foie:

L'enquête sur l'effet global de la maladie hépatique chronique sur la gravité de la Covid-19a donné lieu à des résultats controversés. Encomparant la Covid-19 avec une maladie hépatique et une maladie non hépatique chez 2 780patients, (**Singh et al , 2020**).

Ont découvert que la maladie hépatique chronique préexistante,en particulier la cirrhose, augmentait la sévérité et la mortalité de la Covid-19. (**Verma et al , 2020**).Plusieurs autres études ont également montré que la maladie du foie estassociée à une Covid-19 sévère(**Zhou et al , 2020**).

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

Même une simple stéatose hépatique peut augmenter la gravité de la Covid-19 (**Chen et al , 2020**).

Cependant, dans une étude groupée (**Lippi et al , 2020**), n'ont montré aucune association entre les maladies hépatiques chroniques et la gravité et la mortalité des infections à Covid-19. Ce contraste pourrait être expliqué par la sélection des patients étudiés. Des maladies hépatiques différentes peuvent avoir des impacts différents, (**Singh et al , 2020**) les effets de la cirrhose et de la non-cirrhose sur Covid-19 est significativement différent (**Verma et al , 2020**).

La stéatose hépatique simple et la stéatohépatite non alcoolique peuvent également être distinguées car les conditions inflammatoires préexistantes pourraient être importantes dans la sévérité de la Covid-19. Une méta-analyse récente a confirmé que les lésions hépatiques étaient fréquentes dans la Covid-19, atteignant 25%, avec une aggravation du résultat clinique (**Kullar et al , 2020**).

L'effet de la maladie hépatique chronique sur la sévérité de la Covid-19 pourrait être expliqué par l'axe intestin-foie. La dysbiose intestinale est signalée dans les maladies hépatiques chroniques, ce qui conduit à des métabolites bactériens tels que le butyrate et les protéines primaires et secondaires. Les acides biliaires secondaires. Par conséquent, il existe un risque accru d'inflammation locale et systémique de bas grade et de diminution de la capacité dans l'intestin, ce qui augmente la gravité de la Covid-19. Dans la stéatose hépatique non alcoolique, le butyrate est réduit, ce qui entraîne une inflammation accrue à la fois dans les intestins (**Brandl et al , 2017**).

Il existe des interactions bidirectionnelles entre le microbiote intestinal et le foie (**Chen et al , 2017**). Les acides biliaires produits dans le foie sont importants pour le maintien d'un microbiote équilibré dans l'intestin. L'effet détergent des acides biliaires peut inhiber la prolifération bactérienne. Et, à ce titre, les acides biliaires contrôlent la prolifération des pathobiontes. En outre, le métabolisme des acides biliaires par les bactéries intestinales est un facteur important qui maintient un niveau normal d'acides biliaires.

Les acides biliaires sont des molécules de signalisation, qui régulent la biosynthèse des acides biliaires dans le foie ainsi que les processus physiologiques d'autres organes. La dysbiose intestinale dans les maladies chroniques du foie affecte la composition du pool d'acides biliaires. Qui, à son tour, perturbe davantage le microbiote intestinal. Comment les acides biliaires anti-inflammatoires, à savoir l'isoDCA, se modifient en cas de maladies chroniques du foie et comment ils contribuent à l'effet de la maladie hépatique chronique sur la sévérité de la Covid-19 restent actuellement inconnus. Une fonction importante du foie est de détoxifier les produits chimiques ingérés qui ont été absorbés par les intestins. Les processus de détoxification du foie peuvent être altérés dans diverses maladies chroniques du foie qui pourraient favoriser l'accumulation de produits chimiques

pro-inflammatoires tels que les LPS dans le système de santé. qui pénètrent ensuite dans divers organes terminaux (par exemple, le cœur et le cerveau).

### 3.2.3.6. Stress:

L'axe intestin-cerveau présente un flux bidirectionnel d'interactions entre le cerveau et l'intestin. maladies neurologiques Les facteurs de stress liés au mode de vie pourraient accroître la gravité de Covid-19 (Batty *et al*, 2020) comme l'a montré l'effet négatif du stress sur le rhume de cerveau. De plus, ces effets pourraient être médiés par une dysbiose intestinale. Le stress peut augmenter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les mastocytes, telles que l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ . Pro-inflammatoires par le biais De l'hormone de libération de la corticotropine hypothalamique et amygdalienne (Vanuytsel *et al*, 2014). Cela provoque une dysbiose intestinale avec un niveau réduit concomitant de production de butyrate. L'effet de la dysbiose intestinale entraîne des effets néfastes sur la santé. Covid-19 comme d'autres conditions défavorables. De plus, Covid-19 pourrait provoquer du stress, ce qui accélère la sévérité de la Covid-19, donnant lieu à une boucle de rétroaction. Par conséquent, les facteurs de stress liés au mode de vie pourraient être un facteur de risque critique pour la sévérité de la Covid-19 qui justifie uned es recherches plus approfondies (chenet *al*, 2020).

N .E	L'étude	Références
01	Dans cette étude pilote, le profil du microbiote intestinal a été établi chez 15 patients. ont signalé un changement significatif des bactéries par rapport au groupe témoin. La modification de l'écologie microbienne intestinale dépend également de la gravité de la maladie.	Zuo T <i>et al</i> , 2020
02	L'étude démontre que COVID-19 reste associé non seulement à un changement de l'écologie microbienne intestinale mais aussi à des bactéries spécifiques telles que <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Clostridium butyricum</i> , <i>Clostridium leptum</i> et <i>Eubacterium rectal</i> .	Tang L <i>et al</i> , 2020
03	L'infection respiratoire reste associée à une altération de l'écologie microbienne intestinale, mais l'étude a démontré que des infections virales spécifiques entraîne une modification de certains microbes intestinaux. Ici, dans l'étude la signature du microbiome intestinal était	Gu S <i>et al</i> , 2019

	entièrement différente dans le cas d'une infection par le virus nSARSCoV-2 par rapport à l'infection par la grippe.	
04	L'étude démontre que le changement de l'écologie microbienne intestinale après une infection par le nSARS-CoV2 entraîne une modification de la réponse immunitaire. Ceci est principalement dû à la modification de l'immunologie microbienne intestinale où les microbes colonisateurs jouent un rôle essentiel.	<b>Yeoh YK <i>et al</i>, 2021</b>
05	Dans une étude de suivi, six mois après la sortie de l'hôpital, l'écologie microbienne intestinale n'était pas conservée et, par conséquent, l'immunologie intestinale et la réponse immunitaire étaient médiocres. l'immunologie et la réponse immunitaire étaient faibles	<b>Chen Y <i>et al</i>, 2022</b>
06	L'étude démontre qu'une écologie microbienne intestinale altérée reste associée à une altération du métabolome. Ici, dans cette étude, les primates non humains montrent des changements dans les acides gras à chaîne courte après infection par le nSARS-CoV2. Les acides gras à chaîne courte sont des métabolites clés des microbes de l'intestin.	<b>Sokol H <i>et al</i>, 2021</b>

### 3.2.4. La dysbiose et l'immunité :

La majorité des bactéries du côlon intestinal (plus de 1014 organismes par gramme de poids humide) sont des anaérobies, les espèces *Bacteroides* représentant environ 25 % du total (**Bäckhed *et al*, 2005**). Par exemple, il stimule la libération d'une molécule pro inflammatoire telle que le TNF- $\alpha$  et les cellules T CD4+ régulatrices de l'IFN- $\gamma$ , l'expression des cellules B et la génération de cellules T dépendantes des anticorps (**Schirmer *et al*, 2016**). Comme indiqué ci-dessus, les commensaux de la flore intestinale comprennent les espèces de *Bacteroides*, typiquement présentes dans l'estomac, les pathogènes anaérobies les plus fréquemment détectés. Ils peuvent provoquer des affections potentiellement mortelles telles que la septicémie, infections du cerveau et des poumons, ainsi que des abcès intra-abdominaux dans les l'intestin et d'autres organes (**Sánchez *et al*, 2012**). La plupart des aliments naturels sont composés de biopolymères, tels que les polysaccharides. Les *Bacteroides* et autres bactéries intestinales couvrent une grande partie des besoins énergétiques

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

quotidiens de l'hôte en digérant le glucose dans l'intestin, ce qui produit un excès d'acides gras volatils qui sont réabsorbés et utilisés par l'hôte comme source d'énergie (Hooper *et al* ,2002). Les loci d'utilisation des polysaccharides (PUL) sont une collection de gènes physiquement liés, regroupés autour de paires de protéines de liaison aux glycanes. Les espèces de Bacteroides ont établi un avantage écologique par rapport à d'autres bactéries en raison de leur capacité à réguler la dégradation d'une grande variété de glycanes dans l'intestin (Wexler ,2007). D'après une étude, toutes les espèces de Bacteroides présentent des activités endo-mucineuses et de sialidase sur leurs surfaces cellulaires, qui sont considérées comme les premières phases de la dégradation des O-glycanes. Les CAZymes qui coupent les sucres de coiffe sont toujours susceptibles d'apparaître, démontrant le processus de dégradation par le microbiome (Crouch *et al* , 2022) Plusieurs modifications métaboliques ont été identifiées pour aider les Bacteroides à survivre aux changements environnementaux du tractus gastro-intestinal de l'homme (Wexler ,2007). On pense que ces créatures possèdent un gène qui fait que la quantité d'oxygène dans leur estomac diminue. ce qui leur permet, ainsi qu'à d'autres bactéries anaérobies de se développer plus rapidement que les autres organismes ( Brooket *al* , 2000 ). Les organismes Bacteroides peuvent provoquer des maladies importantes en raison de leur capacité à s'échapper de l'intestin après une rupture du tractus gastro-intestinal ou une chirurgie intestinale. Cela inclut le développement d'abcès dans diverses (par exemple, la région abdominale, les poumons, le foie pelvien et le cerveau) et induit une bactériémie. Cependant, les Bacteroides possèdent une membrane externe d'efflux des macrolides et possèdent des gènes de résistance aux  $\beta$ -lactamines et à la tétracycline. (Zafar *et al* ,2018 ) ce qui permet à cette bactérie commensale de survivre contre les agents antimicrobiens.

La muqueuse intestinale produit une grande quantité de la lectine bactéricide RegIII bêta dans un intestin enflammé. L'expression de la lectine RegIII beta est considérablement augmentée en réponse à la colonisation bactérienne de l'intestin et aux maladies à caractère pathogène, qui contribuent toutes deux à la progression de l'inflammation(Stelter *et al* , 2011).

Parce qu'elle se lie au peptidoglycane et aux lipides, la lectine RegIII beta peut tuer différentes bactéries Gram- (-ve) et Gram-(+ve), y compris les bactéries commensales et entéropathogènes du tractus gastro-intestinal. Une étude a montré que la lectine RegIII bêta ne protégeait pas contre les infections intestinales mais ralentissait plutôt la propagation de la maladie (Miki *et al* ,2018 ) .Si tel est le cas, l'agent pathogène peut recevoir son aide .On pense également que l'expression excessive de la lectine RegIII bêta modifie la composition du microbiote intestinal. altère et contribue à la diarrhée infectieuse en diminuant le nombre d'espèces de Bacteroidetes (Miki *et al* , 2017 ) .En outre, les variables environnementales de l'intestin, telles que les composés dérivés du microbiote, affectent la viabilité des bactéries.

En fonction de la présence du microbiote aux endroits où les virus pénètrent dans leur hôte, ils peuvent influencer l'issue de l'infection. Par exemple, une antibiothérapie qui élimine la flore naturelle des souris accroît la vulnérabilité des animaux au virus de la grippe A. La méthode par laquelle le microbiote protège contre le virus semble être indirecte. Le microbiote active l'inflammasome, qui est nécessaire à la défense contre la grippe (**Ichinohe et al, 2009**). Ensuite, pour se préparer aux réponses des lymphocytes T spécifiques de la grippe, l'activation de l'inflammasome déclenche migration des cellules dendritiques du poumon vers le ganglion lymphatique de sortie. Il est intéressant de noter que l'application de lipopolysaccharide (LPS) par voie intranasale ou intrarectale restaure le système immunitaire contre la grippe chez les rats traités aux antibiotiques (**Ichinohe et al, 2011**)

De multiples recherches ont été menées pour évaluer l'association entre le microbiote intestinal et les virus en utilisant des rongeurs exempts de germes (souris stériles nées et élevées dans un environnement exempt d'antibiotiques) et animaux traités aux antimicrobiens (**Kennedy et al, 2018**); les influences des microorganismes intestinaux sur les infections virales peuvent être positives, négatives ou inexistantes (**Pfeiffer, 2011**), soit le virion lui-même peut être modifié pour jouer ces fonctions, soit la réponse immunitaire de l'hôte peut être modulée (**McCormick, 2007**). Une attention croissante le rôle que les *Bacteroides* spp (en particulier les PSA) jouent dans la capacité du système immunitaire à faire face aux infections virales.

Dans l'étude immunomodulatrice, des souris ont été prétraitées avec du PSA puis infectées par le HSV1 et traitées à l'Acyclovir, le médicament antiviral recommandé. Le taux de survie des souris traitées au PSA était plus élevé que celui des souris témoins (prétraitement au PSA). Taux de survie plus élevé que celui des témoins (prétraitement avec du PBS), et il y avait également une diminution de l'inflammation du tronc cérébral. Le principal agent anti-inflammatoire produit par les cellules T CD4+ et CD8+ était l'IL-10. Il semble que la liaison du PSA aux cellules B induit ces lymphocytes T. Il est possible que le PSA de *Bacteroides* spp. fournisse une protection anti-inflammatoire contre les infections virales (**Zafar, 2021 ; elharabi et al, 2022**).

### 3.3.Mécanisme possible des métabolites

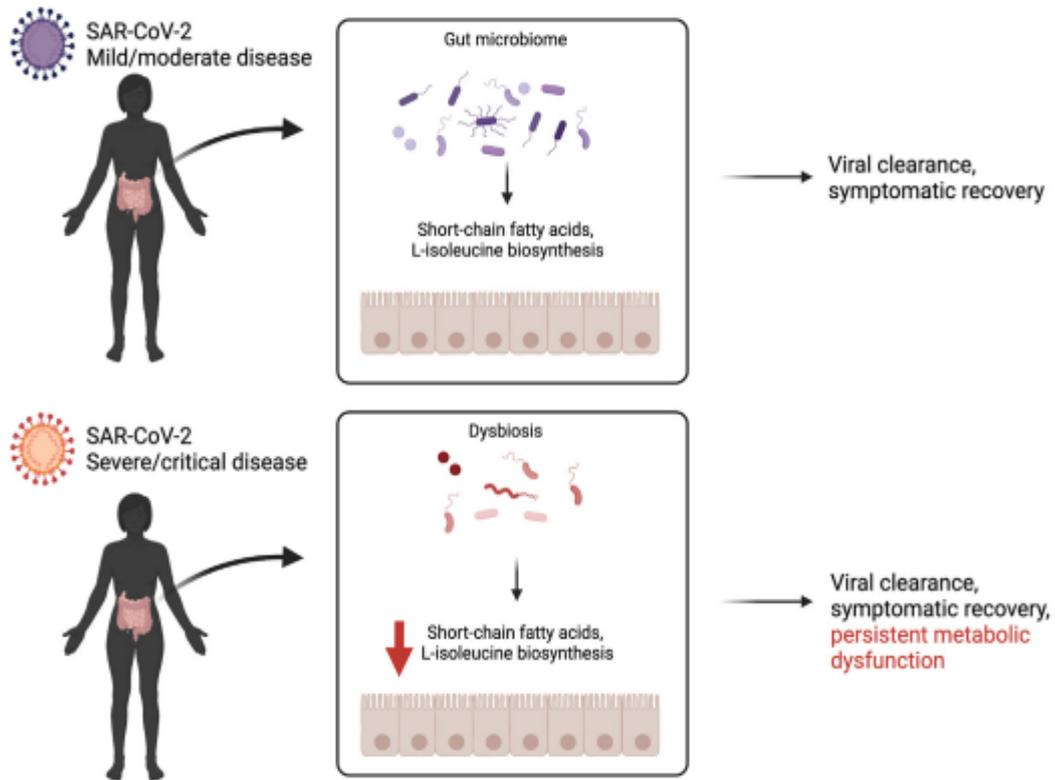
Les effets qui pourraient être médiés par le microbiote intestinal peuvent impliquer divers métabolites bactériens commensaux. Beaucoup de bactéries métabolites tels que les acides gras à chaîne courte, les acides biliaires et les acides aminés ont été identifiés et leurs effets étudiés sur les hôtes. Parmi eux, le butyrate, un acide gras à chaîne courte à quatre carbones, est le plus largement étudié. Le butyrate exerce un effet anti-inflammatoire important par de multiples mécanismes. Il peut activer la régulation T cellules (cellules Treg) par l'intermédiaire de son récepteur couplé à la protéine G109a (GPR109a) pour réguler négativement les lymphocytes T cytotoxiques et

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

faciliter M2 activation des macrophages pour réduire les cytokines pro-inflammatoires en anti-rapports de cytokines inflammatoires(Chang *et al* ,2014 ; Chen *et al* ,2020).Ainsi, étant donné que le butyrate participe aux voies biochimiques d'immun régulation à la fois dans l'intestin et tissus périphériques, (Zhang *et al* , 2020 ; Chen *et al* , 2020).une diminution de la production de butyrate pourraitfaciliter la progression de l'hyper inflammation. Le butyrate peut égalementréduire l'activation de plusieurs voies de signalisation pro-inflammatoires par l'inhibition des histones désacétylases (HDAC) et des HDAC-mécanismes indépendants(Chen *et al* , 2019).De plus, le butyrate a des propriétés antibactérienneset antiviraux en favorisant la sécrétion de mucines etles défensines peptidiques antimicrobiennes. (Chen *et al* , 2020). Le butyrate maintient également la barrière intestinale et empêche ainsi la translocation des bactéries/endotoxines, qui provoquent une inflammation systémique. (Fachi *et al* , 2019). Par conséquent, réduit des niveaux de butyrate pourraient conduire à une inflammation systémique de bas grade.D'autres acides gras à chaîne courte, l'acétate et le propionate, ont égalementIl a été démontré qu'il avait un effet protecteur sur les infections virales respiratoires. (Lynch *et al* , 2018 ;Antunes*et al* , 2019).ont montré qu'un régime alimentaire riche en fibres pouvaitdiminuer la charge du virus respiratoire syncytial (VRS) chez la souris et la prise d'acétate dans l'eau potable pour les souris a produit un effet similaire. Acetate lié à son récepteur GPR43, entraînant une production accrue d'interféron de type I (Lynch *et al* ,2018).ont découvert que le propionate stimulaitCellules Treg pour réduire l'infektivité du VRS dans un modèle murin. Leurs rôles dansL'infection par le SRAS CoV 2 justifie également des recherches.

En plus du butyrate, les acides biliaires sont des signaux bien connus molécules. Ils sont produits dans le foie et ensuite métabolisés parle microbiote intestinal. Des études récentes ont montré que les dérivés d'épimérisation des acides biliaires, l'acide isodésoxycholique (isoDCA), l'isoallolithocholique (isoalloLCA) et l'acide 3oxolithocholique (3oxoLCA), peuvent moduler,réponses inflammatoires par activation descellules Treg et inhibition de Th17 cellules.(Campbell *et al* , 2020 ;Hang *et al* , 2019).Dans un système in vitro avec coculture de naïfs Cellules T et cellules dendritiques, l'isoDCA peut stimuler la différenciation des les cellules Treg et présentent un effet anti-inflammatoire. (Campbell *et al* , 2020).L'isoDCA réduit la sécrétion d'IL6 et de TNFalpha par les cellules dendritiques qui a été stimulée par des agonistes des récepteurs de type Toll. Traitement des dendritiques cellules par isoDCA a également diminué l'expression de gènes liés à facteurs proinflammatoires dont Tlr7, Tlr12, Nlrc5, Stat2, Stat6, Irf1 et Irf7, et a augmenté l'expression des gènes pour la suppression de NFkB, MAPK, signalisation des récepteurs de cytokines, y compris Nfkbia, Dusp1, Dusp5 et Socs1. (Sang *et al* , 2020).Ont également découvert qu'un dérivé de l'ACV, isoalloLCA, a favorisé la différenciation des cellules Treg, tandis que 3oxoLCA inhibe la différenciation des cellules Th17. (Hang *et al* , 2019). Les symbiotes du

microbiote intestinal sont nécessaire pour maintenir la différenciation des Treg4 induite par les acides biliaries (Sang *et al* ,2020).



**Figure23.** La gravité de l'infection par le COVID-19 est associée à une altération persistante du métabolisme microbien intestinal, malgré la clairance virale et la guérison symptomatique. ont constaté que les voies impliquées dans la biosynthèse des acides gras à chaîne courte et de la L-isoleucine sont considérablement appauvries chez les patients COVID-19 atteints d'une maladie grave(. Zhanget *al*,2022 )

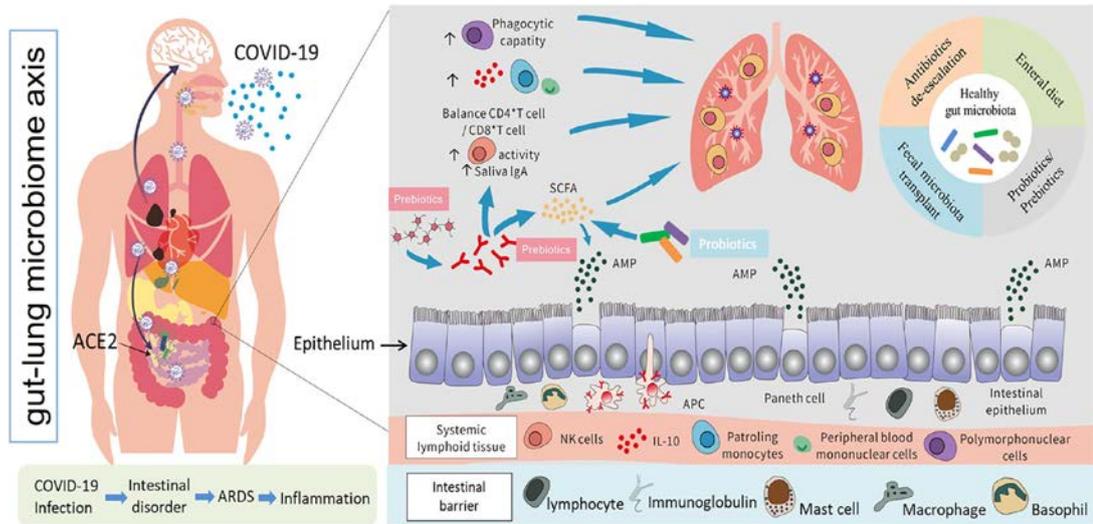
**3.4.Le lien entre le microbiote intistinale et le microbiote respiratoire (GUT-LUNG MICROBIOME AXIS) :**

Le microbiote intestinal serait impliqué dans la digestion et protection contre les agents pathogènes chez l'hôte (Hall *et al* , 2017) et englobe souvent les phylaActinobacteria, Firmicutes, Protéobactéries et Bacteroidetes. Le côlon humain sain a une plus grande abondance de familles bactériennes telles que Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae, Lachnospiraceae, et Ruminococcaceae. Les preuves suggèrent que l'intestin a un prépondérance des Bacteroidetes et des Firmicutes alors que compartiment pulmonaire abrite une population considérable de Bacteroidetes, Firmicutes et Proteobacteria (Zhang *et al* . 2020). Le microbiote intestinal semble avoir un impact sérieux sur l'infection pulmonaire via l'axe intestin-poumon (Dumas *et al* ,2018). Microbiote intestinal régule le fonctionnement optimal du système inné et adaptatif systèmes immunitaires, et

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

peptides antimicrobiens et secondaires les métabolites dérivés des commensaux intestinaux sont impliqués dans l'homéostasie cellulaire (Negi *et al*, 2019). Associé aux microbes modèles moléculaires (MAMP) ainsi que les pathogènes associés les modèles moléculaires (PAMP) sont reconnus par des récepteurs de type péage (TLR) des cellules hôtes qui pilotent la régulation des signaux pro- et anti-inflammatoires (Negiet *et al*, 2019), et donc une déplétion en la diversité microbienne intestinale pourrait infliger des dommages importants à l'hôte santé (Mosca *et al*, 2016). Commensaux intestinaux, bactéroïdes, les lactobacilles et les bifidobactéries libéreraient une pléthore de acides gras à chaîne courte (SCFA) tels que le butyrate, l'acétate et le propionate, qui se lie aux cellules dendritiques (CD) et macrophages qui pilotent l'immuno-modulation (Jia *et al*, 2018). Des découvertes récentes suggèrent que le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle important dans l'induction du SDRA (Dickson, 2016) des indices pour faire avancer notre compréhension de la possibilité probable de même chose pour déterminer l'apparition du tissu médié par le SRAS-CoV-2 dommages provenant de l'hypercytokinémie (Girija *et al*, 2020) et SIRS (Dhar et Mohanty, 2020). Les infections virales respiratoires telles que le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial (VRS) reflètent un impact significatif de l'altération du microbiome intestinal avec la maladie gravité et pronostic (Deriu *et al*, 2016). Infection par le virus de la grippe induit des altérations du microbiome intestinal par un mécanisme dépendant de l'interféron de type I (Abt *et al*, 2012). Il semble que la normale le microbiote intestinal provoque l'activation et l'assemblage de l'inflammasome et les réponses des lymphocytes T en induisant la migration des DC et macrophages dans l'infection par le virus de la grippe (Steed *et al*, 2017).

Les métabolites secondaires dérivés de microbes tels que les SCFA, produits généralement par des bactéroïdes et/ou des clostridies attributs de protection contre l'infection par le virus de la grippe en grande induisant les fonctions des lymphocytes T CD8 + et la signalisation IFN de type I dans macrophages (Abt *et al*, 2012). Par conséquent, le microbiote intestinal joue un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires dans les sites muqueux distants, y compris les poumons (Gu *et al*, 2020). L'axe intestin-poumon est bidirectionnel, ce qui signifie que les métabolites qui sont dérivés de l'effet des bactéries intestinales sur les poumons par sang tandis que l'inflammation du poumon modifie le niveau de l'intestin microbiote. La dysbiose du microbiote intestinal induit des poumons dysfonctionnement par altération des réponses immunitaires des neutrophiles, Cellules T, TLR et cytokines inflammatoires. Le SRAS-CoV-2 induit infection dans les poumons pour activer une réponse immunitaire dans le tractus gastro-intestinal et perturbation des cellules épithéliales dans les poumons (Fanos *et al*, 2020). Le SRAS-CoV-2 induit des altérations pulmonaires microbiote comme une plus grande abondance de *Klebsiella oxytoca*, et *Rothiamucilaginosa* qui provoque une inflammation dans les poumons



**Figure 24.** Modèles possibles d'infection par le SRAS-CoV-2, interactions entre l'intestin et les poumons humains et réponses immunitaires positives potentielles déclenchées par probiotiques et autres prébiotiques contre les infections et lésions pulmonaires (Zhou *et al*, 2022)

### 3.5. Interaction probiotique et covid 19 (thérapie possible)

#### 3.5.1. probiotique

Les probiotiques représentent un groupe d'espèces bactériennes capables de produire de précieuses biomolécules, et les stimulants immunitaires aident à établir l'immunité de l'hôte. Le mécanisme des probiotiques diffère de bactéries dans la formulation (Yoo *et al*, 2020). micro-organisme vivant dans les offres de quantité prescrite avantages pour la santé via la colonisation de bactéries bénéfiques pour l'intestin humain. Plusieurs dans le commerce les probiotiques disponibles pour un usage diététique comprennent *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Escherichia coli*, *Entérocoque*, etc. (Madison *et al*, 2019). Les résultats de la recherche ont démontré que les probiotiques aident à construire la barrière GIT et établir le microbiome intestinal. Selon les types de bactéries présentes dans les formulations probiotiques, ces probiotiques offrent une série de métabolites tels que des antimicrobiens peptides, acides organiques bénéfiques, améliorent la fermentation, augmentent l'activité de l'intestin enzymes et déclenchent la sécrétion muqueuse (Plaza-Diaz *et al*, 2020). De plus en plus de recherches montrent que les probiotiques fournissent également un espace dans la lumière intestinale pour la réparation intestinale et limitent la croissance de microbes pour modifier le pH. (Fontana *et al*, 2013 ; Kechagia *et al*, 2013). De plus, les probiotiques tels que les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* éliminent de manière significative les substances. Les probiotiques ont un large éventail de importance physiologique précisément dans le cas du système immunitaire

#### Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)

via l'augmentation des Igs génération, améliorant l'activité des macrophages et des lymphocytes, et l'interféron (IFN) stimulation. Plusieurs études ont démontré que les probiotiques aidaient à lutter contre les infections virales (**Schooster *et al* , 2013**). Enfin, les propriétés antivirales des probiotiques sont bien établies. *Entérocoque faecium* inhibe la réplication du virus de la gastro-entérite transmissible à coronavirus entéropathogène (TGEV) et *Lactobacillus reuteri* F275 protège de l'infection mortelle d'un virus de la pneumonie (**JimmySaint-Cyr *et al* , 2017**).

### 3.5.2. Effet et modulation

De plus en plus d'études évaluent l'effet de l'administration de probiotiques pour réduire l'incidence, la durée et la gravité des infections respiratoires virales chez l'homme. Le potentiel d'utilisation des probiotiques est étayé par des études expérimentales, méta-analyses et essais cliniques sur le virus de la grippe, rhinovirus et virus respiratoire syncytial (**Luoto R *et al* , 2014 ; Baud D *et al* , 2020**). Bien que les mécanismes n'ont pas été déterminés dans le SRAS-CoV-2 infection, certaines souches de probiotiques présentent des propriétés antivirales autres coronavirus (**Kumar RVJ *et al* , 2010 ; Wang K *et al* , 2019**). Selon l'Association scientifique internationale pour Probiotiques et prébiotiques, les probiotiques sont définis comme « micro-organismes qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice pour la santé à l'hôte ». Les probiotiques peuvent être trouvés dans aliments fermentés et dans plusieurs compléments, mais seules des souches bien définies, avec un bénéfice scientifiquement démontré peuvent être utilisées (**Hill C *et al* , 2014**). Le terme "prébiotique" a été inventé en 1995 par Gibson et Roberfroid, et la définition actuelle est « un substrat qui est sélectivement utilisé par les micro-organismes hôtes conférant un bénéfice pour la santé », c'est-à-dire que les fibres alimentaires prébiotiques doivent fonctionner comme substrat pour les microbes bénéfiques pour la santé dans l'intestin (**Gibson GR *et al* , 2017**). Par ailleurs, les symbiotiques sont définis comme des « mélanges de probiotiques et prébiotiques qui ont un effet bénéfique sur l'hôte » (**Swanson KS *et al* , 2020**). Les probiotiques comprennent des substances bioactives fonctionnelles résultant des processus de fermentation microbienne, y compris les métabolites sous forme d'acides gras à chaîne courte et de composants de cellules bactériennes, qui confèrent un impact bénéfique sur la santé de l'hôte (**Żółkiewicz *et al* , 2020 ; Wegh CAM *et al* , 2019**). Les probiotiques peuvent avoir deux effets immunomodulateurs différents sur l'hôte et peut induire une réaction immunitaire pro- ou anti-inflammatoire réponses (**Azad MAK *et al* , 2018 ; Zhang C-X *et al* , 2019**). Dans une réponse immunostimulatrice, il y a une augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages, les cellules et les neutrophiles, en plus de l'activité accrue des cellules NK, libération de cytokines inflammatoires et polarisation Th1/Th17 dans muqueuse intestinale (**Chiba Y *et al* , 2010 ; Jeong M *et al* , 2019**). Dans une réponse anti-inflammatoire, certains les souches probiotiques peuvent induire

**Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)**

des cellules T régulatrices, via les cellules dendritiques modulation dans la muqueuse intestinale, induisant IL-10, TGF- $\beta$  et améliorant la sécrétion d'IgA et la fonction de barrière intestinale (**Arpaia N et al, 2013 ;Zheng B et al,2014**). Par conséquent, la connaissance de la souche probiotique et les expériences des études sont essentielles pour déterminer la meilleure souche pour atteindre les objectifs thérapeutiques. Ainsi, une fois que les probiotiques peuvent modifier la dynamique équilibre entre les mécanismes inflammatoires et régulateurs et impact sur la clairance virale, la réponse immunitaire et les lésions pulmonaires, leur utilisation pourrait être cruciale pour atténuer la détresse respiratoire aiguë syndrome et prévenir les complications majeures du SRAS-CoV-2 infections (**Baud D et al,2020 ; Sundararaman A et al ,2020** ).

Dans des modèles murins expérimentaux, certains probiotiques Lacto- bacillus stimulent la sécrétion d'IFN- $\gamma$ , d'IL-6, d'IL-4 et d'IL-10 dans poumons, et une diminution de la pneumonie à S. et de sa dissémination la circulation sanguine (**Salva S et al, 2010**).). De plus, Lactobacillus casei augmente les processus phagocytaires et tueurs dans les macrophages alvéolaires, IFN- $\gamma$  et l'expression du TNF- $\alpha$ , contribuant ainsi à lutter contre le virus de la grippe (**Hori T et al, 2001**). Chez l'homme, un essai clinique randomisé utilisant Lactobacillus plantarum DR7 a rapporté une suppression des concentrations plasmatiques de cytokines inflammatoires, telles que l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ , et une augmentation IL-4 et IL-10 chez les jeunes adultes atteints d'infections des voies respiratoires supérieures (**Chong H-X et al ,2019**). Compte tenu de la tempête de cytokines observée dans le COVID-19, cette approche thérapeutique pourrait bénéficier aux patients par des mécanismes tels que le rétablissement de la barrière intestinale via une expression accrue de jonctions serrées et augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte, dont le butyrate, qui ont un effet anti-inflammatoire et pourraient, théoriquement, réduire l'invasion des colonocytes par le SRAS-CoV-2 (**Baud D et al,2020**). Il existe plusieurs études montrant l'impact des probiotiques supplémentaires dans la prévention des hautes et basses, infections des voies respiratoires chez l'homme. Dans une méta-analyse dont 12 essais cliniques randomisés et 3 720 individus, l'administration de probiotiques a réduit le nombre et la durée des épisodes aigus des voies respiratoires supérieures, la durée de l'antibiothérapie et gravité de la maladie (**Hao Q et al,2015**). Les probiotiques ont également été utilisés pour prévenir infections bactériennes des voies respiratoires inférieures chez les patients gravement malades. Deuxième méta-analyse portant sur près de 2 000 patients a montré que la supplémentation en probiotiques a diminué l'incidence de pneumonie associée à la ventilation (**Bo L et al, 2014 ;Su M et al,2020**). sénescence immunitaire et diminution de la diversité de l'intestin le microbiote a potentiellement augmenté l'incidence des infections dans les personnes âgées, qui présentent un risque accru de COVID-19 (**Pera A et al,2015; Amsterdam D et al.2018**). Ainsi, la consommation quotidienne d'aliments fermentés contenant des probiotiques pourrait améliorer les performances du système immunitaire par interaction avec le microbiote de la Covid 19 et le microbiote intestinal (**Lien et implication possible**)

muqueuse GIT. En double aveugle, essai clinique contrôlé, Guillemard et al. (**Guillemard E et al,2010**). ont évalué la effet du produit laitier contenant Lactobacillus casei chez 1 072 individus, avec un âge médian de 76 ans, pendant 3 mois, et ont montré que les probiotiques réduisaient significativement l'incidence et les épisodes d'infections des voies respiratoires supérieures. En plus de prévenir les infections des voies respiratoires inférieures et supérieures, les probiotiques pourraient aider au traitement de la diarrhée associée avec une infection par le SRAS-CoV-2 elle-même ou causée par les antibiotiques utilisé pour traiter les infections pulmonaires secondaires (**Szajewska H et al,2016**). Un des les facteurs de risque associés à l'infection par le SRAS-CoV-2 sont pneumonie bactérienne secondaire. Dans des travaux récents sur le COVID 19, les infections secondaires étaient significativement corrélées aux pires pronostic, résultats et décès (**Fan J et al,2020**). Une méta-analyse réalisée par Szajewska et al. (**Szajewska H et al, 2019**) en utilisant 18 tests contrôlés randomisés des essais cliniques, avec 4 208 participants, ont démontré que par voie orale L'administration de probiotiques Lactobacillus rhamnosus GG a été associée à une diminution de la durée de la diarrhée et à une réduction hospitalisations chez les patients hospitalisés. Les antibiotiques induisent des altérations de l'équilibre du microbiote intestinal, qui peuvent entraîner une diarrhée associée aux antibiotiques. Les probiotiques pourraient prévenir cette condition via le renforcement de la barrière épithéliale et restauration de l'eubiose. En effet, une méta-analyse incluant 33 essais cliniques randomisés et contrôlés, avec 6 352 sujets, ont démontré que la supplémentation en probiotiques confère un effet protecteur modéré sur la diarrhée associée aux antibiotiques, réduire sa durée (**Guo Q et al, 2019**). L'amélioration de la microécologie intestinale et de la processus d'eubiose par la prise de probiotiques peut favoriser un système immunitaire et prévenir une inflammation excessive ou infections secondaires (**He L-H et al,2020 ; Hanada S et al,2018 ; Descamps HC et al,2019**). Conformément, certaines souches de Bifidobacterium, Lactobacillus paracasei et L.rhamnosus réduire la survenue d'infections respiratoires, tels que H1N1, H3N2 et H5N1 en renforçant le vaccin réponses immunitaires (**Zelaya H et al,2016 ; Lei H et al,2010 ; Samuelson DR et al,2015**). Cette amélioration de la interactions microbiote-système immunitaire muqueux pourraient également bénéficier les réponses immunitaires à la vaccination contre le virus SRAS CoV-2. Néanmoins, même si nous émettons l'hypothèse que la dysbiose ou la modulation du microbiote pourraient potentiellement affecter l'efficacité des vaccins COVID-19, à ce jour, il n'y a pas de ont publié des études concernant la relation entre le microbiote pulmonaire intestinal et la vaccination contre cette infection. Malgré ça, des chercheurs du monde entier travaillent en permanence sur la recherche de vaccins contre le COVID-19 et certains d'entre eux ont été récemment approuvés pour un usage humain (**Ramasamy MN et al,2020 ; Polack FP et al,2020**). Au vu des connaissances actuelles, la modulation du microbiote est à l'étude en tant que thérapie d'appoint possible pour COVID-19. D'Ettorre et al. (**d'Ettorre G et al,2020**). ont évalué l'impact des Covid 19 et le microbiote intestinal (Lien et implication possible)

probiotiques pour réduire la progression de la maladie, chez 28 patients. Les sujets inclus présentés fièvre, atteinte pulmonaire et demande d'oxygénothérapie non invasive. Les patients ont reçu des antibiotiques, du tocilizumab et de l'hydroxychloroquine, seul ou en association, et l'administration de probiotiques multisouches (2 400 milliards de bactéries/jour). La formulation probiotique contenait *Lactobacillus acidophilus*, *L. helveticus*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *Bifidobacterium lactis* et *Streptococcus thermophilus*. Après 3 jours de supplémentation, tous les patients du groupe probiotique ont présenté une rémission de la diarrhée et la résolution d'autres symptômes, par rapport à 42 témoins sains. Après 7 jours, le probiotique groupe a montré une diminution significative du risque estimé de insuffisance respiratoire, et dans les hospitalisations en unités de soins intensifs et la mortalité, soulignant le rôle important de l'axe intestin-poumon dans le contrôle de l'infection par le SRAS-CoV-2 (d'Etterre G et al, 2020). De plus, au moment où nous écrivons cette revue, il y a environ 10 essais cliniques enregistrés sur ClinicalTrials.gov et actuellement en cours d'évaluation l'impact de l'utilisation de probiotiques et de modulateurs de l'intestin microbiote sur le COVID-19.

### 3.5.3. Effet de probiotique sur les infections respiratoires

Depuis le déclenchement de la pandémie de COVID-19, plusieurs stratégies de traitement ont été adoptées soit pour réduire la réponse inflammatoire, soit pour raccourcir la durée de la maladie/inflammation. Une série d'antiviraux, d'anti-inflammatoires, de multivitamines et de probiotiques ont été utilisés dans l'intervention clinique (Kurian SJ et al, 2021 ; Rozga et al, 2021). Les rapports indiquent une réponse mitigée des probiotiques combinées avec des multivitamines et d'autres thérapeutiques. Les preuves de la recherche ont démontré que les probiotiques pendant le traitement COVID-19 réduisent la charge virale et la réponse inflammatoire. Il est important de noter que de telles interventions combinent plusieurs multivitamines, antiviraux et anti-inflammatoires. Par exemple, dans une étude basée sur l'analyse de la séquence génomique des selles des échantillons de patients COVID-19, la population de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont été diminuées, et ces patients ont rapporté une forme sévère de SDRA/détresse respiratoire (Li H et al, 2020 ; Gao QY et al, 2020). L'utilisation de probiotiques était également importante pour minimiser le risque de défaillance multiviscérale. Par exemple, une étude a démontré que *Paenibacillus* sp.B38 supprimait l'hypertension, l'hypertrophie cardiaque et la fibrose induites par l'angiotensine-II. Sur la base de découvertes antérieures, *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128, *B. bifidum* et *B. subtilis* ont montré une immunité améliorée peut servir de candidat prometteur pour le nSARS-CoV-2 (Jayawardena R et al, 2020 ; Chan CKY et al, 2020). De plus, les réponses de *L. gasseri* SBT2055, *L. casei* DK128 et *B. subtilis* 3 étaient

significatives en offrant une meilleure survie dans les études animales et *L. rhamnosus* CRL1505, *L. gasseri* SBT2055, et des souches de *B. bifidum* pour leurs propriétés anti-inflammatoires

**Tableau 02.**Fonctions antivirales du microbiote intestinal.

<b>Espèces bactériennes</b>	<b>Intervention</b>	<b>Mécanismes</b>	<b>References</b>
<b>Commensal microbiota</b>	<b>Traitement antibiotique</b>	Régule la génération de cellules T CD4 et CD8 spécifiques du virus Fournit des signaux menant à l'expression de l'ARNm pour pro-IL-1 $\beta$ et pro-IL-18	<b>Ichinohe <i>et al</i> ,2011</b>
<b>Commensal microbiota</b>	<b>Traitement antibiotique</b>	Améliore la fonction des macrophages alvéolaires primaires	<b>Schuijtet <i>al</i> , 2016</b>
<b>Commensal microbiota</b>	<b>Streptococcus pneumoniae traitement</b>	Modifie le phénotype des neutrophiles en régulant à la baisse les neutrophiles l'expression d'une molécule inhibitrice de l'efférocytose réduit la sensibilité à pneumonie grave	<b>Felix <i>et al</i>;2018</b>
<b>Bacteroides species increased</b>	<b>SCFA traitement</b>	Amélioration du métabolisme des cellules CD8+T Augmentation de la génération de macrophages avec une capacité réduite à produire CXCL1 dans les voies respiratoires Recrutement réduit des neutrophiles, entraînant une atténuation des poumons	<b>Trompette <i>et al</i>,2018</b>

		immunopathologie	
<b>Clostridium orbiscindens</b>	<b>Traitement antibiotique</b>	Signalisation IFN de type I améliorée dans les macrophages	<b>Steedet al,2018</b>
<b>Commensal microbiota</b>	<b>Transfert de microbiote</b>	Production de réponses cellulaires CD8 + T spécifiques au virus via les cellules dendritiques	<b>Thackrayet al, 2018</b>
<b>Lachnospiraceae spp.</b>	<b>SCFA traitement</b>	Réponses IFN-β médiées par GPR43 et dépendantes de l'IFNAR dans l'épithélium pulmonaire cellules	<b>Antuneset al, 2019</b>
<b>Lactobacillus plantarum L-137</b>	<b>SCFA traitement</b>	Activité pro-inflammatoire Réponse immunitaire Th1	<b>Murosakiet al,1998</b>

**Tableau 03.**Le tableau résume les espèces bactériennes disponibles en tant que pro biotiques à usage alimentaire (Carter *et al* , 2016 ; Chingwaru *et al*,2016).

<b>Genre</b>	<b>Espèces de probiotiques</b>
<b>Lactobacille</b>	<i>L. acidophilus</i> <i>L. amylovorus</i> <i>L. casei</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. pentosus</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i>
<b>Bifidobacterium</b>	<i>B. animalis</i> <i>B.adolescentis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. Longum</i>
<b>Lactic Acid Bacteria</b>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactococcuslactis</i> <i>Streptococcus thermophiles</i>
<b>Other Microorganisms</b>	<i>Bacillus clausii</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ( <i>boulardi</i> )

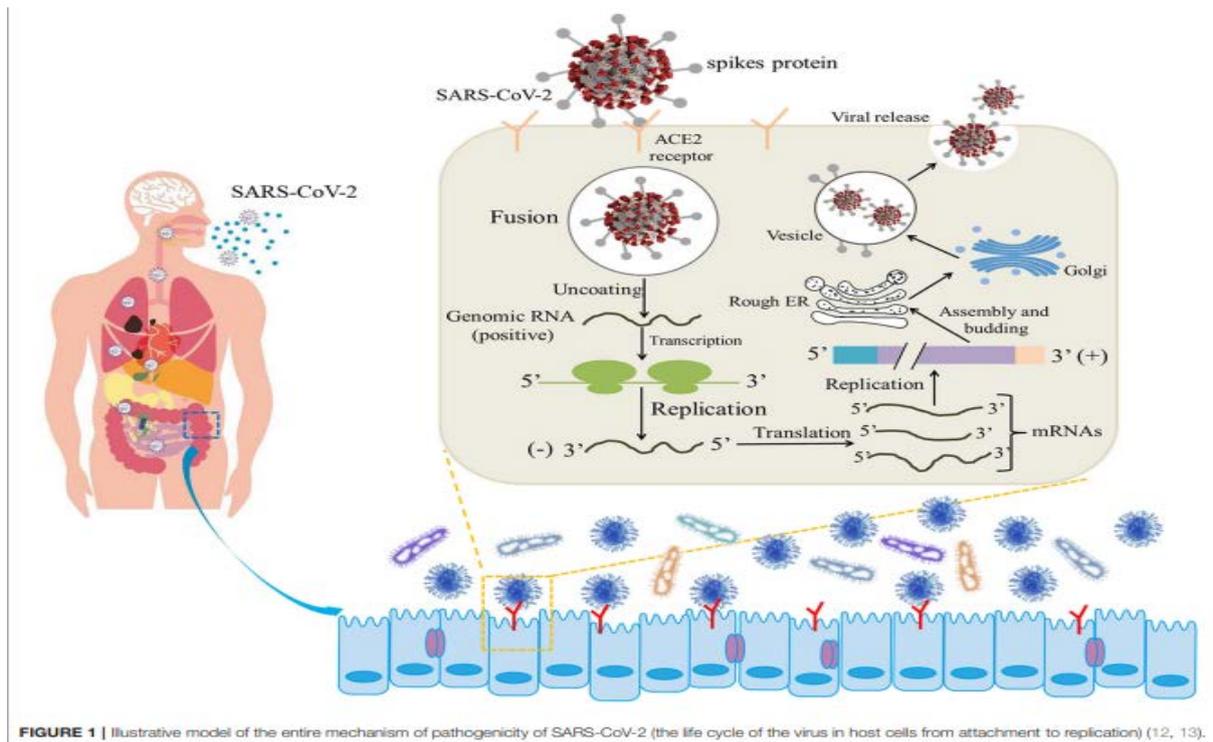


FIGURE 1 | Illustrative model of the entire mechanism of pathogenicity of SARS-CoV-2 (the life cycle of the virus in host cells from attachment to replication) (12, 13).

**Figure 25.** Modèle illustratif de l'ensemble du mécanisme de pathogénicité du SRAS-CoV-2 (le cycle de vie du virus dans les cellules hôtes, de l'attachement à la réplication (Tortorici *et al*, 2019 ;Xiao *et al* ,2020).



Depuis fin 2019, le monde fait face à une pandémie connue sous le nom de Covid-19. Cette dernière est considérée comme un problème de santé publique préoccupant. Ses conséquences sont nombreuses, notamment la mortalité et la morbidité. Le virus SARS-CoV-2 est l'agent viral responsable de cette maladie respiratoire. Il a été identifié pour la première fois en Chine et son origine n'a pas été encore confirmée. Le SARS-CoV-2 utilise le récepteur ACE2 comme clé pour pénétrer à l'intérieur de la cellule hôte, pour se répliquer et produire ses particules virales. L'infection Covid-19 peut être symptomatique ou asymptomatique et les personnes atteintes par le SARS-CoV-2 peuvent présenter des formes légères, modérés ou sévères.

Le MI humain est un écosystème composé de milliards de bactéries appartenant à une grande diversité de phyla bactériens, propre à chaque individu mais certaines espèces dominantes sont communes à tous. Il est hautement dynamique et assure des fonctions essentielles de barrière, ainsi que des fonctions métaboliques et immunitaires. En revanche, un certain nombre de facteurs peut entraîner de manière transitoire le déséquilibre de cette flore, tel que la prise d'antibiotiques, la modification du régime alimentaire et l'âge. Durant ce déséquilibre (dysbiose), une espèce sélectionnée prolifèrera de manière exagérée en dépit d'une autre et sera susceptible de déclencher des pathologies digestives ou extra-digestives.

Il est bien évident que la flore intestinale et ses métabolites jouent un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte. Cette flore peut être également perturbée et affectée par le SARS-CoV-2. Le tropisme du SARS-CoV-2 dans le tractus gastro-intestinal est effectué par sa liaison à l'ACE2 exprimé à la surface des cellules épithéliales, sa détection dans les selles et ses symptômes GI. Les personnes infectées, présentent des symptômes GI tels que la diarrhée et le vomissement qui sont généralement causés par un déséquilibre intestinal. Elles sont plus sensibles au SARS-CoV-2 et au développement d'une Covid-19 plus grave particulièrement chez les personnes âgées et les personnes ayant déjà un historique de comorbidités intestinales. Dans les deux cas, la flore intestinale est moins diversifiée dans laquelle les micro-organismes bénéfiques commensaux perdent du terrain.

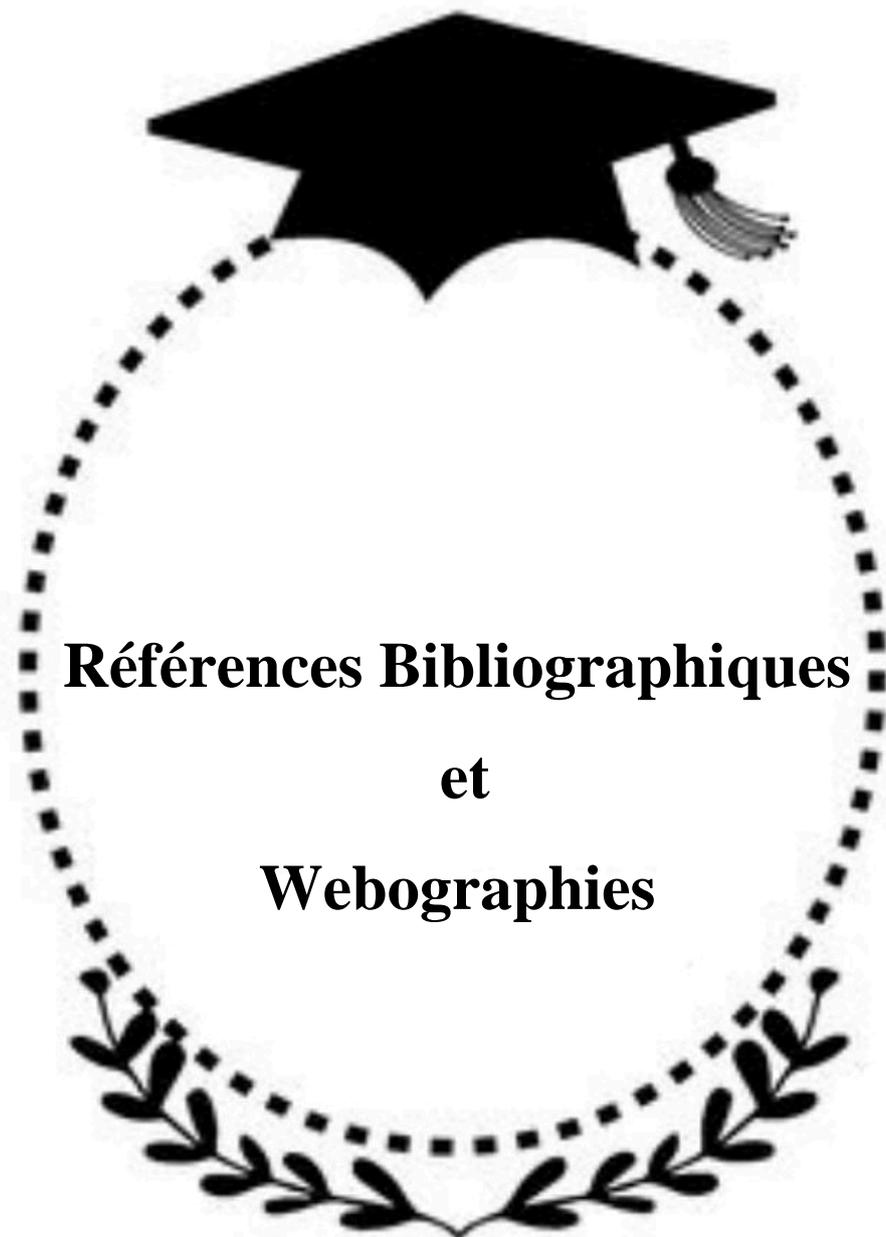
Le dysfonctionnement dans le tractus intestinal, lié à l'infection respiratoire, entraîne d'une part une altération de la flore intestinale et une inflammation grâce à l'interaction bidirectionnelle équilibrée entre le MI et le système immunitaire. Ce qui peut entraîner « une tempête de cytokines » conduisant ainsi à un syndrome respiratoire aigu sévère chez les patients atteints d'une forme grave de Covid-19 et ayant des symptômes GI. L'altération de l'ACE2, d'autre part, provoque une dysbiose intestinale et peut aboutir au syndrome de l'intestin qui fuit. L'amélioration de la composition de cette flore et de la proportion de ses métabolites grâce à la consommation des

## **Conclusion**

---

probiotiques et l'adoption d'un régime alimentaire sain et équilibré pourrait être une stratégie potentielle pour prévenir et traiter la maladie à coronavirus Covid-19.

Cette étude bibliographique, menée sur l'impact potentiel de l'infection au SRAS-CoV-2 sur le MI humain, a permis de déceler que la flore intestinale pourrait être l'un des médiateurs des réponses gastro-intestinales et immunitaires anormales chez les patients atteints de Covid-19.



## Références bibliographiques et webographie

1. A.L. McCormick, ES. Mocarski CMV modulation de la réponse de l'hôte à infection, dans : A. Arvin, B. Roizman, E. Mocarski, G. Campadelli-Fiume, K. Yamanishi, PS Moore, R. Whitley (Eds.), Virus de l'herpès humain : biologie, thérapie et immunoprophylaxie, Cambridge University Press, Cambridge, 2007, p. 324–338.
2. Aguilar EC, Santos LC, Leonel AJ, et al. Oral butyrate reduces oxidative stress in atherosclerotic lesion sites by a mechanism involving NADPH oxidase down regulation in endothelial cells. *J Nutr Biochem*. 2016;34:99-105.
3. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol*. 2020;44(3):265-272.
4. Amsterdam D, Ostrov BE. The Impact of the Microbiome on Immunosenescence. *Immunol Invest* (2018) 47(8):801–11. doi: 10.1080/08820139.2018.1537570.
5. Andreas NJ, Kampmann B, Le-Doare KM. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*. 2015;91(11):629-635.
6. Andriamaheryrasolofo E. Analyse du microbiote du lait par les méthodes moléculaires. Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation université Laval Québec; 2010.
7. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* (2013) 504:451–5. doi: 10.1038/nature12726.
8. ARRIETA, M.C., et al.2014. The intestinal microbiome in early life : health and disease. *Frontiers in Immunology*. Vol. 5, 427.
9. ARUMUGAM M., RAES J., PELLETIER E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 2011, 473 (7346), 174-180. Doi: 10.1038/nature09944.
10. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov, II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K (2011) Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 331: 337-341.
11. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Res Int* (2018) 2018:8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.
12. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385-394.
13. Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: A longitudinal birth cohort study. *European Respiratory Journal*. 2017;49(5):1602019.
14. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatric Clinics*. 2013;60(1):49-74.
15. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes MetabSyndr*. 2020;14(3):247-250.
16. Batty GD, Dearly IJ, Luciano M, Altschul DM, Kivimäki M, Gale CR. Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: prospective cohort study based on a community sample. *Brain BehavImmun*. 2020;89:569-578.
17. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health* (2020) 8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186
18. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health* (2020) 8:186. doi: 10.3389/fpubh.2020.00186.
19. Benito D, Lozano C, Jiménez E, Albújar M, Gómez A, Rodríguez JM, et al. Characterization of Staphylococcus aureus strains isolated from faeces of healthy neonates and potential mother-to-infant microbial transmission through breastfeeding. *FEMS Microbiology Ecology*. 2015;91(3):fiv007.

## Références bibliographiques et webographie

20. Biagi E, Quercia S, Aceti A, Beghetti I, Rampelli S, Turrone S, et al. The bacterial ecosystem of mother's milk and infant's mouth and gut. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8:1214.
21. Bo L, Li J, Tao T, Bai Y, Ye X, Hotchkiss RS, et al. Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* (2014) 10: CD009066. doi: 10.1002/14651858.CD009066.pub2.
22. BOCLE J.-C., THOMANN C. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2005.
23. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: السميائية marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(2):168-175.
24. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr. janv* 2014;72(1):15-21.
25. Brandl K, Schnabl B. Intestinal microbiota and nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(3):128-133.
26. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156(2):S8-S15.
27. Brook, E.H. Frazier, Microbiologie aérobie et anaérobie en intra-abdominal infections associées à la diverticulite, *J. Med. Microbiol*. 49 (2000) 827–830.
28. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*.2017;15(1):55-63.
29. Burcelin, R., Zitvogel, L., Fond, G., Sokol, H. 2016. Microbiote intestinal (flore intestinale) Vol. 457, 7228, pp. 480-484.
30. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 2005; 26(4):369-375.
31. C. Stelter, R. K`appeli, C. K`onig, A. Krah, W.D. Hardt, B. Stecher, D. Bumann, La lectine muqueuse induite par Salmonella RegIII $\beta$  tue le microbiote intestinal concurrent, *PLoS Un* 6 (2011), e20749.
32. Caballero S, Carter R, Ke X, Susac ~ B, Leiner IM, Kim GJ, et al. Distinct but spatially overlapping intestinal niches for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS Pathog* 2015; 11:e1005132.
33. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;96(3):544-551.
34. Cabrera-Rubio R, Mira-Pascual L, Mira A, Collado M. Impact of mode of delivery on the milk microbiota composition of healthy women. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2016;7(1):54-60.
35. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:1626-35.
36. Campeotto., Florence., Anne-Judith., Waligora-Dupriet., Florence Doucet-Populaire., Nicolas Kalach., Christophe Dupont., Marie-José Butel. 2007. «Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (5): 533-42.
37. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinéma O, Svensson J,Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-35.
38. Carlet, J. The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrob Resist Infect Control*;1:39.
39. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5): 1104-1114.
40. Chen J, Thomsen M, Vitetta L. Interaction of gut microbiota with dysregulation of bile acids in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications of probiotics. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):2713-2720.

## Références bibliographiques et webographie

41. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-1100.
42. Chen VL, Hawa F, Berinstein JA, et al. Hepatic steatosis is associated with increased disease severity and liver injury in coronavirus disease-19. *Dig Dis Sci.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06618-3>.
43. Chen Y, Gu S, Chen Y, Lu H, Shi D, Guo J, Wu WR, Yang Y, Li Y, Xu KJ, Ding C, Luo R, Huang C, Yu L, Xu M, Yi P, Liu J, Tao JJ, Zhang H, Lv L, Wang B, Sheng J, Li L. Six mois suivi de la richesse du microbiote intestinal chez les patients atteints de COVID-19. *Intestin.* 2022 ; 71(1):222-225
44. Chiba Y, Shida K, Nagata S, Wada M, Bian L, Wang C, et al. Well-controlled proinflammatory cytokine responses of Peyer's patch cells to probiotic *Lactobacillus casei*. *Immunology* (2010) 130:352–62. doi: 10.1111/j.1365- 2567.2009.03204.x.
45. Cho I, Blaser MJ. Le microbiome humain : à l'interface de la santé et de la maladie. *Révérend Nat Genet* 2012 ; 13(4):260-270. doi:10.1038/nrg3182..
46. Chong H-X, Yusoff NAA, Hor Y-Y, Lew L-C, Jaafar MH, Choi S-B, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* (2019) 102:4783–97. doi: 10.3168/jds.2018-16103.
47. Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR, Cummings JH (1992) Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology* 102: 1269-1277.
48. Churov AV, Mamashov KY, Novitskaia AV. Homeostasis and the functional roles of CD4(+) Treg cells in aging. *Immunol Lett.* 2020; 226:83-89.
49. Cipolletta D, Feuerer M, Li A, et al. PPAR- $\gamma$  is a major driver of the accumulation and phenotype of adipose tissue Treg cells. *Nature.* 2012;486(7404):549-553.
50. Civardi E, Garofoli F, Tzialla C, Paolillo P, Bollani L, Stronati M. Microorganisms in human milk: Lights and shadows. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2013;26(sup2):30-34.
51. Clarke, G., Sandhu, K. V., Griffin, B. T., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Hyland, N. P. (2019). Gut reactions: breaking down xenobiotic–microbiome interactions. *Pharmacological reviews*, 71(2), 198-224.
52. Coconnier MH, Klaenhammer TR, Kerneis S, Bernet MF, Servin AL. Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 on human enterocyte and mucus-secreting cell lines in culture. *Appl Environ Microbiol.* juin 1992;58(6):2034-9.
53. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 $\alpha$ /glycolysis-dependent axis. *Cell Metabol.* 2020;32(3):437-446.
54. COLLIGNON A., BUTEL M.-J. « Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 19-35.
55. COLLIGNON, A., BUTEL, M.-J. 2004. Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale. [auteur du livre] J.-C. RAMBAUD, et al. *Flore microbienne intestinale. Physiologie et pathologie digestives.* Montrouge : John Libbey Eurotext, pp. 19-38.
56. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014;7(1):17-44.
57. Conte L, Toraldo DM. Targeting the gut-lung microbiota axis by means of a high-fibre diet and probiotics may have anti-inflammatory effects in COVID-19 infection. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937170.
58. CORTHIER G. « Flore intestinale et santé : quels enjeux ? » *Nutrition Clinique et Métabolisme.* juin 2007. Vol. 21, n°2, p. 76-80.

## Références bibliographiques et webographie

59. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164020>.
60. D’Ettorre G, Ceccarelli G, Marazzato M, Campagna G, Pinacchio C, Alessandri F, et al. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: The Role of Oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic Strategy to Avoid the Progression of COVID-19. *Front Med* (2020) 7:389. doi: 10.3389/fmed.2020.00389 .
61. DC sauvage. Écologie microbienne du tractus gastro-intestinal. *Ann Rev Microbiol* 1977; 31:107–33.
62. Descamps HC, Herrmann B, Wiredu D, Thaiss CA. The path toward using microbial metabolites as therapies. *EBioMedicine* (2019) 44:747–54. doi: 10.1016/j. ebiom. 2019.05.063 **138**. Lei H, Xu Y, Chen J, Wei X, Lam DM-K. Immunoprotection against influenza H5N1 virus by oral administration of enteric-coated recombinant *Lactococcus lactis* mini-capsules. *Virology* (2010) 407(2):319– 24. doi: 10.1016/j.virol.2010.08.007.
63. Do JY, Kim SW, Park JW, Cho KH, Kang SH. Is there an association between metformin use and clinical outcomes in diabetes patients with COVID-19? *Diabetes Metab*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.10.006>.
64. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-11975.
65. Doré, J., Corthier, G. 2010. The human intestinal microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol*.(34).
66. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *AmJ Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1372-1379.
67. Ducluzeau R. Ecosystème microbien du tube digestif. *EMC- Gastro-Entérologie*. 1998;8:1.
68. Ducrotté P. Le microbiote intestinal : un organe à part entière - Microbiote et troubles fonctionnels intestinaux, John Libbey Eurotext; 2017, p. 113-24.
69. E. S´anchez, J.M. Laparra, Y. Sanz, Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in pathogenèse de la maladie coeliaque, *Appl. Environ. Microbiol*. 78 (2012) 6507–6515.
70. E.A. Kennedy, KY. King, M. T. Baldrige, modèles de microbiote de souris : comparaison souris sans germes et traitement antibiotique comme outils pour modifier les bactéries intestinales, *Devant. Physiol*. 9 (2018) 1534.
71. Eckburg PB. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 10 juin2005;308(5728):1635-8.
72. El Aidy, S., Van Den Bogert, B., & Kleerebezem, M. (2015). The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Current opinion in biotechnology*, 32, 14-20.
73. FALLANI, M., et al.2010. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe : geographic influence beyond delivery mode, breastfeeding, and antibiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Vol. 51, 1, pp. 77-84.
74. Fan J, Li X, Gao Y, Zhou J, Wang S, Huang B, et al. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect* (2020) 81:e64–7. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.047.
75. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockerson cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-2610.
76. Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-939.
77. Fitzstevens JL, Smith KC, Hagadorn JI, Caimano MJ, Matson AP, Brownell EA. Systematic review of the human milk microbiota. *Nutrition in Clinical Practice*. 2017;32(3):354-364.

## Références bibliographiques et webographie

78. FONTY G., CHAUCHEYRAS-DURAND F. Les écosystèmes digestifs. Tec & Doc.Paris : Lavoisier, 2007. XIX-311 p.
79. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut-microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262-266.
80. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):576-590.
81. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, Eberl G, Snel J, Kelly D, Cerf-Bensussan N (2009) The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 31: 677-689.
82. Ganesan K, Chung SK, Vanamala J, Xu B. Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: a novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
83. Gao Y, Liu T, Zhong W, et al. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a preliminary retrospective report. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1055–1059.
84. Gendron M-C. Cytométrie en flux. EMC- Biol Médicale. 2003;1-0.
85. Gérard P, Bernalier-Donadille A (2007) Les fonctions majeurs du microbiote intestinal Cahiers de Nutrition et de Diététique 42: 28-36.
86. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2017) 14:491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
87. Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Aguilera M, Muñoz-Quezada S, Bermudez-Brito M, Peso-Echarri P, et al. Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57(4):461-466.
88. González R, Mandomando I, Fumadó V, Saco C, Macete E, Alonso PL, et al. Breast milk and gut microbiota in African mothers and infants from an area of high HIV prevalence. *PLoS One*. 2013;8(11).
89. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is upregulated in the human failing heart. *BMC Med*. 2004;2:19.
90. Grall, N., Andremont, A., Ruppé, E. 2017. Microbiote intestinal. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2/fr/data/traites/bioemb-75692](http://www.em-premium.com/doc-distant-univ-lille2/fr/data/traites/bioemb-75692) [Internet]. 13 janv 2017 [cité 30 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant-univ-lille2.fr/article/1101744/resultatrecherche/1>.
91. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: A brief review. *Frontiers in Pediatrics*. 2015;3:17.
92. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L. le microbiote intestinal chez les patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 ou de la grippe H1N1. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2669-2678. doi : 10.1093/cid/ciaa709.
93. Guarisco G, Leonetti F. Covid-19 and diabetes: when a pandemic crosses another pandemic. *Eat Weight Disord*. 2020. [https://doi.org/ 10.1007/s40519-020-00958-9](https://doi.org/10.1007/s40519-020-00958-9).
94. Guillemard E, Tondou F, Lacoïn F, Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* (2010) 103(1):58–68. doi: 10.1017/S0007114509991395.
95. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* (2019) 4:CD004827. doi: 10.1002/14651858. CD004827.pub5.
96. H. Zafar, M.H. Saier Jr., Génomique comparative des protéines de transport dans sept Espèce Bacteroides, *PLoS One* 13 (2018), e0208151.

## Références bibliographiques et webographie

97. H. Zafar, M.H. Saier, espèces Gut Bacteroides en bonne santé et maladie, *Gut Microb.* 13 (2021) 1848158.
98. HAGIAGE M. La flore intestinale : de l'équilibre au déséquilibre. Paris : Vigot, 1994.120.
99. Hanada S, Pirezadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front Immunol* (2018) 9:2640. doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
100. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) 2:CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
101. He L-H, Ren L-F, Li J-F, Wu Y-N, Li X, Zhang L. Intestinal Flora as a Potential Strategy to Fight SARS-CoV-2 Infection. *Front Microbiol* (2020) 11:1388. doi: 10.3389/fmicb.2020.01388.
102. He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. Intestinal flora as السميائية potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol.* 2020;11:1388.
103. Heikkilä MP, Saris P. Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. *Journal of Applied Microbiology.* 2003;95(3):471-478.
104. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, 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* (2014) 11:506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
105. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism.* 2020;107:154217.
106. Hindré T. Le microbiote intestinal humain. Laboratoire adaptation et pathogénie des microorganismes; 2012.
107. Hoel H, Heggelund L, Reikvam DH, et al. Elevated markers of gut leakage and inflammasome activation in COVID-19 patients with cardiac involvement. *J Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13178>.
108. Hooper, LV., Gordon, GI. 2001. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*;(292).
109. Hori T, Kiyoshima J, Shida K, Yasui H. Effect of intranasal administration of Lactobacillus casei Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin Diagn Lab Immunol* (2001) 8:593–7. doi: 10.1128/CDLI.8.3.593-597.2001.
110. Huh SY, Rifas-shiman SL, Zera CA, Edwards JWR, Okey E, Weiss ST, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2012;97:610–6.
111. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6(6).
112. Ichinohe, I.K. Pang, Y. Kumamoto, DR Peper, J.H. Ho, T.S. Murray, A. Iwasaki, Le microbiote régule la défense immunitaire contre les voies respiratoires infection par le virus de la grippe A, *Proc. Natl. Acad. Sci. États-Unis* 108 (2011) 5354–5359.
113. IVANOV, I.I., HONDA, K.2012. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* Vol. 12, 4, pp. 496-508.
114. J. Soki, M. Gal, J.S. Brazier, VO Rotimi, E. Urb'an, E. Nagy, B.I. Dürden, Étude moléculaire des éléments génétiques contribuant au métronidazole résistance dans les souches de Bacteroides, *J. Antimicrob. Chimimère.* 57 (2006) 212–220.
115. J.K. Pfeiffer, J.L. Sonnenburg, Le microbiote intestinal et la sensibilité virale, *Devant. Microbiol.* 2 (2011) 92.
116. Jeong M, Kim JH, Yang H, Kang SD, Song S, Lee D, et al. Heat Killed Lactobacillus plantarum KCTC 13314BP Enhances Phagocytic Activity and Immunomodulatory Effects Via Activation of MAPK and STAT3 Pathways. *J Microbiol Biotechnol* (2019) 29:1248–54. doi: 10.4014/jmb.1905.05066.

## Références bibliographiques et webographie

117. Jeurink P, Van Bergenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels L, Fernández L, Garssen J, et al. Human milk: A source of more life than we imagine. *Beneficial Microbes*. 2013;4(1):17-30.
118. Jiao W, Zhang Z, Xu Y, et al. Butyric acid normalizes hyperglycemia caused by the tacrolimus-induced gut microbiota. *Am J Transpl*. 2020;20(9):2413-2424.
119. Jiménez E, de Andrés J, Manrique M, Pareja-Tobes P, Tobes R, Martínez-Blanch JF, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *Journal of Human Lactation*. 2015;31(3):406-415.
120. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
121. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eera E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infant in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
122. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature*. 2013;498(7452):99-103.
123. Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, Kraft CS, Dhere T, Henn MR, et al. A novel microbiome therapeutic increases gut microbial diversity and prevents recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Infect Dis* 2016; 214:173–81.
124. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado M, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *Journal of Perinatology*. 2014;34(8):599-605.
125. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci*. 2018;132(6):701-718.
126. Kullar R, Patel AP, Saab S. Hepatic injury in patients with COVID-19. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(10):841-849.
127. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct patterns in human milk microbiota and fatty acid profiles across specific geographic locations. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1619.
128. Kumar RVJ, Seo BJ, Mun MR, Kim C-J, Lee I, Kim H, et al. Putative probiotic *Lactobacillus* spp. from porcine gastrointestinal tract inhibit transmissible gastroenteritis coronavirus and enteric bacterial pathogens. *Trop Anim Health Prod* (2010) 42:1855–60. doi: 10.1007/s11250-010-9648-5.
129. Kwok S, Adam S, Ho JH, et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes*. 2020;10(6):e12403. <https://doi.org/10.1111/cob.12403>.
130. L.I. Crouch, M.V. Liberato, PA Urbanowicz, A. Baslé, C.A. Lamb, CJ Stewart, K. Cooke, M. Doona, S. Needham, R.R. Brady, J.E. Berrington, K. Madunic, M. Wuhler, P. Chater, J.P. Pearson, R. Glowacki, E.C. Martens, F. Zhang, R. J. Linhardt, D.I.R. Spencer, D.N. Bolam, membres éminents de l'intestin humain le microbiote exprime des O-glycanases à action endo pour initier la dégradation de la mucine, *Nat.Commun*. 11 (2020) 4017.
131. Laboratoire Pileje. Le microbiote intestinal dans tous ses états.2013.
132. Lagier JC. Gut microbiota and *clostridium difficile* infections. *Hum Microbiome J* 2016;2:10-4.
133. Lai H-H, Chiu C-H, Kong M-S, Chang C-J, Chen C-C. Probiotic *Lactobacillus casei*: Effective for Managing Childhood Diarrhea by Altering Gut Microbiota and Attenuating Fecal Inflammatory Markers. *Nutrients* (2019) 11(5):1150. doi: 10.3390/nu11051150.
134. Lamoril J, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizegarène P, Bogard M. Les techniques de séquençage de l'ADN : une révolution en marche. Première partie. *Immuno-Anal BiolSpéc*. oct 2008;23(5):260- 79.
135. Landman C, Quevrain E (2016) [Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications]. *La Revue de médecine interne* 37: 418-423.
136. LECLERC M., JUSTE C., BLOTTIERE H., DORE J. « Microbiote intestinal : un univers méconnu ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avril 2007. Vol. 42, Supplement 2, p. 22-27

## Références bibliographiques et webographie

137. Lichtenstein GR, Olson A, Travers S, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Hanauer SB, Sandborn WJ (2006) Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 101: 1030-1038.
138. Lin PW, Nasrallah TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: récent scientific advances in pathophysiology and prévention. *Semin Perinatol* 2008;32:70-82.
139. Lippi G, de Oliveira MHS, Henry BM. Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 33(1):114–115.
140. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in السميائية retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(1):69-72.
141. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133:405–13. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.020 .
142. LV. Hooper, T. Midtvedt, J.I. Gordon, Comment les interactions hôte-microbien façonnent la environnement nutritif de l'intestin des mammifères, *Annu. Rév. Nutr.* 22 (2002) 283–307.
143. M. Diard, W.D. Hardt, Evolution de la virulence bactérienne, *FEMS Microbiol. Rév.* 41 (2017) 679–697.
144. M. Schirmer, S.P. Smekens, H. Vlamakis, M. Jaeger, M. Oosting, E.A. Franzosa, R. Ter Horst, T. Jansen, L. Jacobs, M.J. Bonder, A. Kurilshikov, J. Fu, L.A. B. Joosten, A. Zernakova, C. Huttenhower, C. Wijmenga, M.G. Netea, R. J. Xavier, Relier le microbiome intestinal humain à la cytokine inflammatoire capacité de production, cellule 167 (2016) 1125-1136, e1128.
145. M. Schirmer, V. Kumar, M.G. Netea, R.J. Xavier, Les causes et les conséquences de variation de la production de cytokines humaines en santé, *Curr. Avis. Immunol.* 54 (2018) 50–58.
146. Mackiewicz V. Séquençage des acides nucléiques. *EMC- Biol Médicale.* 2003;1-0.
147. Macpherson AJ, Harris NL (2004) Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature reviews Immunology* 4: 478-485.
148. Mandaliya DK, Seshadri S. Short chain fatty acids, pancreatic dysfunction and type2 diabetes. *Pancreatology.* 2019;19(2): 280-284.
149. Maniar K, Singh V, Moideen A, Bhattacharyya R, Chakrabarti A, Banerjee D. Inhalational supplementation of metformin butyrate: strategy for prevention and cure of various pulmonary disorders. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:495-506.
150. Mardinoglu A, Boren J, Smith U. Confounding effects of metformin on the human gut microbiome in type 2 diabetes. *Cell Metabol.* 2016;23(1):10-12.
151. Marteau P. Microbiote intestinal. *EMC- Gastro-Entérologie.* 2013;8:1-8.
152. Martín R, Langa S, Reviriego C, Jiménez E, Marín ML, Xaus J, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of Pediatrics.* 2003;143(6):754-758.
153. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodriguez-Baños M, Campo RD, Fernández L, et al. Sharing of bacterial strains between breast milk and infant feces. *Journal of Human Lactation.* 2012;28(1):36-44.
154. McNelis JC, Olefsky JM. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity.* 2014;41(1):36-48.
155. Miani C, Ticinesi A, Gerritse J, Nouvelle A, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infections in hospitalized elderly individuals: a metagenomic study. *Sci Rep* 2016;6:25945.
156. Mohania D, Nagpal R, Kumar M, Bhardwaj A, Yadav M, Jain S, et al. Molecular approaches for identification and characterization of lactic acid bacteria. *Journal of Digestive Diseases.* 2008;9(4):190-198.

## Références bibliographiques et webographie

157. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-913.
158. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends in Molecular Medicine*. 2015;21(2):109-117.
159. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med*. 2009;15(8):914-920.
160. O'Hara, AM., Shanahan, F. 2012. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688–93.
161. Okada H, Kuhn C, Feller H, Bach JF. The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1-9.
162. Olivares M, Albrecht S, De Palma G, Ferrer MD, Castillejo G, Schols HA, et al. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease. *European Journal of Nutrition*. 2015;54(1):119-128.
163. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776.
164. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, et al. Targeting the intestinal microbiota to prevent type2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: a randomised controlled pilot study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041.
165. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(7):647-654.
166. PB. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein, E. Purdom, L. Dethlefsen, M. Sargent, S.R. Gill, K.E. Nelson, D. A. Relman, Diversité du microbe intestinal humain flora, *Science* (New York, NY) 308 (2005) 1635–1638.
167. Penders J, Stobberingh EE, van d'en Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007;62:1223-36.
168. Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, et al. Immun-osenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas* (2015) 82(1):50–5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.05.004.
169. Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724-ee32.
170. Philippe Marteau., Joël Doré. 2017. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. *John LibbeyEurotext*. 338 p.
171. PHILIPS, Cyriac Abby, AUGUSTINE, Philip, YEROL, Praveen Kumar, et al. Modulating the intestinal microbiota: Therapeutic opportunities in liver disease. *Journal of clinical and translational hepatology*, 2020, vol. 8, no 1, p. 87.
172. Poitras E, Houde A. La PCR en temps réel : principes et applications. *Rev Biol Biotechnol*. Déc 2002;2(2):2-11.
173. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (2020) 383:2603–15. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
174. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ (2002) the microbiology of butyrate formation in the human colon. *FEMS microbiology letters* 217: 133-139.
175. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55-60.
176. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* (2021) 396:1979–93. doi:

## Références bibliographiques et webographie

10.1016/S0140-6736(20)32466-1 Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* (2020) 21:853. doi: 10.1186/s13063-020-04775-4.

177. Rampal P, Beaugerie L, Marteau P, Corthier G. Colites infectieuses de l'adulte. *John Libbeyeurotext*; 2000. 260 p.

178. Ramsay DT, Kent JC, Owens RA, Hartmann PE. Ultrasound imaging of milk ejection in the breast of lactating women. *Pediatrics*. 2004;113(2):361-367.

179. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB (2006) Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research* 47: 241-259.

180. RIGOTTIER-GOIS L., LE BOURHIS A.-G., GRAMET G., ROCHET V., DORE J. « Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes ». *FEMS Microbiology Ecology*. 2003. Vol. 43, n°2, p. 237-245.

181. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, Aguilera-Sánchez N, Redondo JM, Duarte J. Protective effects of short chain fatty acidson endothelial dysfunction induced by angiotensin II. *Front Physiol*. 2020;11:277.

182. Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Microbiota and hypertension: role of the sympathetic nervous system and the immune system. *Am J Hypertens*. 2020;33(10):890-901.

183. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: Is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Advances in Nutrition*. 2014;5(6):779-784.

184. RODRIGUEZ, J.M., et al. 2004.The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. Vol. 26, 26050.

185. RRM, Marques FZ. Diet-related gut microbial metabolites and sensing in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0388-3>.

186. Ruan, W., Engevik, M. A., Spinler, J. K., & Versalovic, J. (2020). Healthy human gastrointestinal microbiome: composition and function after a decade of exploration. *Digestive diseases and sciences*, 65(3), 695-705.

187. Salonen and W. M. de Vos, "Impact of diet on human intestinal microbiota and health," *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, vol. 5, pp. 239-262, 2014.

188. Salva S, Villena J, Alvarez S. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from goat milk: impact on intestinal and respiratory infections. *Int J Food Microbiol* (2010) 141:82-9. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.013.

189. Salyers, Bacteroides du tractus intestinal inférieur humain, *Annu. Tour. Microbiol.* 38 (1984) 293-313. F. Backhed, R.E. Ley, JL Sonnenburg, D.A. Peterson, J.I. Gordon, Hôte-bactérien mutualisme dans l'intestin humain, *Science* (New York, NY) 307 (2005) 1915-1920.

190. Samuelson DR, Welsh DA, Shellito JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol* (2015) 6:1085. doi: 10.3389/fmicb.2015.01085.

191. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab*. 2020;46(6):423-426.

192. Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging. *Exp Gerontol*. 2013;48(12):1379-1386.

193. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *PhysiolRev*.juill 2010;90(3):859-904.

194. SHI, H.N., WALKER, A.2004. Bacterial colonization and the development of intestinal.

195. Shintouo CM, Mets T, Beckwee D, et al. Is inflammaging influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *ExpGerontol*. 2020;141:111079.

## Références bibliographiques et webographie

196. Singh R, van Nood E, Nieuwdorp M, van Dam B, Ten Berge IJ, Geerlings SE, et al. Donor feces infusion for eradication of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O977–8.
197. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of coronavirusdisease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-771.
198. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, Glickman JN, Garrett WS (2013) The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 341: 569-573.
199. Sokol H, Contreras V, Maisonnasse P, Desmons A, Delache B, Sencio V, Machelart A, Brisebarre A, Humbert L, Deryuter L, Gauliard E, Heumel S, Rainteau D, Dereuddre- Bosquet N, Menu E, Ho Tsong Fang R, Lamaziere A, Brot L, Wahl C, Oeuvray C, Rolhion N, Van Der Werf S, Ferreira S, Le Grand R, Trottein F. Infection par le SARS-CoV-2 chez des non-humains primates modifie la composition et l'activité fonctionnelle du microbiote intestinal. *Microbes intestinaux*. 2021;13(1):1-19.
200. Soto A, Martín V, Jiménez E, Mader I, Rodríguez JM, Fernández L. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: Influence of antibiotherapy and other host and clinical factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014;59(1):78.
201. STEWART, J.A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *Journal of Medical Microbiology*. 2005, 54, pp.1239-1242.
202. Su M, Jia Y, Li Y, Zhou D, Jia J. Probiotics for the Prevention of Ventilator Associated Pneumonia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Respir Care* (2020) 65:673–85. doi: 10.4187/respcare.07097.
203. Sundararaman A, Baud D, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol* (2020) 104:8089–104. doi: 10.1007/s00253-020-10832-4.
204. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* (2020) 17(11):687–701. doi: 10.1038/s41575- 020-0344-2.
205. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* (2016) 62(3):495–506. doi: 10.1097/MPG.0000000000001081.
206. Szajewska H, Kołodziej M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Ruszczyński M, Shamir R. Systematic review with meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus* GG for treating acute gastroenteritis in children - a 2019 update. *Aliment Pharmacol Ther* (2019) 49(11):1376–84. doi: 10.1111/apt.15267.
207. T. Ichinohe, H. K. Lee, Y. Ogura, R. Flavell, A. Iwasaki, Reconnaissance de l'inflammasome du virus de la grippe est essentielle pour les réponses immunitaires adaptatives, *J. Exp. Méd.* 206 (2009) 79–87.)
208. T. Miki, N. Okada, W.-D. Hardt, Lectine bactéricide inflammatoire RegIIIβ : ami ou ennemi pour l'hôte? *Microbe intestinal*. 9 (2018) 179–187.
209. T. Miki, R. Goto, M. Fujimoto, N. Okada, W.D. Hardt, La lectine bactéricide RegIIIβ prolonge la colonisation intestinale et l'entéropathie chez la souris streptomycine modèle pour la diarrhée à *Salmonella*, *Cell Host Microbe* 21 (2017) 195–207.
210. Tahar A. Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués. [Québec]: Faculté des sciences de l'agriculture et de l'alimentation université Laval; 2005.
211. Tang L, Gu S, Gong Y, Li B, Lu H, Li Q, Zhang R, Gao X, Wu Z, Zhang J, Zhang Y, Li L. Signification clinique de la corrélation entre les modifications des principales bactéries intestinales Espèces et gravité du COVID-19. *Ingénierie (Pékin)*. 2020 ; 6(10):1178-1184.

## Références bibliographiques et webographie

212. Ted Jost., Christophe Lacroix., Christian Braegger., Christophe Chassard. .2016 Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutr Rev.* Oct 2016;73(7):426-37.
213. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, shields MD , cardwell CR. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
214. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birthday and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 2014;99:362-8.
215. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, Sharma R, Hudak ML, Neu J, Mai V. Intestinal l'écologie microbienne et les facteurs environnementaux affectant l'entérocologie néonatale. *PLoS One* 2013 ; 30;8(12):e83304. doi : 10.1371/journal.pone.0083304.
216. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, COX LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life boy masse. *Int J Obes* 2013;37:16-23.
217. Trøseid M, Andersen G, Broch K, Hov JR. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: current knowledge and future directions. *EBioMedicine.* 2020;52:102649.
218. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. L'humain projet microbiome. *Nature* 2007; 449(7164):804-810. doi:10.1038/nature06244
219. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1031.
220. TURNBAUGH, P.J., et al.2009. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.*
221. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156–60.
222. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156–60.
223. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun* 2013;81:965–73.
224. Ubeda C, Bucci V, Caballero S, Djukovic A, Toussaint NC, Equinda M, et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun* 2013;81:965–73.
225. Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, Reid G. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome.* 2016;4(1):1.
226. Urbaniak C, Gloor GB, Brackstone M, Scott L, Tangney M, Reid G. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer. *Applied and Environmental Microbiology.* 2016;82(16):5039-5048.
227. Urbaniak C, McMillan A, Angelini M, Gloor GB, Sumarah M, Burton JP, et al. Effect of chemotherapy on the microbiota and metabolome of human milk, a case report. *Microbiome.* 2014;2(1):24.
228. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in obesity and obesity-associated metabolic disorders: current evidence and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(3): 317-332.
229. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407–15.
230. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407–15.
231. VANDENPLAS, Y., et al. 2008. Functional food and growth and development in infants. [auteur du livre] M. ROBERFOID et V., DELZENNE, N. COXAM. *Aliments fonctionnels.* 2è édition. Paris : Lavoisier, 19, pp. 563-574.

## Références bibliographiques et webographie

232. Vanuytsel T, van Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293-1299.
233. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418.
234. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):669-677.
235. Verma N, Duseja A, Singh V. Impact of pre-existing chronic liver disease on the outcome of patients with COVID-19 disease. *Gastroenterology*. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.090>.
236. Villena J, Kitazawa H. The Modulation of Mucosal Antiviral Immunity by Immunobiotics: Could They Offer Any Benefit in the SARS-CoV-2 Pandemic? *Front Physiol* (2020) 11:699. doi: 10.3389/fphys.2020.00699.
237. Waligora-Dupriet A, Chanel J-M. Le microbiote intestinal :un organe à part entière – Microbiote et réactions allergiques. John Libbey Eurotext; 2017.
238. Wang G, Si Q, Yang S, et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners. *Food Funct*. 2020;11(7): 5898-5914.
239. Wang K, Ran L, Yan T, Niu Z, Kan Z, Zhang Y, et al. Anti-TGEV Miller Strain Infection Effect of *Lactobacillus plantarum* Supernatant Based on the JAK-STAT1 Signaling Pathway. *Front Microbiol* (2019) 10:2540. doi: 10.3389/fmicb.2019.02540.
240. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci* (2019) 20:4673. doi: 10.3390/ijms20194673.
241. Wexler, Bacteroides : le bon, le mauvais et les choses sérieuses, *Clin. Microbiol. Rév.* 20 (2007) 593–621.
242. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med*. 2017;23(7):850-858.
243. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol*. 2019;20(10): 1279-1290.
244. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: Breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;46(9):780-789.
245. Y. Belkaid, TW. Main, Rôle du microbiote dans l'immunité et l'inflammation, *Cellule* 157 (2014) 121–141.
246. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. La composition du microbiote intestinal reflète la maladie gravité et réponses immunitaires dysfonctionnelles chez les patients atteints de COVID-19. *Intestin*. 2021 ; 70(4):698-706.
247. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients* (2020) 12:2189. doi: 10.3390/nu12082189.
248. Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects on Inflammation-CoagulationInteraction during Influenza Virus Infection. *Front Immunol* (2016) 7:633. doi: 10.3389/fimmu.2016.00633.
249. Zhang C-X, Wang H-Y, Chen T-X. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. *BioMed Res Int* (2019) 2019:6764919. doi: 10.1155/2019/6764919.
250. Zhang D, Li S, Wang N, Tan HY, Zhang Z, Feng Y. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases. *FrontMicrobiol*. 2020;11:301.

## Références bibliographiques et webographie

251. Zheng B, van Bergenhenegouwen J, Overbeek S, van de Kant HJG, Garssen J, Folkerts G, et al. *Bifidobacterium breve attenuates murine dextran sodium sulfate-induced colitis and increases regulatory T cell responses*. PLoS One (2014) 9:e95441. doi: 10.1371/journal.pone.0095441.

252. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16-e25.

253. Zhou X, Voigt A, Pavaglio S, Weinstock G, Matson A, Davidovics Z. Similar bacterial signatures in intestinal tissues, milk, and dendritic cells of lactating mice suggest a possible entero-mammary pathway. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S172.

254. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. *Liver Int*. 2020;40(9):2160-2163.

255. Zhu Y, Shui X, Liang Z, et al. Gut microbiota metabolites as integral mediators in cardiovascular diseases (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(3):936-948.

256. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Altérations du microbiote intestinal des patients atteints de COVID-19 pendant Temps d'hospitalisation. *Gastroentérologie*. 2020 ; 15

9 (3).