



الجمهورية الجزائرية الشعبية الديمقراطية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la
Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Microbiologie

قسم : ميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biologie Moléculaire des Micro-organismes*

Intitulé :

Effet du coronavirus 19 (Covid-19) sur le microbiote intestinal humain

Préparé par : BENMADACI IkramHadjer

Le : 21/09/2021

EL-MECHTA Nour El-Houda

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Mme ABDELAZIZ Ouided (Maître de Conférences "B"-UFM Constantine).

Rapporteuse : Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de Conférences "B"-UFMConstantine).

Examinatrice: Mme GACI Meriem (Maître de Conférences "B" - UFM Constantine).

*Année universitaire
2020- 2021*

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH qui nous a donnés le courage et la volonté afin de rédiger ce mémoire.

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance, notre gratitude à notre professeur encadrante Mme **Boucheloukfi Warda**, Maître de Conférences « B » au Département de Microbiologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, de nous avoir fait bénéficier de ses compétences, son aide et sa patience.*

*Nous prenons aussi plaisir à remercier Mme **Abdelaziz Ouided**, Maître de Conférences « B » au Département de Microbiologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider ce jury et Mme **Gaci Meriem**, Maître de Conférences « B » au Département de Microbiologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, pour avoir accepté de l'examiner. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'évaluer notre travail.*

Nous remercions également nos familles, surtout nos parents ; nos collègues de promotion et à tous ceux qui nous ont aidé de prêt ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Tous les mots ne sauront exprimer la gratitude, l'amour, la reconnaissance que j'éprouve ; je dédie ce modeste travail :

A ma belle, tendre, chère mère « Sabrina » pour ses sacrifices, pour son encouragement, qui a été et toujours est une source de tendresse et de bonheur.

A mon cher père « Mounir » qui a dévoué sa vie pour la notre et pour cela aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et les respects que j'ai pour lui.

A mes deux chers frères « Mehdi » et « Anis », sans eux ma vie aurait pu être plus calme mais ennuyeuse. Merci pour être une source de joie.

A ma famille, Rayen , mes tantes et cousines pour leur encouragement et pour être une source d'amour.

A mes sœurs, « Radja » « Chouhez » « Hanene » et mes émeraudes .Merci d'être toujours la.

A ma binôme, mon amie, pour nos cinq ans ensemble, a nos moments de joie, de stress, de bonheur .Merci de tout mon cœur.

And last but not least for, I want to thank you for being here , for your love and support , for the thing you brought out in me . I don't know where I'll be in the future but I pray to god it's somewhere and always beside you.

Nour El-Houda

A mes parents

La lumière de ma vie, aucun mot ne pourrait exprimer mon respect et mes profonds sentiments, un grand merci pour tout le soutien et l'encouragement que vous m'avez apporté pendant toutes ces années, pour votre amour et pour votre confiance en moi depuis toujours. Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, j'espère que vous serez toujours fière de moi.

A la plus belle sœur Rayen et mes chères frères Nazim, Amjed et Khalil. Mes yeux et mes petits beaux enfants, mes meilleures souvenirs sont à côté de vous, merci pour votre humer, votre folie, votre joie de vivre et surtout pour votre présence dans ma vie.

A mes meilleures amies Aya et INES

Mes sœurs du cœur, merci pour tous les moments de bonheur et de joie passés ensemble, pour votre amour, pour votre encouragement et pour votre amitié depuis déjà des années et pour beaucoup d'autres encore.

Merci pour tous les membres de ma famille qui m'ont encouragé et soutenu de près ou de loin et pour les bons moments partagés ensemble.

A Houda

ma sœur, mon amie et ma binôme, merci pour ta présence, ton aide, ton soutien durant toutes ces années. Merci pour tous les moments de rire, de joie et de folie passée. Merci à mes amis, mes plus belles rencontres à l'Université vous avez rendu mes années d'études plus agréables

Ikrām

Résumé

Le SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) est l'agent causal d'une nouvelle maladie infectieuse appelée Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*). Ce nouveau virus est caractérisé par un ratio de propagation et un taux de mortalité élevés. Il provoque le plus souvent des symptômes respiratoires ainsi que des manifestations gastro-intestinales (GI). L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un récepteur cellulaire qui recouvre l'épithélium pulmonaire aussi bien que l'épithélium intestinal. Il est considéré comme la clé d'entrée du SARS-CoV-2 dans l'organisme humain. Le microbiote intestinal (MI) exerce plusieurs fonctions dans le corps humain ; physiologique, métabolique et immunitaire. Une perturbation dans sa composition va causer des conséquences fonctionnelles qui peuvent entraîner des pathologies. L'objectif principal de cette étude bibliographique est d'explorer l'influence du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal en vue de la recherche de nouveaux outils thérapeutiques contre le Covid-19. 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. La détérioration de l'ACE2 peut également causer le syndrome de l'intestin qui fuit. L'adoption d'une alimentation saine et équilibrée associée à la consommation de probiotiques est essentielle pour moduler positivement la composition et renforcer l'effet barrière de la flore intestinale afin de prévenir et traiter la maladie à coronavirus 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 causal agent of a new infectious disease called Covid-19 (Coronavirus disease 2019). This new virus is characterized by a high propagation ratio and mortality rate. It most often causes respiratory symptoms as well as gastrointestinal (GI) manifestations. The angiotensin 2 (ACE2) converting enzyme is a cellular receptor that covers the pulmonary epithelium as well as the intestinal epithelium and is considered the key to SARS-CoV-2 entering the human body. The gut microbiota (MI) performs several functions in the human body; physiological, metabolic and immune. A disturbance in its composition will cause functional consequences which can lead to pathology. The main objective of this bibliographic study is to explore the influence of SARS-CoV-2 on the gut microbiota in the search for new therapeutic tools against Covid-19. An infection related to SARS-CoV-2 causes intestinal dysbiosis, an increase in pathogenic bacteria and inflammation. The latter is characterized by a cytokinetic storm that can lead to severe acute respiratory syndrome in patients with Covid-19. The deterioration of ACE2 can also cause leaking bowel syndrome. The adoption of a healthy and balanced diet associated with the consumption of probiotics is essential to positively modulate the composition and reinforce the barrier effect of the flora to prevent and treat Covid-19 coronavirus disease.

Key words: SARS-CoV-2, Covid-19, Gastrointestinal symptoms, Gut Microbiota, Intestinal dysbiosis, Probiotics.

SARS-CoV-2 (المتلازمة التنفسية الحادة-فيروس كورونا-2) هو العامل المتسبب في المرض الجديد المعدي المسمى Covid-19 (فيروس كورونا المستجد -2019). يتميز هذا الفيروس بسرعة انتشار و نسبة وفيات مرتفعة و يتسبب في الكثير من الأحيان بأعراض تنفسية و كذلك بأعراض هضمية. الإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) هو مستقبل خلوي، يغطي النسيج الطلائي للرئة و النسيج الطلائي للأمعاء. و يعتبر مفتاح دخول SARS-CoV-2 عند الإنسان. ميكروبيوتا الأمعاء تؤدي عدة وظائف: فيزيولوجية، أيضية، مناعية في جسم الإنسان. أي خلل يصيب تركيبها قد يؤدي إلى مشاكل وظيفية حيث يمكن أن ينتج عنها عدة أمراض. الهدف الرئيسي من هذه الدراسة البييوغرافية هو اكتشاف تأثير SARS-CoV-2 على الميكروبيوتا المعوية بغرض البحث عن طرق علاجية جديدة ضد Covid-19. العدوى المرتبطة ب-SARS-CoV-2 تسبب خلل معوي، ارتفاع في البكتيريا الممرضة المعوية وكذلك تسبب التهابات. تتميز هذه الأخيرة بعاصفة سيتوكينية قد تؤدي إلى متلازمة تنفسية حادة و شديدة للمرضى اللذين يعانون من Covid-19, تدهور ال ACE2 ممكن أن يسبب أيضا متلازمة الأمعاء المتسربة. الالتزام بتغذية صحية و متوازنة مع تناول المعينات الحيوية (بروبيوتيك) ضروري من اجل التعديل الأيضي في تعزيز حاجز و تركيب الميكروبيوتا المعوية من اجل الوقاية و العلاج من مرض فيروس كورونا Covid-19.

الكلمات المفتاحية: SARS-CoV-2, كوفيد-19, الأعراض المعدية المعوية, الأحياء الدقيقة المعوية (ميكروبيوتا),

خلل معوي, المعينات الحيوية (البروبيوتيك).

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2 :	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AGCC :	Acide Gras a Courte Chaine
Ang II :	Angiotensine II
ApoA1 :	Apolipoproteine A1
ARN :	Acide ribonucléique
ARNdb:	Acide ribonucléique double brin
ATB :	Antibiotique
CoV:	<i>Coronavirus disease</i>
Covid-19 :	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRT :	Complexe de réplication et de transcription
E:	Protéine d'enveloppe
ERGIC:	<i>Endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment</i>
FP :	Peptide de fusion
GALT:	<i>Gut associated lymphoid tissue</i>
GI:	Gastro-intestinal
GIP:	<i>Gastric inhibitory polypeptide</i>
GLP-1:	<i>Glucagon like peptide-1</i>
HCoV-HKU1:	<i>Human Coronavirus Hong Kong University 1</i>
HCoV-NL63:	<i>Human Coronavirus Nether Land 63</i>
HCoV-OC43:	<i>Human Coronavirus Organ Culture 43</i>
HCoV-229E:	<i>Human Coronavirus 229E</i>
HR1:	<i>Heptad Repeat 1</i>
HR2:	<i>Heptad Repeat 2</i>
hSIO:	<i>Human Small Intestinal Organoides</i>

ICTV :	Comité international de taxonomie virale
INF :	Interféron
INF-Béta-1a :	Interféron-béta-1a
IgA:	Immunoglobuline A
IgG:	Immunoglobuline G
IgM:	Immunoglobuline M
Il-1 :	Interleukine-1
Il-2 :	Interleukine-2
Il-6 :	Interleukine-6
Il-8 :	Interleukine-8
Il-10 :	Interleukine-10
Il-25 :	Interleukine-25
M :	Protéine Membranaire
MERS-CoV:	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
Meta Hit:	<i>METAgenomique of the human intestinal</i>
MI :	Microbiote intestinal
MICI :	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
mTOR:	<i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>
N :	Protéine de Nucléocapside
Nsp1 :	<i>Non structural protein 1</i>
Nsp16 :	<i>Non structural protein 16</i>
NP :	Nucléoprotéine.
NTD :	N Terminal Domain
OMS :	Organisation national de la santé
pp1a :	Polypéptide 1a
pp1ab:	Polypéptide 1ab

PRR:	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
RAS:	<i>Renin-angiotensin System</i>
RBD:	<i>Receptor Binding Domain</i>
RdRp:	<i>RNA dependent RNA polymerase</i>
RT-PCR:	<i>Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction</i>
S:	<i>Glycoprotein Spike</i>
SARS-CoV:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2:	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
BSF :	Bactéries filamenteuses segmentées
S1 :	Sous unité 1
S2:	Sousunité 2
Th17:	<i>T helper 17</i>
TLR:	<i>Toll like Receptors</i>
TM:	Domaine Transmembranaire
TMD:	Tomodensitométrie
TMPRSS2:	Transmembrane Serine Protease 2
TNF-alfa:	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
Treg:	T régulatrice
Trp:	Tryptophan
2019-nCoV:	<i>2019 novel coronavirus</i>

Liste de Figures

Figure 01: Représentation schématique de la transmission du coronavirus.....	4
Figure 02: Structure du génome de SARS-CoV-2.....	6
Figure 03: Structure primaire de la protéine de pointe de SARS-CoV-2.....	7
Figure 04: Schéma représentatif du cycle viral du SARS-CoV-2.....	10
Figure 05: Distribution de la flore intestinal.....	14
Figure 06: Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain.....	15
Figure 07: Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant la microbiote intestinal.....	16
Figure 08: Coupes Histologiques et immunofluorescence des tissus gastro-intestinaux et de l'ACE2	28
Figure 09: Résultats de l'immunofluorescence des organoïdes intestinaux infectés par le SARS- CoV et le SARS-CoV-2.....	29
Figure 10: Schéma représentatif du rôle de l'ACCE2/B°AT1 dans le transport du tryptophane.....	31
Figure 11: schéma représentatif du rôle de l'ACE2 dans la régulation du RAS.....	32
Figure 12: Interaction axe intestin-poumon et Covid-19.....	37
Figure 13: Effet des probiotiques sur l'axe poumon-intestin et Covid-19.....	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les symptomes d'une dysbiose intestinale	25
--	----

TABLE DE MATIERES

REMERCIEMENTS.....	i
DEDICACES	ii
Résumé.....	iv
Abstract	v
ملخص.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Liste des figures.	x
Liste des tableaux.....	xi
Table des matières.....	xii
Introduction.....	1
I . Généraliés sur la maladie à coronavirus 2019(Covid-19)	
1. Epidémiologie.....	3
1.1. Origine.....	3
1.2. Transmission	3
2. Le coronavirus	4
2.1. Classification du SARS-CoV-2.....	5
2.2. Structure et génome du SARS-CoV-2	6
2.2.1.Glycoprotéine de <i>Spike</i>	7
2.3. Le cycle viral du SARS-CoV-2.....	8
2.3.1. Entrée virale	8
2.3.2. Réplication.....	9
2.3.3. Sécrétion et libération des virions	10
3. Symptômes.....	11
4. Diagnostic clinique	11
4.1. Diagnostic moléculaire.....	11
4.2. Diagnostic immunologique	11
4.3. Diagnostic radiographique	11
5. Traitement.....	12
5.1. Thérapieantiviral	12
5.2. Produits d’anticorps neutralisent anti-SARS-CoV-2	12
5.3. Agent immuno-modulateurs.....	12
5.4. Gestion de l’oxygénation et de la ventilation.....	12

6. Prévention	12
II. le microbiote intestinal	
1. Définition	14
2. Composition.....	15
2.1. Bactéries	16
2.1.1. Le phylum des Firmicutes	16
2.1.2. Le phylum des Bacteroidetes.....	17
2.1.3. Le phylum des Actinobacteria.....	17
2.1.4. Entérotype.....	17
2.2. Autres microorganismes.....	18
3. Mise en place	18
4. Facteurs influençant le microbiote intestinal	19
4.1. Mode d'alimentation	19
4.2. Prise d'antibiotique	19
5. Les fonctions du microbiote intestinal.....	20
5.1. Fonction de barrière et de protection	20
5.2. Fonction métabolique.....	20
5.2.1. Métabolisme des glucides	21
5.2.2. Métabolisme des gaz	21
5.2.3. Métabolisme des protéines	22
5.2.4. Métabolisme des lipides	22
5.3. Fonction de neuromodulation	23
5.4. Fonction immunitaire	3
5.5. Autres fonctions	23
6. Dysbiose et déséquilibre du microbiote intestinal	24
6.1. Symptômes	25
6.2. . Consequenes pathologiques de la dysbiose.....	25
6.2.1. Pathologie digestifs	25
6.2.2. Pathologies respiratoire	25
6.2.3. Pathologies métaboliques	26
6.2.4. Pathologies immunitaires	26

III . Effet du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal

1. Manifestions digestives de la maladie Covid-19	27
2. Expression de l'ACE2 par le système gastro-intestinal	37
3. Dysbiose du microbiote intestinal liée au Covid-19	30
4. Interaction entre SARS-CoV-2 et l'immuno-microbiome	33
4.1. Covid-19 et immunité innée	33
4.2. Covid-19 et immunité adaptative.....	34
5. Interaction Covid-19 et l'axe poumon-microbiote	35
6. Utilisation des probiotiques chez les patients atteints de Covid-19.....	38
Conclusion.....	30
Références Bibliographiques.....	42

Introduction

Le comité international de taxonomie virale (ICTV) a nommé un nouveau Coronavirus à syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), après sa détection pour la première fois à Wuhan, la province de Hubei en Chine. En fin décembre 2019, plusieurs patients atteints d'une pneumonie virale ont été hospitalisés. En Février 2020, cette maladie a été appelée Coronavirus *disease* 2019 (Covid-19) par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Depuis et à ce jour-là, le nombre de cas ne cesse d'augmenter (**OMS, 2020 ; Wu, 2020**).

Le monde entier souffre de cette pandémie où plus de 150 pays ont été touchés. D'après le Centre de ressource sur le Coronavirus situé à l'université de médecine Johns Hopkins, le total de cas confirmés dépasse les 200 millions personnes. En Algérie, le premier cas signalé a été en Mars 2020. Depuis le mois de Mars et jusqu'à maintenant le nombre de cas confirmés atteint 187968 cas avec 4830 décès, selon les dernières statistiques (le 18 Août 2021) publiés par le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (**Coronavirus Resource Center, 2021, Ministère de la santé Algérie, 2021**).

Le SARS-CoV-2, un virus à ARN de polarité positive, appartient à la famille des coronavirus. Les symptômes de la maladie Covid-19 les plus fréquemment signalés sont la fièvre, toux et une dyspnée. Cependant, avec l'évolution de la maladie et en plus de symptômes grippaux, les patients ont présenté d'autres symptômes gastro-intestinaux (GI) tels que la diarrhée, la nausée et le vomissement et ont devenu de plus en plus courants. Par ailleurs, l'acide nucléique viral a été détecté dans les échantillons fécaux et anaux des patients atteints de Covid-19 (**Gao et al., 2020 ; Pan et al., 2020 ; Wu et al., 2020**).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est utilisé par le SARS-CoV-2 comme clé pour son entrée virale. Une fois à l'intérieur, le virus détourne la machinerie cellulaire de l'hôte à son profit. L'ACE2 est connu pour être abondant dans l'épithélium pulmonaire des poumons et également présent à la surface de plusieurs organes notamment l'épithélium intestinal (**Dhar et Mohanity 2020 ; Li et al., 2020**).

L'intestin humain est colonisé par plusieurs espèces microbiennes appelées microbiote intestinal (MI). 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. La composition et le fonctionnement du MI sont affectés après une infection virale pulmonaire. Ces changements peuvent aggraver cette maladie (**Dhar et Mohanity 2020 ; Li et al., 2020**).

Dans cette optique, il nous a paru indispensable d'aborder une étude bibliographique adéquatement documentée et actualisée pour examiner les effets du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal en vue de la recherche de nouvelles options thérapeutiques contre le Covid-19. Cette revue est divisée en trois chapitres ; le premier est dédié aux généralités sur la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19), le deuxième présente des données générales sur la microflore intestinale, le troisième et dernier chapitre se concentre principalement sur les résultats des travaux de recherche portant sur les effets possibles du SARS-CoV-2 sur la flore intestinale.

Chapitre I

Généralités sur la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19)

1. Epidémiologie

L'agent pathogène responsable de la maladie Covid-19 est le coronavirus 2 du *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS-CoV-2), un nouveau membre de la famille des Coronavirus. Le SARS-CoV-2 a été identifié officiellement pour la première fois en Janvier 2020, mais la maladie a débutée en décembre 2019 selon l'OMS dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, où il a été signalé des symptômes de pneumonie inconnue (**He et al., 2020 ; D'Ortenzio et al., 2021**).

En Janvier 2020, l'OMS a annoncé le début de l'épidémie de 2019-nCoV comme une urgence et un danger de santé publique internationale. Depuis, cette maladie n'a cessé de propager, elle a touchée environ 150 pays et régions (**OMS ., 2020 ; Ganesh et al., 2021**).

1.1. Origine

Il existe plusieurs hypothèses sur l'origine du SARS-CoV-2. La première qu'il est d'origine animal parce qu'il est apparenté au SARS-CoV d'un pourcentage d'homologie de 79%. Les chercheurs ont supposés que sur le plan phylogénique le SARS-CoV-2 est un virus des chauves-souris. Ces derniers sont considérés comme un réservoir naturel des coronavirus (CoV). Les chauves-souris et le Pangolin de la Malaisie, qui est aussi consommé en Chine comme aliment, sont les plus soupçonnés d'héberger le SARS-CoV-2, ou encore via une espèce animale non identifiée (**Jamai Amir et al., 2020; D'Ortenzio et al., 2021 ; Ganesh et al., 2021**).

Les deux autres hypothèses restantes :

- La source est les fruits de mer car la région où il a été identifié pour la première fois contient un marché de fruits de mer.
- Hypothèse dit que le virus circule depuis longtemps chez l'homme jusqu'à ce qu'une mutation récente apparue et l'a rendu virulent et pathogène.

Mais jusqu'à cet instant, aucune hypothèse n'a été confirmée, et son origine reste encore inconnue (**Jamai Amir et al., 2020 ; D'Ortenzio et al., 2021**).

1.2. Transmission

Pour le moment, le moyen principal de la transmission est de l'humain à l'humain (**Figure 01**). Ce type de transmission est faite soit par un contact interhumain c'est à dire transmission directe, soit par contact avec des surfaces contaminées, donc transmission indirecte. Le contact direct se fait principalement par l'inhalation des gouttelettes respiratoires produite en toussant ou en parlant chargés de particules virales lors proximité, ou par contact des mains contaminées avec les yeux, nez et la bouche. Le contact indirect se fait par aérosol, c'est lorsqu'une personne infectée touche une surface et après une autre personne touche la

même surface et met en contact ses mains avec son visage (**JamaiAmir et al., 2020; Ganesh et al., 2021**).

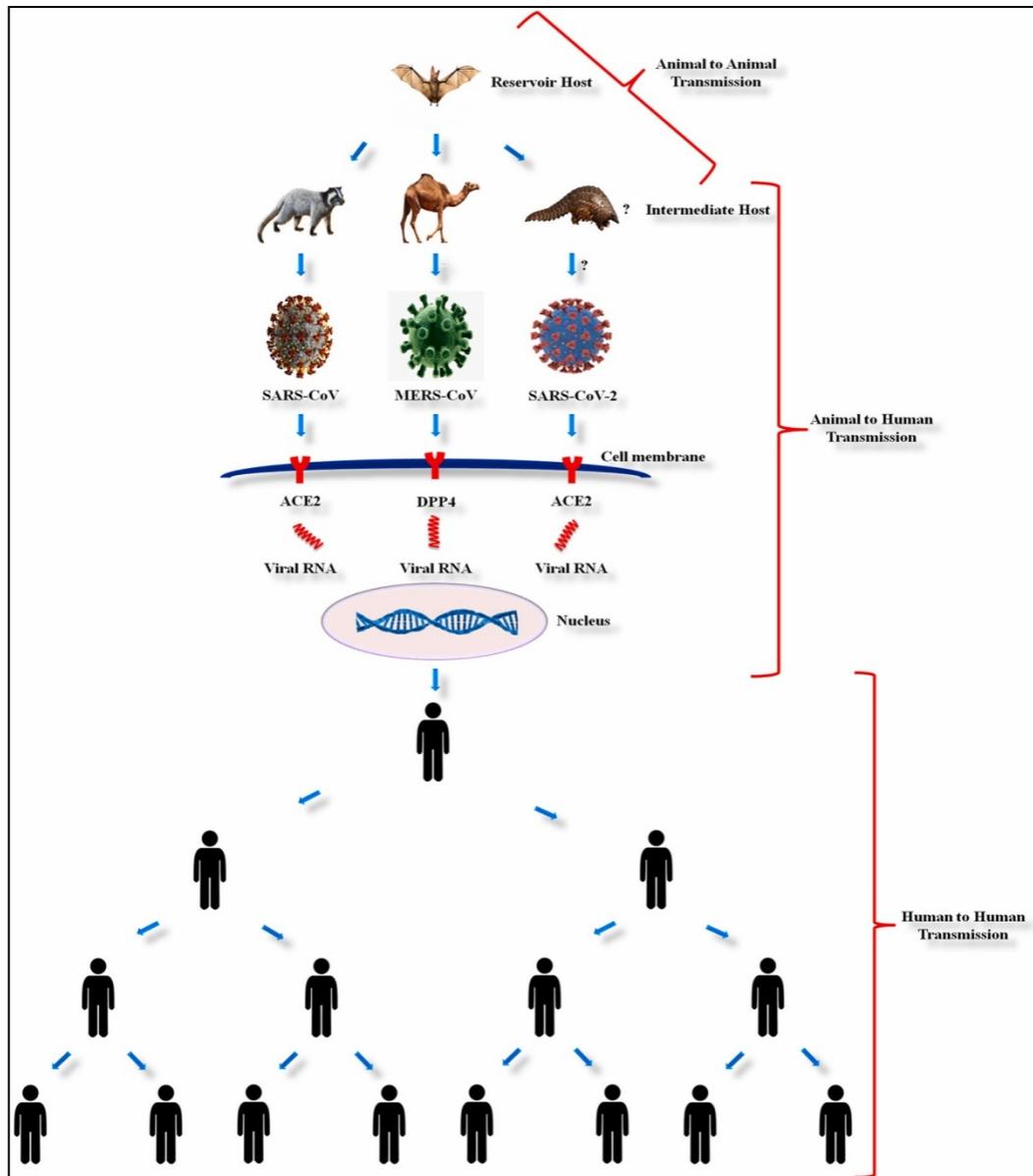


Figure 01 . Représentation schématique de la transmission du coronavirus (**Ganesh et al., 2021**).

2. Le coronavirus

Le coronavirus (CoV), est un virus zoonotique à ARN monocaténaire à polarité positive. Le genre *Coronavirus* appartient à la famille des *Coronaviridae*. Ce genre de virus est entouré d'une enveloppe avec des spicules, qui leur donne une forme de couronne du latin « corona » ; d'où vient leur nom (**Borok., 2020 ; Ganesh et al., 2021**).

Dans les dernières vingtaines d'année, plusieurs espèces de CoV ont apparus provoquant des maladies respiratoires, allant du simple rhume à des maladies beaucoup plus grave et /ou mortelle. Les espèces connus à ce jour sont :

- les coronavirus alpha HCoV-229E (*Human coronavirus 229E* nommé d'après un échantillon d'un étudiant codé 229E en 1960) et HCoV-NL63 (*Human coronavirus NetherLand63* en 2004) (**Liu et al., 2021**).
- les coronavirus bêta HCoV-OC43 (*Human coronavirus Organ Culture 43* en 1960) et HCoV-HKU1 (*Human coronavirus Université de Hong Kong 1* identifié en 2005) (**Liu et al., 2021**).
- Le SARS-CoV qui cause le syndrome respiratoire aigu sévère (identifié en 2002-2003)(**Liu et al., 2021**).
- Le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus*), qui cause le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (2012) (**Ramshaw et al., 2019**).
- récemment, le SARS-COV-2 coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, le septième membre de la famille, qui infecte les humains et identifié en 2019 en Chine. Ce virus est l'origine de la maladie de Covid-19 (**Wang et al., 2020**).

2.1. Classification du SARS-CoV-2

La classification est basée sur le type du matériel génétique. Les CoV sont des virus à ARN de polarité positive et appartiennent à la famille des *Coronaviridae*, à l'ordre de *Nidovirales*. Les coronavirus sont aussi divisés en quartes groupes qui sont : les α -CoV, les β -CoV, les γ -CoV et les δ -CoV (**Bonny et al., 2020 ; Wang et al ., 2020 ; Ganesh et al., 2021**).

Le SARS-CoV-2 appartient au groupe des β -CoV et sa classification est la suivante :

Type	Virus
Domaine	<i>Riboviria</i>
Ordre	<i>Nidovirales</i>
Sous-ordre	<i>Cornidovirineae</i>
Famille	<i>Coronaviridae</i>
Sous-famille	<i>Orthocoronavitinae</i>
Genre	<i>Betacoronavirus</i>
Sous-genre	<i>Sarbecovirus</i>
Espèce	<i>SARS-CoV-2</i>

2.2. Structure et génome du SARS-CoV-2

Les SARS-CoV-2 sont des virus à ARN simple brin non segmenté de sens positif, de 29,9 kb, mesure de 60 à 200 nanomètre de diamètre et considérés comme l'un des gros virus. Le matériel génétique de ce virus est entouré d'une nucléocapside hélicoïdale protégée par une enveloppe phospholipidique couverte de spicules de nature glycoprotéique qui lui donne l'aspect d'une couronne (**Figure 02**) (**Bonny et al., 2020 ; Wang et al., 2020**).

Le génome du SARS-CoV-2 est constitué de quatre protéines structurales: la protéine de nucléocapside (N), la protéine de la membrane (M), la protéine de pointe (S) et la protéine de l'enveloppe (E). Ces trois dernières sont associées à l'enveloppe (**JamaiAmir et al.,2020 ; Wang et al., 2020**).

Le génome viral est constitué aussi de 16 autres protéines non structurales de diverse fonctions à savoir : Nsp1 à Nsp16 pour les processus de réplication et d'assemblage du virus (**Bonny et al., 2020 ;Mohamadian et al .,2021**).

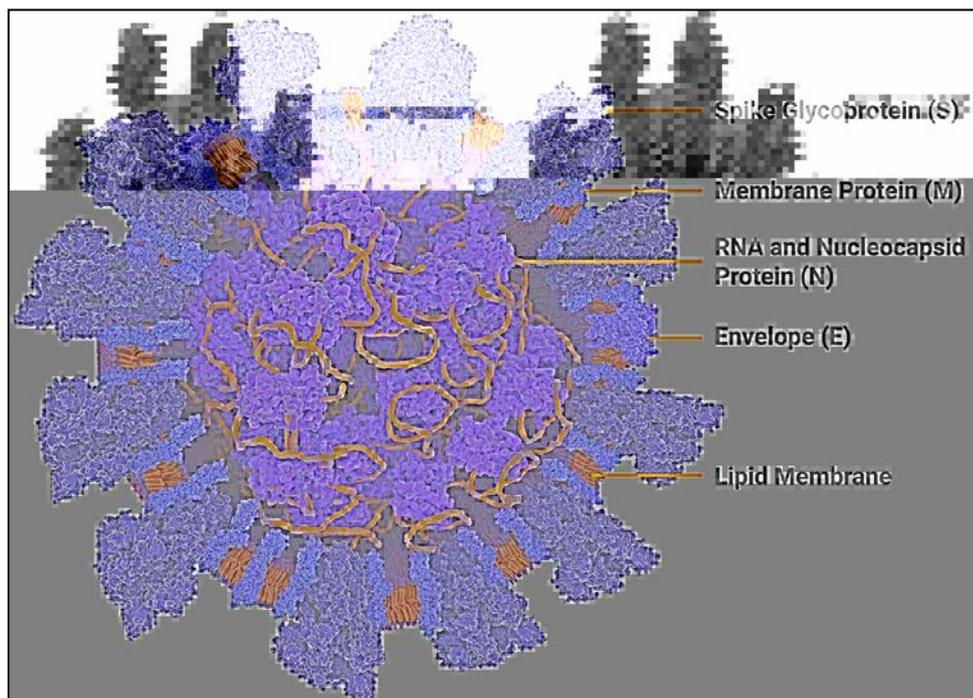


Figure 02. Structure du génome du SARS-CoV-2

<https://worldwide.promega.com/applications/sars-cov-2-covid-serology-tests-pcr-testing/>.

2.2.1. Glycoprotéine de *Spike*

La glycoprotéine *Spike* ou protéine S est un récepteur viral et un facteur clé dans l'infection virale. Sa fonction principale est de faire entrer le virus dans la cellule hôte grâce à une interaction de haute affinité avec le récepteur cellulaire. C'est une protéine transmembranaire, forme des homo-trimère qui se trouvent à la surface du virus. La protéine S est formée de deux sous unités (sous unité S1 et sous unité S2) (**Figure 03**). La S1 qui est exposée en surface est composée d'un domaine N terminal (NTD) et d'un domaine de liaison au récepteur (RBD), le peptide de fusion (FP), séquence de répétition hépta-peptidique (HR1 et HR2), le domaine transmembranaire (TM) et la queue. Les deux sous unités ensemble forment la tête bulbeuse et la tige, c'est ce qui lui donne la forme d'une couronne (**Wang et al., 2020 ; Ganesh et al., 2021**).

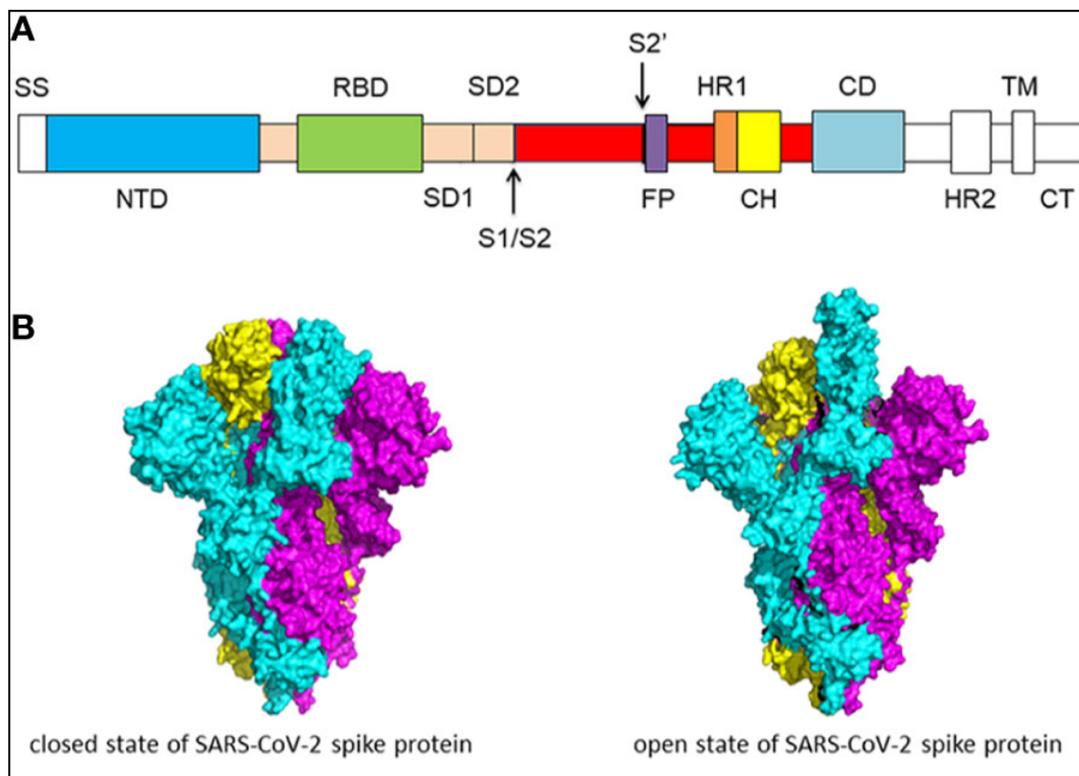


Figure 03. Structure primaire de la protéine S du SARS-CoV-2
(Wang et al., 2020).

- (a) : Structure du génome de la protéine S du SARS-CoV-2
(b) : Forme fermée/ouverte de la protéine S du SARS-CoV-2

La fonction de la glycoprotéine *Spike* est principalement de reconnaître spécifiquement un récepteur d'une cellule hôte et se lier à ce récepteur. La protéine S, du SARS-CoV-2 a une affinité pour un type spécifique de récepteurs, c'est le récepteur 2 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE2). Il reconnaît et se lie à l'ACE2 grâce au domaine de liaison de récepteur (RBD) de la sous-unité S1 ; suivi par la fusion des deux membranes qui sera assurée par la sous-unité S2 (JamaiAmir *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2020).

2.3. Le 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 (**Figure 4**): l'entrée du virus dans la cellule, la réplication de son génome et la formation et la sécrétion de nouveaux virions (Juckel *et al.*, 2020 ; Mohamadian *et al.*, 2021).

2.3.1. Entrée virale

Comme toute infection virale, le virus doit pénétrer à l'intérieur de la cellule hôte pour se répliquer et produire ses particules virales. Dans le cas du coronavirus, c'est la glycoprotéine *Spike* qui est responsable de cette étape. Elle reconnaît spécifiquement le récepteur cellulaire "qui dans le cas du SARS-CoV-2 est l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2". L'entrée du virus dans la cellule est divisée en deux étapes : la liaison entre les récepteurs et la fusion membranaire (JamaiAmir *et al.*, 2020 ; Ganesh *et al.*, 2021).

a) Liaison entre les récepteurs

L'entrée débute par la protéine S, qui reconnaît le récepteur ACE2 et s'attache à ce récepteur via le domaine de liaison de récepteur (RBD) de la sous-unité S1, et entraîne une modification conformationnelle de la protéine S car la fixation est suivie par un clivage des sous-unités S1 et S2 par une protéase cellulaire. Cette protéase est appelée Protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) au niveau d'un site de clivage de type furine, exposant la sous-unité S2 (Bonny *et al.*, 2020 ; Borok, 2020).

b) La fusion membranaire

Le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane cellulaire de l'hôte afin de pouvoir faire pénétrer son génome. La fusion débute par un signal d'activation qui se déclenche lors de la fixation et le clivage de la protéine S. Elle est caractérisée par un réarrangement conformationnel au niveau de la sous-unité S2. Ce réarrangement structural va tirer et rapprocher la membrane virale de la membrane cellulaire de l'hôte. Par conséquent, les deux membranes fusionnent et ce qui va permettre par la suite la pénétration du génome viral dans le cytoplasme de la cellule hôte (Huang *et al.*, 2020 ; Xia *et al.*, 2020).

2.3.2. Réplication

Pour assurer sa survie, le virus doit se répliquer et créer des particules virales. Le SARS-CoV-2 est un pathogène intracellulaire obligatoire, une fois à l'intérieur de la cellule hôte il détourne sa machinerie cellulaire à son profit ainsi que tous les processus cellulaires. Le processus débute par l'utilisation des systèmes de traduction qui vont traduire le gène de la réplicase en deux polypeptides (pp1a) et (pp1ab). Ces derniers sont caractérisés par leur capacité de s'auto-cliver et seront ensuite cliver en plusieurs protéines indispensables matures dites « non structurales » qui vont produire le génome viral, notamment l'ARN polymérase ARN dépendent (RdRp). Ces protéines s'assemblent en complexe appelé « complexe de transcription et de réplication » (CRT). Ce complexe assure la multiplication du génome viral d'une part et la création des nouvelles copies de génome viral d'autre part grâce à la RdRp. Au sein du CRT, se fait également la production de petite transcrit viraux dit « subgénomique », qui codent pour les protéines structurales (M), (S), (E) et (N). Tout cela se passe dans le ribosome, dès qu'elles émergent, l'assemblage commence (**Bonny *et al.*, 2020 ; Borok ., 2020**).

La protéine N, une ribo-nucléoprotéine, reconnaît et empaquette le génome viral néo synthétisé et forme une nucléocapside autour de lui. Ensuite et grâce à la protéine N, la nucléocapside va interagir avec la protéine M et débute la formation de nouvelles particules virales suivi par la formation de la membrane englobant la nucléocapside. La protéine S est incorporée lors de l'émergence des particules du compartiment dérivé du réticulum endoplasmique (ERGIC). Cette étape est appelée le bourgeonnement et s'achève par la sortie des particules virales de la cellule (**Borok ., 2020 ; Juckel *et al.*, 2020**).

2.3.3. Sécrétion et libération des virions

C'est la dernière étape du cycle. Les virions synthétisés vont sortir de la cellule infectée et ils sont acheminés depuis le réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, ensuite vers les vésicules de sécrétion jusqu'à la surface de la cellule. Ensuite, ils seront libérés par une exocytose à l'extérieur de la cellule hôte ou ils vont recommencer un nouveau cycle en infectant d'autres cellules (**Qinfen., 2004 ; Borok ., 2020**).

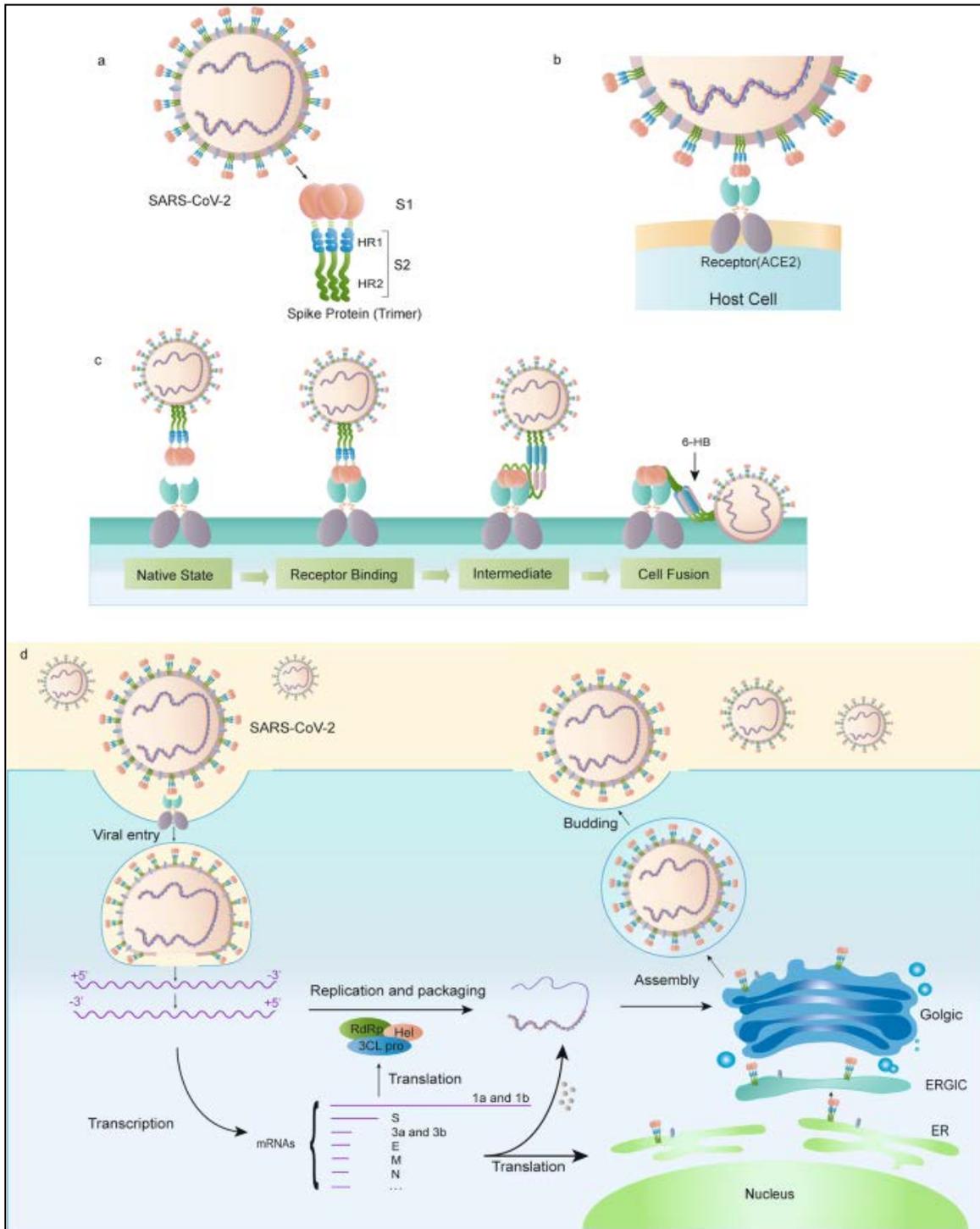


Figure 04. Schéma représentatif du cycle viral du SARS-CoV-2.

a La structure schématique de la protéine S. **b** La protéine S se lie au récepteur ACE2. **c** Le processus de liaison et de fusion virus-cellule par la protéine S. **d** Le cycle de vie du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes. (Huang *et al.*, 2020).

3. Symptômes

L'infection à Covid-19 peut être symptomatique ou asymptomatique. Les individus infectés par le SARS-CoV-2 présentent des formes légères, modérés ou sévères. Les symptômes les plus courants sont: toux sèche, fièvre, fatigue. Alors que, les symptômes les moins courants sont : courbatures et douleurs musculaires (myalgies), maux de tête (céphalées), maux de gorge, conjonctivite, perte de goût (agueusie) et d'odeur (anosmie), diarrhées, nausées, vomissements, éruption cutanée ou des orteils (décoloration des doigts). Les symptômes sévères se traduisent par des difficultés respiratoires ou essoufflement ainsi que par une douleur au niveau de la poitrine et la perte d'élocution/de motricité (**OMS, 2020 ; D'Ortenzio et al., 2021**).

4. Diagnostic clinique

4.1. Diagnostic moléculaire

Compte tenu de sa sensibilité et sa spécificité, *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) est la méthode la plus fiable et la plus utilisée pour la détection et la quantification de l'ARNm du SARS-CoV-2. Le principe de cette réaction est de transcrire l'ARN en ADN en utilisant une enzyme appelée la transcriptase inverse, ce qui permet de créer des copies de l'ADN viral afin de les analyser pour confirmer la présence du SARS-CoV-2 (**Gala et Nyabi., 2020; Mohamadian et al., 2021**).

4.2. Diagnostic immunologique

Ce type de test, basé sur la relation anticorps-antigène, peut être utilisé pour un diagnostic rapide. Il permet la mesure des anticorps IgM et IgG circulants présents dans l'échantillon de sang du patient atteint du Covid. Ces tests nécessitent la présence de l'antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 ; la protéine N du récepteur viral (**Gala et Nyabi., 2020 ; Mohamadian et al., 2021**).

4.3. Diagnostic radiographique

La radiographie thoracique est considérée comme un outil à accès facile et approprié dans le diagnostic initial des patients atteints par le 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 poumons (**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**).

5. Traitement

5.1. Thérapie antiviral

- Remdesivir
- Hydroxychloroquine et chloroquine
- Baricitinib
- Lopinavir
- Favipiravir
- Ribavirine (**Cascella *et al.*, 2021; Şimşek et Ünal .,2020**).

5.2. Produits d'anticorps neutralisant anti-SARS-CoV-2

- Thérapie par plasma de convalescent (**Cascella *et al.*, 2021 ;Masoomikarimi *et al.*, 2021**).

5.3. Agent immuno-modulateurs

- Corticostéroïdes
- Anticorps monoclonaux de récepteurs anti-IL-6
- Interférons- β -1a (IFN- β -1a)
- Antagonistes de l'interleukine (IL)-1(**Cascella *et al.*, 2021 ;Masoomikarimi *et al.*, 2021**).

5.4. Gestion de l'oxygénation et de la ventilation

- Oxygénothérapie conventionnelle (**Letonturier., 2010; Cascella *et al.*, 2021**).

6. Prévention

Pour réduire, diminuer et prévenir la transmission du virus, il faut respecter et appliquer une série des mesures de prévention:

- Évitez tout contact physique et éloignez-vous d'au moins 1 ou 2 mètres de distance des gens.
- Appliquez un lavage fréquent des mains avec de l'eau et du savon ou avec un désinfectant hydro alcoolique, et surtout avant de mettre votre masque et avant/ après son enlèvement.
- Ne touchez pas votre visage et surtout le nez, les yeux et la bouche, pour éviter l'entrée du virus à votre corps.
- Couvrir la bouche et le nez avec un coude flèche ou un mouchoir à usage unique dans le cas ou vous toussiez ou éternuez, puis jeter le mouchoir immédiatement dans une poubelle et lavez ou désinfectez-vos mains tout de suite.
- Nettoyer régulièrement les surfaces à la maison, au travail et en transport, et principalement qui sont régulièrement touchés comme : les poignées des portes, les robinets
- Restez à la maison autant que possible, si vous sortez le port d'un masque ou un couvre visage sur la bouche et le nez est obligatoire.
- Évitez l'utilisation des masques avec des valves d'expression.
- Le masque déjà utilisé, s'il est en tissu, mettez-le dans un sac propre et il faut le laver après chaque utilisation, s'il est un masque médical jetez le dans une poubelle.
- Aérer les espaces fermés.
- Si vous ne sentez pas bien ne sortez pas, mettez-vous en quarantaine et contacter votre médecin en urgence. Dans le cas d'une présence des difficultés respiratoires consultez un médecin rapidement (OMS., 2020 ; D'Ortenzio *et al.*, 2021; Ganesh *et al.*, 2021).

Chapitre II

Le microbiote intestinal

Un microbiote aussi appelé flore, désigne un ensemble de microorganismes non pathogènes qui résident dans un environnement spécifique dit écosystème, cet écosystème peut être un animal ou un végétal ou même un corps humain. Le corps humain enferme en son sein et coexiste avec des milliards de microorganismes, où on trouve plusieurs microbiotes principalement : cutané, respiratoire, génital et intestinal (**Chevalier., 2018 ; Dolié., 2018**).

Le microbiote, qui est considéré comme le plus grand et le plus diversifié de l'organisme, est le microbiote intestinal (MI). Il exerce plusieurs fonctions pour la physiologie de l'hôte ; du métabolique jusqu'à la modulation et la maturation du système immunitaire. Par conséquent, son déséquilibre provoque une dysbiose qui est impliquée dans de nombreux processus pathologiques (**Landman et Quervain, 2015 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

1. Définition

Le MI humain est l'ensemble de microorganismes commensaux qui vivent à l'intérieur du tractus digestif et plus précisément au niveau de l'intestin. Il est considéré comme un organe entier à part, car il recouvre la muqueuse intestinale et aussi il interagit avec le système nerveux (**Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

Le MI est constitué principalement de bactéries, mais aussi d'archées, de virus et de champignons. Le nombre de microorganismes, qui habitent dans le tractus digestif, a été estimé d'environ 10^{12} (**Figure 05**) (**Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018**).

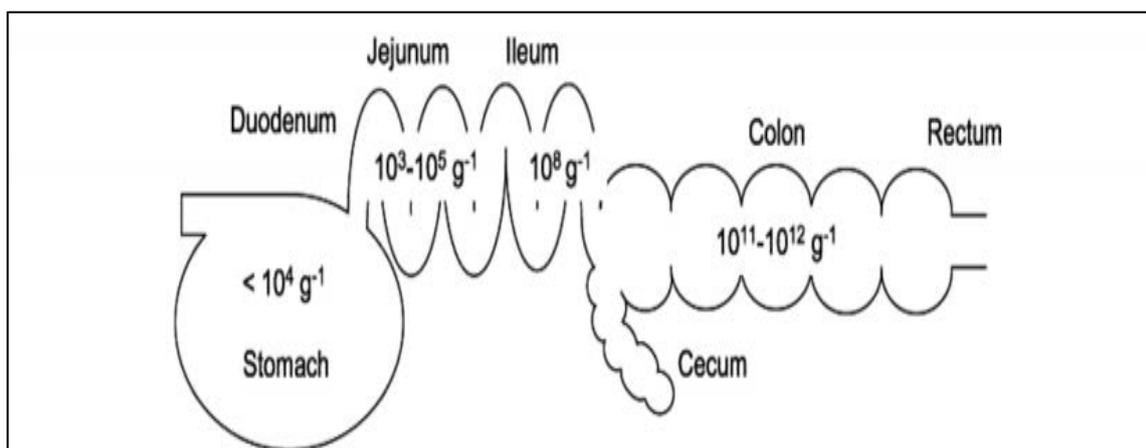


Figure 05. Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain (**Corblin, 2020**).

Dans le cas d'un corps humain sain, le MI est considéré comme non pathogène et vit en symbiose, cela veut dire une « relation ou association biologique entre deux organismes différents, mutuellement bénéfique ». Donc, il joue un rôle dans le maintien de l'équilibre avec l'hôte, ainsi que dans la santé humaine (Rajca, 2015 ; Corblin, 2020).

2. Composition

Le MI s'inscrit dans un écosystème intestinal par des interactions harmonieuses et dynamique. Il est situé au niveau du tube digestif, entre la lumière du tube et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal et sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du colon (Figure 6) (Dolié, 2018 ; Corblin, 2020).

Chaque humain a son propre tube digestif. La composition du MI est très diversifiée des deux côtés quantitatif et qualitatif. Un tiers est commun entre tous les individus alors que les deux autres tiers sont spécifiques et uniques à chacun (Burcelin *et al.* , 2016 ; Dolié, 2018).

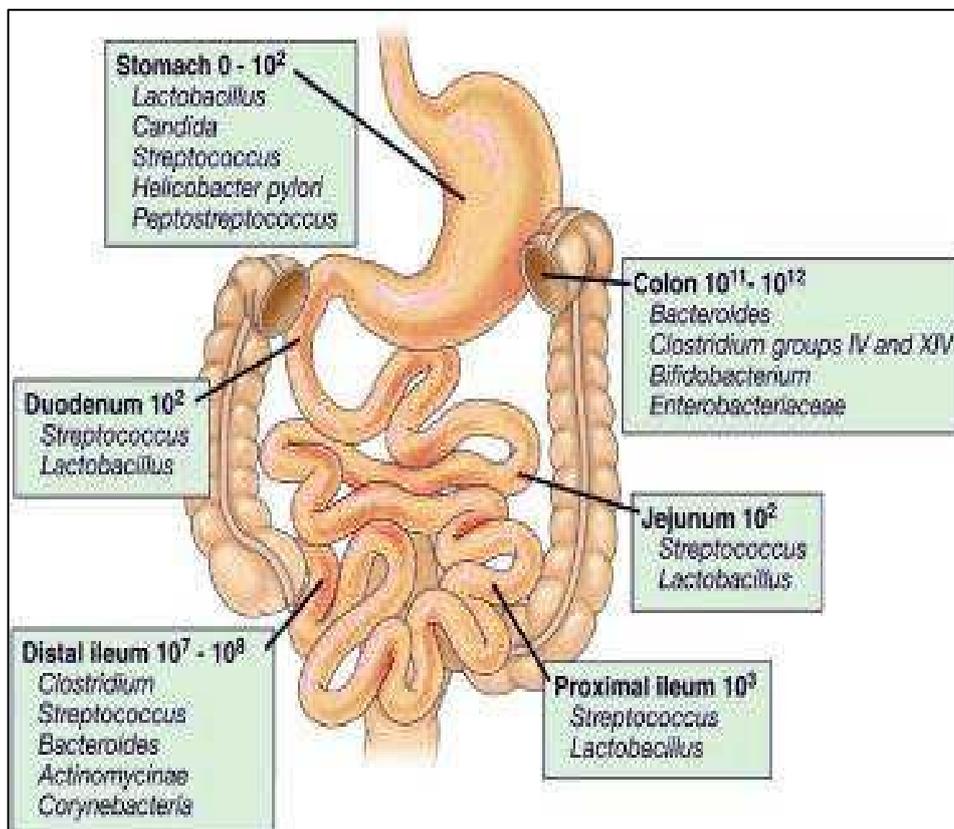


Figure 06. Distribution de la flore intestinale (Saint-Cyr., 2013).

2.1. Bactéries

Grâce au développement des techniques d'analyses moléculaire et de séquençage d'ADN, la composition du MI a pu être identifiée. Le MI est composé majoritairement de bactéries avec un nombre d'espèces bactériennes estimé à environ 400 espèces de type anaérobie strict ou aérobie anaérobie facultatif. Les bactéries du MI sont divisées en deux ; une flore « allochtone » qui déplace tout au long du tube digestif et qui reste un court temps dans l'intestin et une flore « autochtone » qui colonise des sites spécifiques dans l'écosystème intestinal. Cette dernière est constituée d'un groupe d'espèces « dominantes » retrouvées chez la plupart des individus et sont elles-mêmes associées au deuxième groupe qui est les espèces minoritaires « sous-dominantes » qui sont propre à chaque individu (Cyril., 2016 ; Dolié., 2018).

Les bactéries « dominantes » sont divisées en trois phylums (Figure 7) :

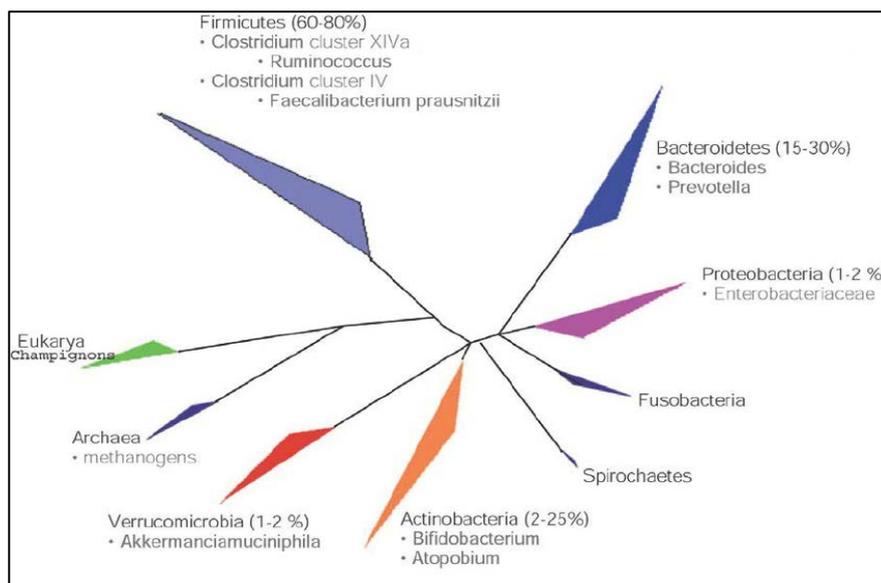


Figure 07. Arbre phylogénétique des phyla bactériens composant le microbiote intestinal (Dolié, 2018).

2.1.1. Le phylum des *Firmicutes*

Il représente et réunit la majorité de la population bactérienne de 60% à 80%, ce sont des bactéries à Gram positif. Ce phylum est composé de trois classes :

- **la classe I des *Clostridia*** : contenant les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*.
- **la classe II des *Mollicutes*** : contenant les bactéries du genre *Mycoplasma*.
- **la classe III des *Bacilli*** : contenant les genres *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus* (Cyril , 2016 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

2.1.2. Le phylum des *Bacteroidetes*

Ce sont des bacilles à Gram négatif, des anaérobies appartenant au genre *Bacteroides*. Il existe aussi des bactéries du genre *Prevotella*. Les deux genres ensemble constituent d'environ 15 à 30% de la flore intestinale (Cyril, 2016 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

2.1.3. Le phylum des *Actinobacteria*

Ce phylum représente moins de 10% de la population bactérienne. Il contient des bactéries à Gram positif des genres : *Actinomyces*, *Mycobacterium* ou *Bifidobacterium* (Cyril, 2016 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

Il existe aussi des bactéries à faible quantité appartenant aux phyla ; *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Spirochaetes*, aussi des *enterobacterales* qui appartiennent au phylum *Proteobacteria* (Cyril, 2016 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

2.1.4. Enterotype

L'enterotype, appelé aussi signature bactérienne intestinale, est comme son nom l'indique « une signature » ou « empreinte » propre à chaque type de bactéries du MI, effectuée par des scientifiques du consortium européen ; *METAgenomics of the Human Intestinal Tract* (MetaHIT). Cette classification est basée sur l'étude du meta-génome de la flore intestinale. Ces scientifiques ont mis en évidence trois types de microbiotes qui se différencient en se basant sur le genre bactérien qui le constitue et aussi sur le type d'enzyme qu'ils produisent (Chevalier, 2018 ; Corblin, 2020).

Les trois enterotype du MI sont :

- **Enterotype (1) :** les bactéries du genre *Bacteroides* sont les plus dominantes et présentes chez les individus ayant un régime occidental riche en protéines, sucres rapides et en graisses animales. Les *Bacteroides* sont impliquées dans la biosynthèse des vitamines B8 (ou biotine), vitamine B2 (ou riboflavine) et la vitamine C (ou acide ascorbique).
- **Enterotype (2) :** une forte présence du genre *Prevotella*, dominant chez les individus qui consomment beaucoup de légumes et fruits, elles sont responsables de la synthèse de la vitamine B1 (thiamine) nécessaire au fonctionnement du système nerveux et aussi la vitamine B9 (acide folique).
- **Enterotype (3) :** riche en *Ruminococcus* qui permettent la biosynthèse de l'hème essentiel pour le métabolisme de fer (Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018 ; Corblin, 2020).

2.2. Autres microorganismes

A côté des bactéries, le MI est également constitué de :

- Champignons et levures (principalement *Candida albicans*).
- Deux groupes de parasites qui sont les amibes et les flagellés.
- Archées majoritairement méthanogènes.
- Virus (bactériophages, archeaphages ou prophages) (Coppé, 2018 ; Dolié, 2018).

3. Mise en place

Des études récentes ont démontré que la composition du MI, du nouveau-né, est similaire à celle de la mère et plus précisément celle du liquide amniotique, cela est dû à l'ingestion du liquide par le bébé lors du dernier trimestre de la grossesse (Marchesi, 2014; Corblin, 2020).

Lors d'un accouchement par voie basse, le premier contact se fait avec des bactéries du microbiote maternel fécal qui est la principale source et aussi vaginal. Les premières bactéries implantées sont les bactéries anaérobies facultatives ; entérobactéries, entérocoques et les staphylocoques. L'implantation des bactéries anaérobies strictes est retardée ; les bifidobactéries colonisent la muqueuse intestinale après un mois, s'ensuit les *Bacteroides* à l'âge de 6 mois. Dans le cas d'un accouchement par césarienne, la source des premières colonisations bactériennes est l'environnement dans lequel le nourrisson est né, qui est généralement l'air de la salle de l'accouchement et le personnel soignant (Marchesi, 2014 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

A l'âge de deux à trois ans, l'enfant acquit un MI stable proche de celui de l'adulte. Le MI évolue tout le long de la vie et s'appauvrit lors du vieillissement et cela s'explique par un ensemble de changements tels que ; l'alimentation, la prise de médicaments qui sont liées à l'âge (Marchesi, 2014 ; Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

Des études ont également démontrés, que la diversité du MI est affectée par les périodes de changement hormonaux. Durant la puberté, l'évolution dépend aux taux d'androgène où la stabilité du MI est la même chez les mâles et les femelles. Au cours de la grossesse, une diminution des *Firmicutes* est observée associée à une augmentation des actinobactéries ainsi que les *Proteobacteriae*. A la ménopause, l'œstrogène influence la proportion des *Clostridia* et de *Ruminococcales* (Chevalier, 2018 ; Dolié, 2018).

Dès l'âge de 65 ans, c'est-à-dire le vieillissement, le rapport *Firmicutes/Bacteroides* et les bifidobactéries dans les fèces diminuent avec une augmentation des *Bacteroides*, ce qui en résulte des changements fonctionnelles du microbiote (Chevalier, 2018; Dolié, 2018).

4. Facteurs influençant le microbiote intestinal

La spécificité et la diversité du MI est due à l'influence de différents facteurs sur l'écosystème intestinal.

4.1. Mode d'alimentation

La composition du MI est différente selon le mode d'alimentation. La flore intestinale d'un enfant allaité au sein est moins diversifiée que celle dans le cas d'une alimentation par le lait artificiel. La complexité du lait maternel favorise l'implantation des bactéries du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et s'ensuit par l'installation tardive des *Clostridium* et *Bacteroides*, ce qui explique l'importance du rôle qui joue le lait maternel. Cependant, les enfants nourris au lait infantile possèdent une flore plus complexe, caractérisée par la présence des *Clostridium*, *Bacteroides* et des *Staphylococcus* en abondance en plus des *Bifidobacterium* (**Merchasi, 2014 ; Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

Dès l'âge de 2 ans, le MI est considéré comme adulte et reste assez stable au fil du temps. Chaque individu a une signature qui lui est propre. Quoique, lors d'un suivi d'un régime alimentaire spécifique, la composition initiale du MI peut disparaître ou sera caractérisé par l'abondance d'un groupe précis de bactéries. L'enterotype peut être lié au type de régime suivi. Une diète riche en graisse et protéines animales conduit aux enterotype de type (1) et (3). Par contre, un régime végétarien riche en sucres conduit à un enterotype (2) (**Jandhyala et al., 2015 ; Marchesseau-david, 2019**).

4.2. Prise d'antibiotique

L'utilisation d'un antibiotique (ATB) qui vise à prévenir ou à traiter une infection peut présenter un facteur de risque. L'ATB élimine non seulement les bactéries responsables de l'infection mais aussi les bactéries commensales sains qui sont sensibles à cet ATB (**Chevalier, 2018 ; Corblin, 2020**).

Une prise d'ATB, à large spectre supérieure à trois jours, permet l'installation des entérobactéries résistantes au niveau de l'intestin. Une antibiothérapie précoce diminue et retarde la colonisation des espèces du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (**Jandhyala et al., 2015 ; Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

La prise répétitive d'un ATB provoque des altérations du MI de façon progressive et définitive. Il est essentiel pour la stabilité du microbiote de prendre les antibiotiques quand il est nécessaire après avoir établi un diagnostic et sous prescription (**Chevalier, 2018 ; Corblin, 2020**).

5. Les fonctions du microbiote intestinal

Le MI vit en symbiose avec l'organisme humain et interagit avec de nombreuses fonctions telles que : la protection et le développement du système immunitaire intestinal, la biosynthèse des vitamines et des acides gras à courtes chaînes Il joue notamment un rôle de support pour l'épithélium intestinal, lorsque ces fonctions permettent à la flore intestinale de maintenir l'homéostasie ou la stabilité intestinale (**Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

5.1. Fonction de barrière et de protection

Lorsqu'elles détectent la présence d'un pathogène, les bactéries de la flore synthétisent via les cellules épithéliales de l'intestin, des substances antimicrobiennes telles que des bactériocines qui exercent un effet bactéricide ou bactériostatique. Le MI peut aussi stimuler la production par le système immunitaire d'IgA sécrétoires qui limitent le contact des pathogènes avec la surface épithéliale et son entrée dans la muqueuse. Au moindre changement au niveau de la composition ; la barrière sera altérée et l'antigène sera en contact direct avec les villosités des entérocytes. Ces dernières peuvent se rétracter et entraîner une hyperperméabilité ce qui permet la pénétration des différents substrats et corps étranger (**Landman et Quévrain, 2015 ; Chevalie, 2018 ; Dolié, 2018**).

Les bactéries commensales viennent se fixer sur la surface de la muqueuse et entrent dans une compétition de colonisation avec les bactéries pathogènes sur les sites d'adhérence. Comme les bactéries commensales sont plus adaptées à l'écosystème intestinal, elles forment un film protecteur à la surface de l'épithélium intestinal. Elle est recouverte d'un gel visqueux riche de glycoprotéines qui permet l'éloignement des bactéries pathogènes (**Coppé, 2018 ; Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

5.2. Fonction métabolique

Les prébiotiques sont des fibres alimentaires non digérés qui arrivent au côlon de la haute partie du tube digestif à cause de l'absence des enzymes responsables de leur digestion. Dans ce cas, le MI va métaboliser ces éléments par ses capacités de biotransformation en produisant leurs propre énergie essentielle pour leur développement et croissance ainsi que d'autres métabolites utilisés par l'hôte (**Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

5.2.1. Métabolisme des glucides

La fermentation des polysaccharides non digérés se fait par une succession de bactéries anaérobies que l'on trouve au niveau du côlon. Ces bactéries dégradent les polymères à longues chaînes glucidique en métabolites fermentaires. Cette chaîne débute par les bactéries fibrolytiques (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*) qui produisent des hydrolases (polysacchaidases, glycosidases....) dégradant les polymères en petits fragments. Ces derniers, par l'intermédiaire des bactéries glycolytiques, seront ensuite utilisées dans la glycolyse et forment des pyruvates. Par la suite, le pyruvate va être dégradé en acides gras à courte chaîne AGCC (acétate, propionate et butyrate) via différentes voies métaboliques (**Landman et Quévrain, 2015 ; Dolié, 2018**).

Les AGCC sont le produit final de cette fermentation. Ce sont des substrats énergétiques pour l'épithélium colique et ont un rôle immuno-modulateur. Ils sont également impliqués dans le maintien de l'homéostasie intestinale ainsi que dans le maintien d'un état anti-inflammatoire au niveau intestinal (**Landman et Quévrain, 2016 ; Dolié, 2018**).

5.2.2. Métabolisme des gaz

La flore intestinale intervient dans le métabolisme des gaz notamment pour éliminer les grandes quantités d'hydrogène produite lors de la fermentation de façon quotidienne dans le côlon. La majorité de ces quantités va être métabolisée par des microorganismes dits hydrogénotrophes divisés en 3 types qui utilisent chacun une voie métabolique différente :

- les archées méthanogènes (présentes chez 40% des adultes) produisant du méthane,
- les bactéries acétogènes produisant de l'acétate,
- les bactéries sulfato-réductrices produisant des sulfures.

La partie restante va être éliminée soit par voie pulmonaire ou rectale (**Landman et Quévrain, 2015 ; Dolié, 2018**).

5.2.3. Métabolisme des protéines

Les protéines représentent une source principale de l'azote des bactéries coliques. La dégradation de ces protéines se fait par une série de bactéries dont chacune va compléter l'activité de la précédente. Ce phénomène dit putréfaction et qui va aussi à la fin donner des AGCC ainsi que des corps aromatiques (**Landman et Quévrain, 2016 ; Dolié, 2018**).

La biodégradation débute par l'hydrolyse des protéines en petits peptides grâce à l'activité protéasique des bactéries protéolytiques (*Bacteriodes, Clostridium, Streptococcus, Lactobacillus*), s'ensuit par l'assimilation de ces petits fragments par les différentes espèces bactériennes et les transformer en acides aminés libres qui représentent une source d'énergie pour les bactéries coliques (**Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

L'oxydation et la réduction des protéines s'achèveront par la production d'AGCC (acétate, propionate et butyrate) mais aussi d'ammoniaque. Cette dernière est absorbée dans le côlon et regagne le foie par la circulation portale où elle est transformée en urée et éliminée par les urines. D'autres composés toxiques pour l'hôte sont également produits qui vont par la suite être absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique puis excrétés et éliminée aussi dans les urines (**Landman et Quévrain, 2015 ; Dolié, 2018**).

5.2.4. Métabolisme des lipides

La flore intestinale joue un rôle important dans le métabolisme lipidique. Elle est responsable de la régulation et le stockage de la matière grasse, ce qui permet l'augmentation de la masse de graisse du corps ou encore la diminution de la quantité de nourriture absorbée. Les lipides regroupés au niveau de la lumière colique sont issues de trois sources : lipides du tractus intestinal en amont, les lipides de la desquamation des cellules épithéliales coliques et les lipides bactériens. Les lipides concernés sont le cholestérol et les acides biliaires (**Dolié, 2018 ; Corblin, 2020**).

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés dans le côlon par la flore intestinale par les réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et d'hydroxylation (**Landman et Quévrain, 2015 ; Dolié, 2018**).

Le cholestérol colique est transformé en coprostanol par le microbiote qui, par la suite, sera éliminé dans les fèces. Les acides biliaires sont aussi un produit de la dégradation du cholestérol. Ils sont transformés dans un cycle dit cycle entérohépatique des acides biliaires. Seulement 5% de ces acides biliaires secrétés dans la bile arrivent au côlon et seront métabolisés par les bactéries du microbiote selon les réactions de déconjugaison, oxydation et épimérisation en acides biliaires secondaires (**Cyril, 2016 ; Dolié, 2018**).

5.3. Fonction de neuromodulation

Le MI permet le développement, la maturation et le fonctionnement du cerveau en produisant des neuromédiateurs identiques à ceux du cerveau. La modulation du cerveau se fait au niveau de l'endocrine par l'intermédiaire du cortisol et de l'axe hypothalamo-hypophysaire par voie neurale et elle se fait aussi par des cytokines au niveau immunologique. La relation entre l'intestin et le système nerveux central consiste à un système de communication bidirectionnel pouvant influencer un large spectre de maladies telles que le syndrome de l'intestin irritable, certains désordres psychiatriques et des pathologies telle que la sclérose en plaque (Cyril ; 2016 ; Corblin, 2020).

5.4. Fonction immunitaire

La muqueuse intestinale est couverte de GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*) et constituée de la majorité des lymphocytes de l'organisme, ce qui fait que l'intestin renferme 70% du système immunitaire. Le microbiote se situe à l'interface des cellules immunitaires ce qui permet leur interaction. Cette interaction permet la maturation du système immunitaire et même son éducation. La flore intestinal n'est pas affectée par le système immunitaire et ne déclenche aucune réponse immunitaire car le microbiote a acquis une tolérance à la présence de la flore intestinale commensale. Cette capacité lui a permis et facilité la détection des bactéries photogènes qui entrent en contact avec lui et déclenche une réponse immunitaire (Landman et Quévrain, 2016 ; Coppé, 2018 ; Corblin, 2020).

Cette relation permet le maintien de l'équilibre intestinal et assure une protection contre tous microorganismes pathogènes et substance étrangère. Par ailleurs, il assure également la protection grâce à des bactéries ayant une activité anti-inflammatoire en produisant des cytokines anti-inflammatoires (Burcelin *et al.*, 2016 ; Corblin, 2020).

5.5. Autres fonctions

Par ailleurs, le MI facilite l'assimilation des nutriments grâce à des enzymes qui sont absents dans le reste de l'organisme ainsi que la régulation de l'appétit, donc participe dans la digestion. Il intervient aussi dans la synthèse des vitamines telles que la vitamine B (B8, B9, et B12) ainsi que la vitamine K (nécessaire au processus de coagulation de l'organisme). Le MI participe aussi dans :

- la division cellulaire,
- le fonctionnement du système nerveux et immunitaire,
- la synthèse de globules rouges et le transport d'oxygène,
- l'absorption des électrolytes tels que le calcium, le magnésium et le fer

- le métabolisme des xénobiotiques (Cyril, 2016 ;Dolié, 2018 ; Corblin, 2020).

6. Dysbiose et déséquilibre du microbiote intestinal

La dysbiose peut être définie comme une anomalie, un déséquilibre de la flore intestinale commensale. Ce déséquilibre cause des changements au niveau de la composition de la flore et peut être causé par la prise de médicaments surtout les antibiotiques, changement brutal du régime alimentaire, stress ou même des infections virales, bactériennes ou parasitaire. Dans ce cas l'anomalie peut être traduite par un excès de microorganismes photogènes dit pathobiontes et/ou un manque d'espèces bénéfiques (Dolié, 2018 ; Corblin, 2020).

Le microbiote transitoire a généralement la capacité de se rétablir à son état initial appelée « résilience », donc quelques soit l'altération produite, soit due aux changements du régime alimentaire ou à une prise de médicaments, son effet n'est pas durable. Certaines perturbations peuvent causées des modifications permanentes et durables. Ce type d'altération est dû à l'agression répétée, par conséquent l'état de dysbiose persiste et la composition du microbiote est modifiée et perd sa capacité de résilience (Marchesi, 2014 ; Corblin, 2020).

Dans le cas d'une diminution des bactéries, les bactéries responsables de la production des acides gras à courte chaîne, par exemple celles productrices de butyrate telles que *Faecalibacterium*, *Roseburia* ou *Eubacterium*, diminuent et perdent leurs pouvoir de renforcement de la barrière. Donc les bactéries de la flore ne fonctionnent plus en harmonie avec les cellules intestinales et du système immunitaire et ne répondent plus à l'agression. Dans le cas contraire, l'augmentation des bactéries pathogènes (possédant une paroi constituée de lipopolysaccharides ; une endotoxine pro-inflammatoires) provoquent des inflammations locales. Dans les deux cas, le microbiote est fragilisé ce qui permet le développement des pathologies (Corblin, 2020 ; Marchesseau-david, 2019).

6.1. Symptômes

Les symptômes d'une dysbiose intestinale sont répertoriés dans le **Tableau 1**.

Tableau 01. Les symptômes d'une dysbiose intestinale (**Corblin, 2020**).

Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées, constipations • Ballonnements, flatulences, douleurs abdominales • Reflux gastro-œsophagiens, brûlures d'estomac • Mauvaise halein
Troubles psychiques	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression, anxiété, stress • Troubles du sommeil • Confusion mentale, troubles de la concentration • Troubles obsessionnels compulsif
Troubles cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • Acné, eczéma, psoriasis, allergies
Troubles immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Infections chroniques et à répétition des voies digestives et respiratoires
Carences en vitamines et minéraux	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamines D, K et B • Magnésium, calcium, fer
Désordres hormonaux	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les femmes, infections vaginales à répétition

6.2. Conséquences pathologiques de la dysbiose

6.2.1. Pathologie digestifs

Le MI est responsable des différents paramètres, sensibilité et la motricité digestifs. Lors d'une perturbation, des modifications apparaissent au niveau fonctionnel. Ce changement se traduit par des douleurs abdominales, perturbation des transits soit avec une diarrhée soit constipation chroniques ou peut être une alternance entre les deux. Au niveau physiologique, la dysbiose peut également causée des troubles de la motricité, affecte les voies connectant l'intestin aux voies immunitaires. Ce qui provoque des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) telle que la maladie de Crhon (**Coppé, 2018 ; Corblin, 2020**).

6.2.2. Pathologies respiratoires

Le MI joue un rôle important dans la modulation non seulement du tractus gastro-intestinal mais aussi des systèmes et réponse immunitaires des organes distaux tel que les poumons. Les patients atteints de maladies respiratoires telles que l'asthme, les infections respiratoires de cause virale, souvent sont associées à des maladies intestinales ou montrent des symptômes liés à ces maladies. Alors que, les patients atteints de maladies intestinales surtout les MICI peuvent développer un dysfonctionnement au niveaux des poumons (**Chunxi et al., 2020 ; Corblin, 2020**).

6.2.3. Pathologies métaboliques

Une dysbiose intestinale peut causer l'obésité à cause d'une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle dû à la présence d'une proportion importante de *Firmicutes* et de *Bacteroidetes* dans le microbiote fécal d'un homme obèse, contrairement à un homme mince qui son microbiote contient une proportion élevée de *Bacteroidetes*. Elle peut aussi provoquer un diabète de type I et type II qui sont souvent associer aussi à l'obésité. Ces changements de la flore causent des perturbations de la barrière protectrice intestinal (**Landman et Quervain, 2015 ; Coppé, 2018 ; Corblin, 2020**).

6.2.4. Pathologies immunitaires

Le MI interagit avec le système immunitaire de l'hôte, un déséquilibre au niveau de sa composition du coté qualitatif ou quantitatif peut causer une dérégulation du système immunitaire et provoque des pathologies auto-immunes (**Merchesi, 2014 ; Corblin, 2020**).

Les maladies auto-immunes se produisent lorsque le système immunitaire s'autodétruit. Elles peuvent-êtres des maladies digestives qui se caractérisent par des inflammations de la paroi du tube digestif allant de la bouche à l'anus. Elles peuvent être aussi des maladies cutanées. Une altération du microbiote entraîne une augmentation de la perméabilité de l'intestin ce qui permet la migration des bactéries intestinales vers la rate et les ganglions ce qui provoque une augmentation des réactions allergiques, de plus une modification entraîne un état d'inflammation cutanée par altération de la réponse immunitaire dans le cas de psoriasis (**Coppé, 2018 ; Corblin, 2020**).

Chapitre III

**Effet du SARS-CoV-2 sur le
microbiote intestinal**

1. Manifestions digestives de la maladie Covid-19

Le SARS-CoV-2 est responsable d'une symptomatologie de type grippale avec des manifestations cliniques telles que la fièvre, toux, troubles respiratoires. Cependant, des symptômes gastro-intestinaux (GI) tels que la diarrhée, les nausées, le vomissement ont été également signalés chez un nombre important de patients atteints de Covid-19 et peuvent même survenir avant les troubles respiratoires. En plus, les patients ayant des symptômes digestifs, ont présenté une maladie plus grave que ceux sans ce type de symptômes. Ce qui suggère, l'existence d'une interaction probable entre l'intestin et plus précisément le microbiote intestinal et le SARS-CoV-2 (Yeo *et al.*, 2020 ; Xio *et al.*, 2020 ; Simsek *et al.*, 2021).

Certaines études menées sur des souris, ont démontré que l'infection virale respiratoire (comme dans le cas du virus de la grippe A) peut modifier la composition et la fonction de la flore intestinale. De même, d'autres études antérieures ont indiqué que le tropisme du tractus gastro-intestinal du SARS-CoV est semblable à celui de SARS-CoV-2. Ce qui peut expliquer l'apparition également des symptômes GI chez les patients atteints de la maladie Covid-19. Etant donné qu'un nombre non négligeable de patients vulnérables ont eu de résultats cliniques sévères pour Covid-19, cela renforce la possibilité que le MI affecte la progression clinique de cette maladie. La diversité réduite de cette flore peut donc être utile en tant qu'un biomarqueurs prédictif de la gravité du Covid-19 (Dolié, 2018 ; Dhar *et al.*, 2020 ; Groves *et al.*, 2020 ; He *et al.*, 2020 ; Yeo *et al.*, 2020).

Selon une étude menée à Hong Kong, établie sur 204 patients testés positif, près de la moitié ont présenté des symptômes GI. De plus, d'autres études ont révélé que l'ARN viral a été détecté dans les échantillons de matières fécales des patients même après l'élimination de SARS-CoV-2 de leurs voies respiratoires. Ce qui signifie que le SARS-CoV-2 peut infecter les cellules intestinales et se répliquer dans l'intestin (Pan *et al.*, 2020 ; Xia *et al.*, 2020).

2. Expression de l'ACE2 par le système gastro-intestinal

La clé d'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Une analyse bioinformatique récente des données disponibles sur les transcriptomes unicellulaires du système pulmonaire et gastro-intestinal humain normal a été réalisée pour identifier la composition et la proportion des cellules exprimant l'ACE2. Elle a révélée que l'ACE2 était non seulement fortement exprimé par les cellules pulmonaires, mais aussi par les cellules épithéliales à la surface des entérocytes. Par ailleurs, une étude a été établie sur 73 patients hospitalisés à Wuhan dans le but de fournir des preuves sur l'expression de l'ACE2 sur la surface des entérocytes. Après un test positif de l'ARN viral

des selles, un prélèvement tissulaire (gastrique, œsophagique, duodénaux et rectaux), une coloration histologique ainsi qu'une coloration du récepteur ACE2 ont été effectués. Les résultats de l'immunofluorescence (**Figure 08**) ont montré que l'expression de l'ACE2 s'est révélée positive dans le cytoplasme des cellules épithéliales et en abondance dans les cellules colonocytes (**Pan *et al.*, 2020 ; Xiao *et al.*, 2020**).

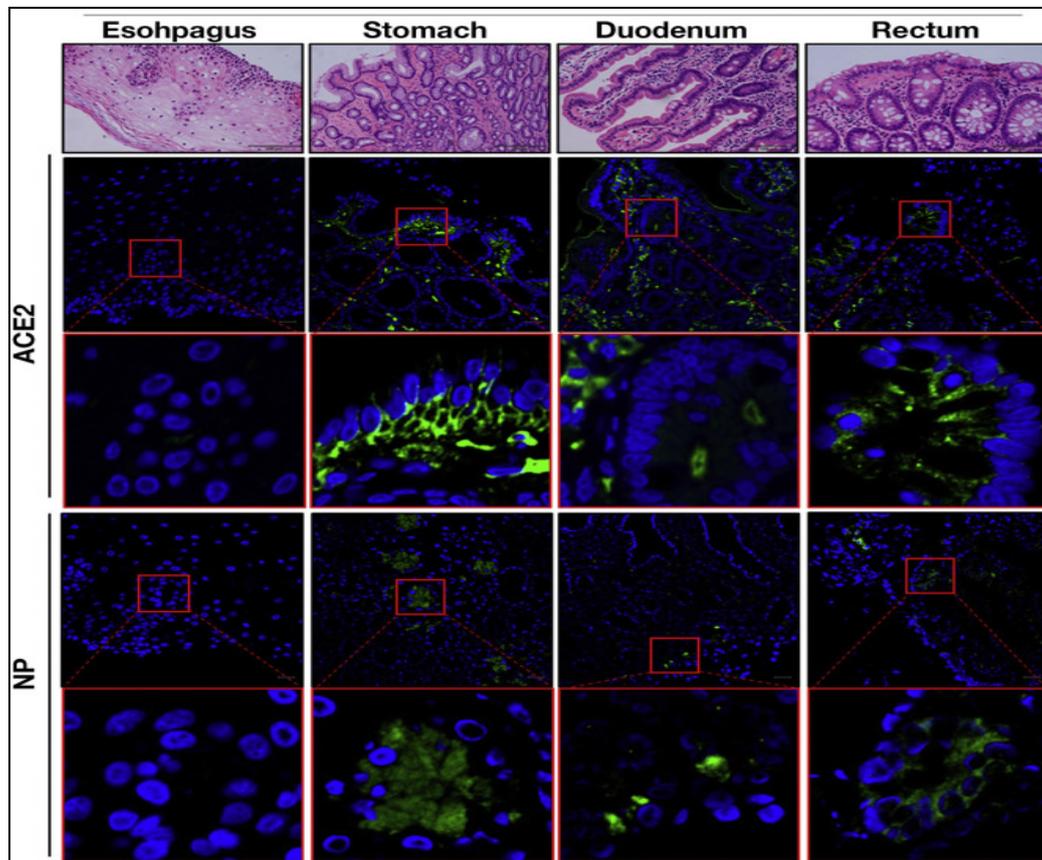


Figure 08. Coupe histologiques et immunofluorescence des tissu gastro-intestinaux et de l'ACE2 (**Xiao *et al.*, 2020**)

Une étude *in vivo* menée sur des organoïdes montre également que les entérocytes peuvent être infectées par le SARS-CoV-2. Les organoïdes sont des structures tridimensionnelles qui peuvent être cultivées à partir des souches adultes et qui reproduisent les aspects de l'organe étudié. Cette étude a été réalisée sur des organoïdes de l'intestin grêle humain (hSIO) cultivées à partir de cellules épithéliales intestinales primaires. Les (hSIO) ont été exposés au virus ; SARS-CoV et SARS-CoV-2 dans quatre différents milieux de culture. L'expression de l'ACE2 a été révélée par immunofluorescence des (hSIO) infectés par le SARS-CoV-2 (**Figure 09**). Les résultats obtenus se sont avérés être positifs étant donné que les entérocytes ont exprimé le récepteur ACE2 et ont été par conséquent infectées par le SARS-CoV-2 (**Lamers *et al.*, 2020 ; Simsek *et al.*, 2021**).

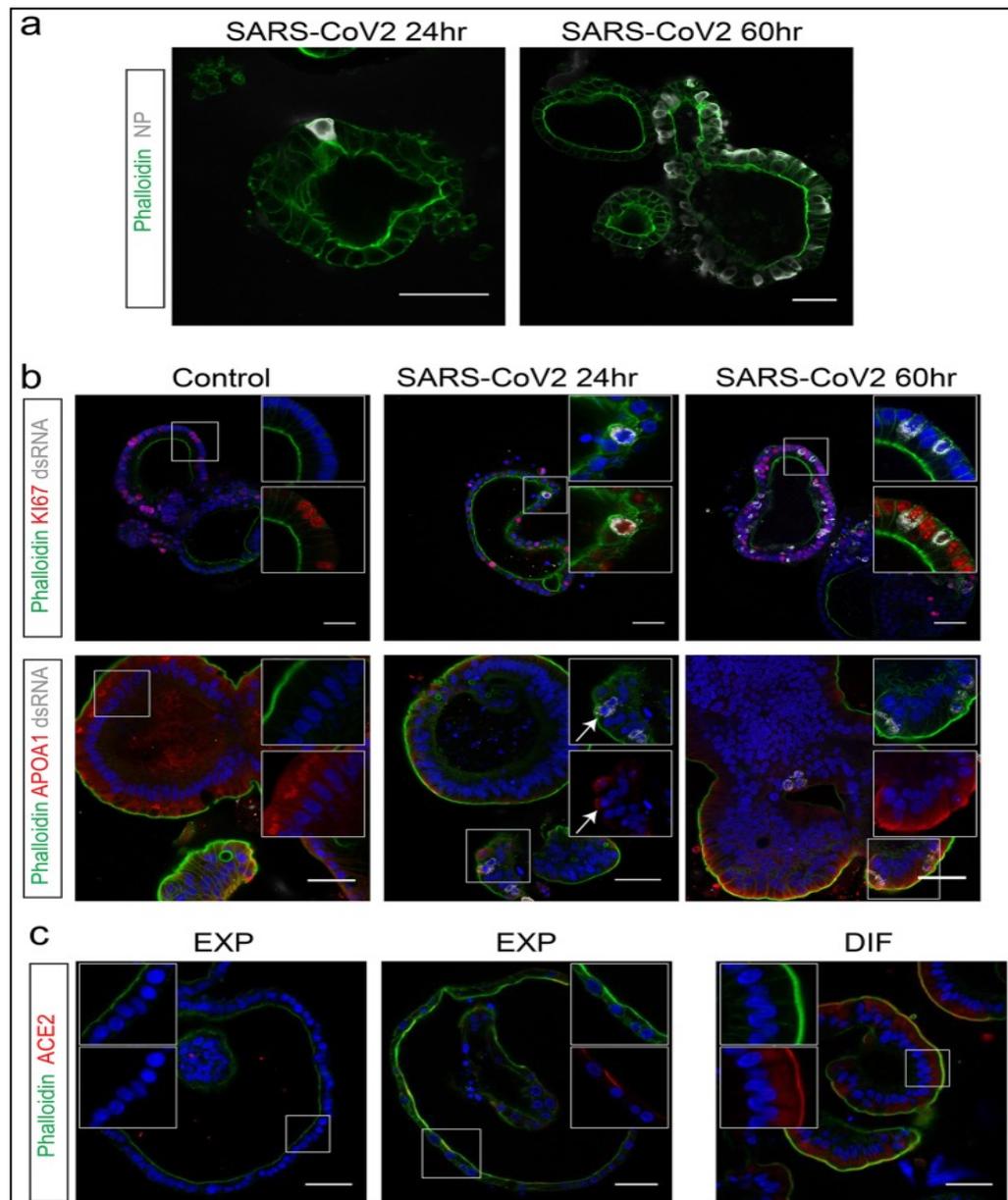


Figure 09. Résultats de l'immunofluorescence des organoïdes intestinaux infectés par le SARS-CoV-2 (Lamers *et al.*, 2020).

(a) : Immunofluorescence d'organoïdes intestinaux infectés par le SARS-CoV-2. La nucléoprotéine (NP) colore la capsid virale après 24 heures.

(b) : Le SARS-CoV-2 infecte à la fois les entérocytes post-méiotiques identifiés par l'Apolipoprotéine A1 (APOA1). Les cellules infectées sont visualisées par coloration 'ARNdb. Les entérocytes sont représentés dans les organoïdes différenciés et les cellules en prolifération dans les organoïdes en expansion. Les flèches indiquent les cellules positives pour APOA1.

(c) : Immunofluorescence de l'ACE2 dans les organoïdes intestinaux en condition d'expansion et de différenciation.

3. Dysbiose du microbiote intestinal liée au Covid-19

L'intestin et son microbiote sont considérés comme le plus grand organe immunitaire et son altération soit au niveau de sa composition ou son fonctionnement peut avoir des effets nocifs sur le corps, ce qui explique la gravité de la maladie Covid-19. Les patients atteints de cette maladie ayant des symptômes GI, ont présenté une dysbiose intestinale et un taux de chimiokine pro-inflammatoire et une libération excessive de cytokines. Ce qui suggère que le SARS-CoV-2 peut être hébergé dans le tube digestif des patients et transmis par voie féco-orale (**Chen et al., 2020, Lamber et al. , 2020 ; Xiao et al.,2020**).

Un microbiote intestinal perturbé (dysbiose intestinale) est caractérisé par une perte de microbes bénéfiques, de prolifération de microbes potentiellement nocifs et de réduction de la diversité microbienne. Dans une étude chinoise, les chercheurs ont analysé les données de laboratoire de 100 patients Covid-19 positifs dont la moitié présentait des symptômes GI et une cohorte de sujets non-Covid-19. Les résultats obtenus ont montré que ces patients ont présenté des profils microbiens déséquilibrés et une présence abondante des espèces pathogènes par rapport aux espèces commensaux tels que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* et les bifidobactéries. Ces commensaux intestinaux ayant un potentiel immunomodulateurs, ont été enregistrés à des faibles proportions jusqu'à 30 jours après la guérison. Par ailleurs, les phylums des *Bacteriodes* et des Actinobactéries ont été plus abondants chez les sujets atteints et les témoins non-Covid-19 respectivement. De plus, cette perturbation est marquée par de fortes concentrations de cytokines inflammatoires et elle est donc associée à un état grave de la maladie. Ce qui résulte à une dégradation du niveau d'ACE2 et une inflammation de l'épithélium. L'augmentation de la perméabilité intestinale peut également entraîner des fuites de produits bactériens pro-inflammatoires et une circulation systémique, déclenchant ainsi une cascade inflammatoire dit « tempête de cytokines » (**Dolié, 2018 ; Bruchilli et al., 2021 ,Yeoh et al., 2021**).

De plus, une dysbiose liée au vieillissement, prise d'antibiotiques, régimes alimentaires, peut induire une forte expression du récepteur ACE2 à la surface des cellules intestinales. Ce qui va forcément conduire à des lésions et un taux élevé de réplication du SARS-CoV-2 dans l'intestin (**Fransen et al., 2017 ; Van Der Lelie et Taghavi , 2020**).

En revanche, une altération au niveau structural ou fonctionnel de l'ACE2 peut entraîner une dysbiose intestinale. D'après une étude menée sur des souris déficientes en ACE2, des niveaux réduits en Tryptophane (Trp) ont conduit à une activité réduite de la voie mTOR dans l'intestin grêle (**Figure 10**). Une activation aberrante de mTor peut entraîner une altération de l'expression des peptides antimicrobiens des cellules de Paneth de l'intestin

grêle. L'expression altérée de ces peptides à son tour peut entraîner une incapacité à moduler la composition du MI et induit ainsi une production d'un taux élevé des autophagolysosomes. Ces derniers sont responsables d'une autophagie, par la suite une inflammation, une dysbiose et une altération de la barrière qui va permettre aux produits microbiens (pro-inflammatoires) de circuler dans le corps.

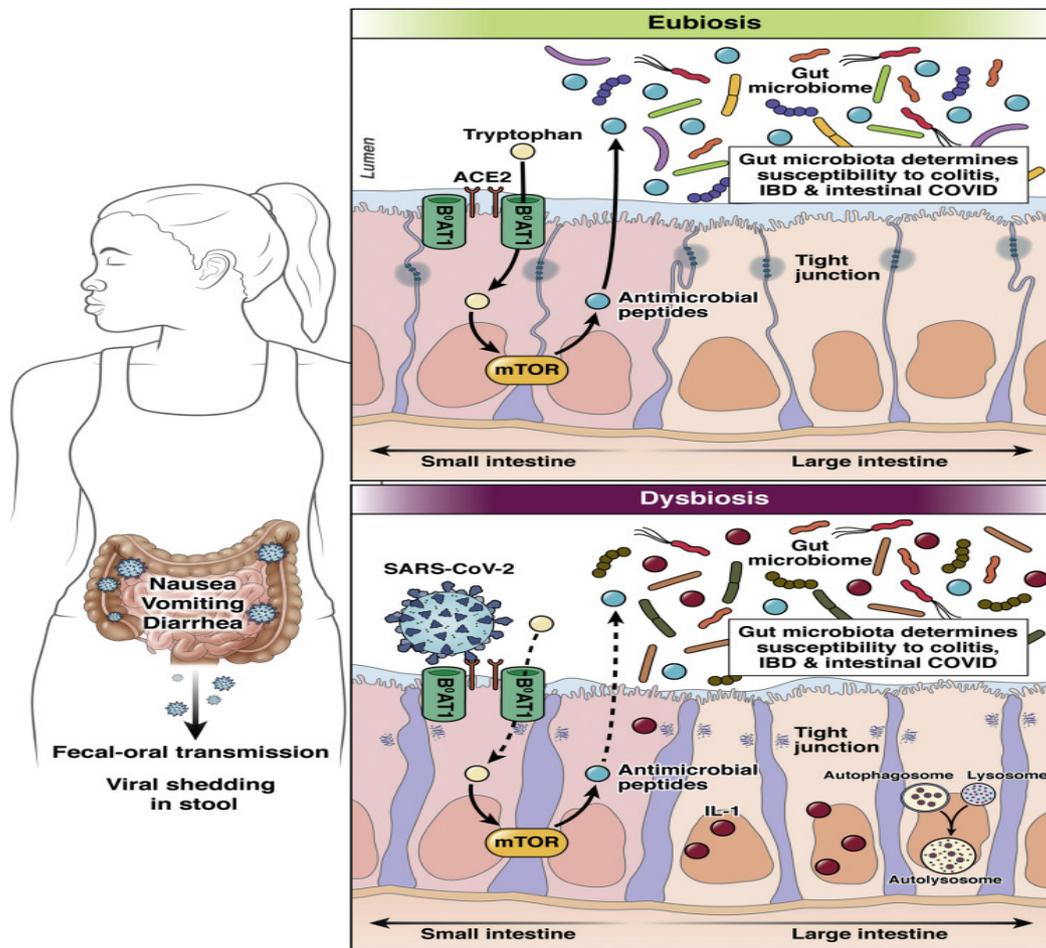


Figure 10. Schéma représentatif du rôle de l'ACE2/B⁰AT1 dans le transport du Tryptophane (Penninger *et al.*, 2021).

L'ACE2 est nécessaire à l'expression en surface du transporteur d'acide aminés (B⁰AT1) dans l'épithélium de l'intestin grêle. Le tryptophane doit être obtenu de l'alimentation et l'absorption du tryptophane dépend principalement de B⁰AT1. Les niveaux de tryptophane régulent via l'activation de la voie mTOR la sécrétion de peptides antimicrobiens qui à leurs influencent la composition du microbiote intestinal. En l'absence de l'ACE2, le tryptophane ne peut pas être absorbé efficacement, ce qui conduit à une sécrétion aberrante de peptides antimicrobiens et par conséquent à une altération du microbiote qui confère une susceptibilité à l'inflammation du gros intestin.

Une diminution de l'ACE2 provoque une sur-activation du système rénine d'angiotensine (RAS) (**Figure11**). Un RAS dérégulé peut conduire à une dégradation des enzymes digestives produisant des acides aminés libres et affecte par conséquent le métabolisme bactérien. Ce qui génère des fragments peptidiques bioactifs (y compris Ang II) et permet la libération des métabolites bactériens dans la circulation conduisant au syndrome de l'intestin qui fuite (**Hoshimato *et al.*, 2012 ; Perlot et Penniger, 2013 ; Chhibber-Goel *et al.*., 2021**).

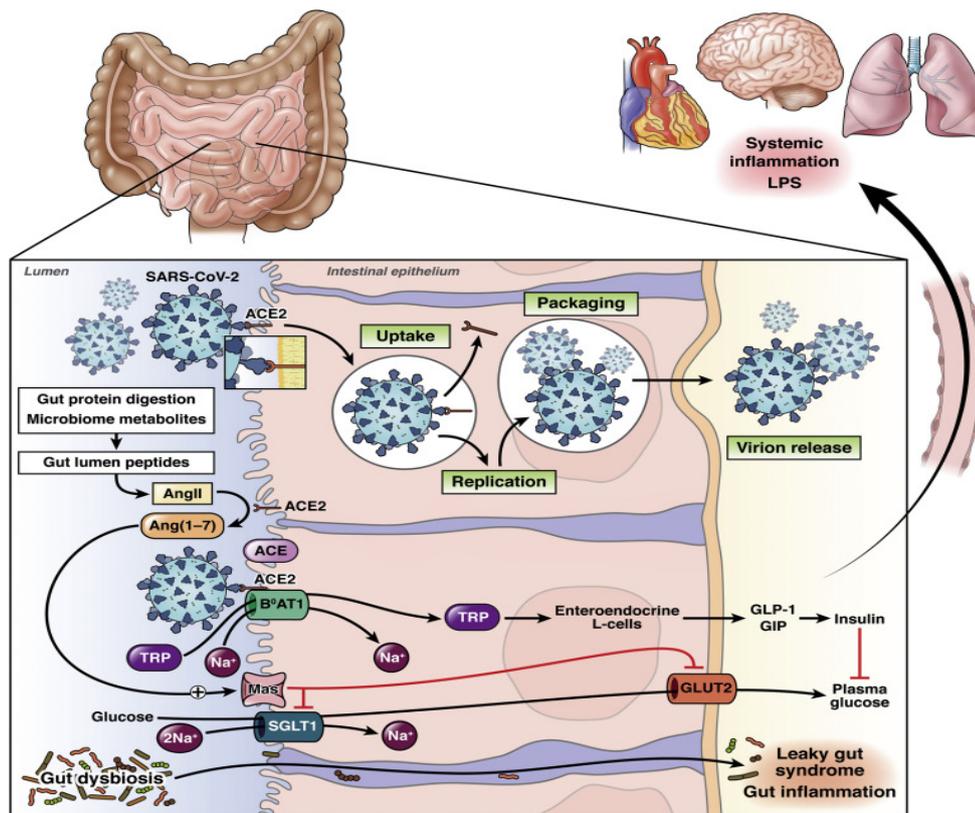


Figure 11. Schéma représentatif du rôle de l'ACE2 dans la régulation de RAS

(Penniger *et al.*., 2021).

La protéine S de pointe du SARS-CoV-2 se lie au domaine extracellulaire de l'ACE2. Cette interaction peut conduire à l'internalisation de l'ACE2/B⁰AT1, qui sert de transporteur de tryptophane. Le tryptophane (Trp) stimule les cellules entéroendocrines pour libérer le GLP-1 (*Glucagon like peptide-1*) et le GIP (*Gasrtic inhibitory polypeptide*), des incrétilines clés qui régulent les cellules β productrices d'insuline pancréatiques et inhibent les cellules α productrices de glucagon, modulant ainsi les niveaux de glucose plasmatique. SARS-CoV-2, en régulant à la baisse l'ACE2/B⁰AT1 intestinal, perturberait l'homéostasie du glucose et du sodium. Des niveaux réduits d'ACE2 pourraient entraîner un intestin dysbiotique en diminuant la génération d'Ang 1-7 et l'activation du récepteur Mas, entraînant une absorption entravée et accrue de glucose dans l'intestin. La dysbiose peut entraîner une perturbation de la barrière intestinale, entraînant la libération de produits microbiens dans la circulation. Ces changements chez un patient déjà compromis avec Covid-19 peuvent conduire à une inflammation systémique accrue.

4. Interaction entre SARS-CoV-2 et l'immuno-microbiome

L'homéostasie intestinale est obtenue par l'interaction et la coordination de l'immunité intestinale innée et adaptative avec une relation mutuellement bénéfique entre les deux. La régulation de l'immunité innée via le MI se fait à l'aide de divers types de cellules, principalement celles constituées de cellules dendritiques dans les plaques de Peyer dans l'intestin, les cellules de Langerhans et les macrophages. Les mécanismes possibles comprennent la régulation des populations T extra-intestinales, le développement d'une tolérance immunitaire orale par le biais des cellules T régulatrices (Treg), la production des AGCC et la régulation de l'inflammation systémique. Les cellules immunitaires et les cytokines produites par l'intestin et ses métabolites tels que les AGCC, peuvent pénétrer via le sang et la lymphe, modulant ainsi les réponses immunitaires et inflammatoires (**Cyprian et al., 2020 ; Chunxi et al., 2021 ; Rajput et al., 2021**).

4.1. Covid-19 et immunité innée

Initialement, le virus utilise sa protéine de pointe, amorcée par TMPRSS2, pour se fixer au récepteur ACE2 sur les cellules cibles. La co-expression d'ACE2 et de TMPRSS2 est essentielle pour les infections virales des voies respiratoires (TLR) et de l'épithélium gastro-intestinal, y compris les cellules nasales, l'épithélium alvéolaire de type II. L'infection initiale de la muqueuse nasale provoque une réponse innée limitée au virus qui initie la transmission respiratoire. Après l'entrée du virus et sa réplication, la cellule infectée détecte la présence du virus via les récepteurs de reconnaissance de forme (PRR). La relation PRR /TLR déclenche une cascade de réponse immunitaire, les premiers exécutifs de la réponse innée qu'un hôte monte lors d'une infection sont les interférons (IFN) ; des cytokines puissants dont leur rôle est de bloquer la réplication virale et par conséquent l'élimination du virus. Plusieurs études menées sur la relation SARS-CoV-2 et MI ont montré que l'infection par le SARS-CoV-2 provoque une dysbiose et altère la structure et le fonctionnement du MI, notamment son rôle régulateur de l'immunité. Une dysbiose du MI dont la cause est une infection par le SARS-CoV-2 provoque une réponse altérée et retardée des interférons de type I et III conduisant à l'accumulation de monocytes-macrophages, un taux élevé de cytokines (IL-6, IL-8, IL-10) et un chimio-cytokine pro-inflammatoire, augmentant par conséquent les réponses inflammatoires. Par ailleurs, certaines études ont révélé un épuisement de diverses cellules immunitaires innées chez les patients atteints de Covid-19 (**Blanco-Melo et al., 2020 ; Cyprian et al., 2021 ; Chhibbar-Goel et al., 2021**).

4.2. Covid-19 et immunité adaptative

Plusieurs études ont été effectuées sur des patients souffrant du Covid-19 pour comprendre la réponse immunitaire adaptative et identifier les interactions entre les réponses à médiation cellulaire, la gravité de la maladie et les mauvais résultats cliniques. Les acteurs clés "les cellules T CD4+ et CD8+ "ont été avérées fortement corrélées avec les titres d'IgG et IgA chez les malades Covid-19. Les cellules CD4+ réactivés par le virus indiquent une activité croisée entre les coronavirus circulants et le SARS-CoV-2 chez les individus non exposés (**Grifoni *et al.*, 2020 ; Weiskopf *et al.*, 2020**).

Une diminution des cellules immunitaires et des marqueurs immunologiques a été signalée chez les patients manifestant une forme grave du Covid-19 telles que : les cellules T CD4+, les cellules T CD8+, les cellules B, les cellules NK (*Natural Killer*) et aussi, le taux d'IFN-gamma (Interféron) libéré par les cellules T CD4+. De plus, les rapports CD4+/CD8+ et les cellules T CD8+ ont montré une association significative avec le statut inflammatoire chez les patients infectés (**Wang *et al.*, 2020 ; Cryprian *et al.*, 2021**).

Après 6 à 15 jours de l'apparition des symptômes, les IgM et les IgG contre le SARS-CoV-2 peuvent être détectés. Plusieurs signatures immunologiques, qui sont liées à la progression de la maladie, ont été identifiées dans le sang périphérique des patients Covid-19 ; la prolifération des lymphocytes T et l'épuisement des basophiles et des cellules dendritiques. D'autre part, des études sérologiques ont révélé une baisse de la concentration d'anticorps après 8 mois et remettent en question l'immunité protectrice à long terme contre le SARS-CoV-2 (**Laing *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2020**).

Une réponse immunitaire décroissante permet la réplication virale. De plus, il est à noter qu'une dysbiose provoquée par le SARS-CoV-2 modifie la composition de l'intestin et sa fonction et provoque aussi une tempête de cytokines qui sera dirigé vers les poumons. Ces preuves peuvent expliquer la sévérité de la maladie chez les patients atteints de Covid-19 ayant des symptômes GI (**Blanco-Melo *et al.* , 2020 ; Burchill *et al.* , 2021**).

5. Interaction Covid-19 et l'axe poumon-microbiote

La diapasonie entre les tissus intestinaux et pulmonaires médiée par le microbiote et les cellules immunitaires est appelée « axe intestin-poumons », dans le but de moduler la réponse immunitaire dans les deux compartiments. Elle semble être bidirectionnelle. Les métabolites microbiens intestinaux peuvent avoir un impact sur les poumons via le sang lorsque la réaction inflammatoire se manifeste dans les poumons mais l'effet des poumons sur le MI n'a pas été encore élucidé (**Enaud et al ., 2020; DonatiZeppa et al .,2020 ; He et al., 2020**).

Le MI et ses métabolites font partie de la barrière immunitaire intestinale, qui assure une protection contre les micro-organismes et les antigènes environnementaux .Une fois cette barrière est altérée les micro-organismes envahisseurs peuvent pénétrer dans le sang ou les poumons. Ce qui peut provoquer par la suite une septicémie ou un syndrome de détresse respiratoire aigüe. Donc, elle est liée à la fonction immunitaire systématique et pulmonaire de l'hôte. La flore intestinale humaine est hautement dynamique avec le système immunitaire. Les cellules immunitaires peuvent se déplacer entre l'intestin et les poumons par le système lymphatique et/ou le sang pour réguler la réponse immunitaire entre les deux organes (**Enaud et al., 2020; He et al., 2020 ; Spagnolello et al., 2021**).

Les AGCC agissent au niveau des poumons comme des molécules de signalisation sur les cellules ayant des antigènes pour atténuer la réponse inflammatoire et allergique (un effet anti-inflammatoire). Les bactéries filamenteuses segmentées de l'intestin (BFS) modulent le développement du système immunitaire en régulant la polarisation des lymphocytes TCD+. Ces dernières sont impliquées dans la réponse aux infections pulmonaires et aux manifestations auto-immunes en stimulant la migration des cellules Th17 vers les poumons. Plusieurs études ont montré que les cellules lymphoïdes innées, qui participent à la réparation des tissus, sont transmises de l'intestin vers les poumons en réponse aux signaux inflammatoires de l'Il-25 (**Enaud et al., 2020 ; DonatiZeppa et al .,2020; He et a l.,2020 ; Spagnolello et al., 2021**).

Une étude rétrospective à Wuhan, conduite sur 150 patients infectés a suggéré que la mortalité suite à une infection Covid-19 pourrait être dû à l'hyper inflammation induite par le SARS COV-2. Le choc cytokinique induit des modifications au niveau du microbiome. La perte de certaines souches intestinales pourrait provoquer une réponse immunitaire désordonnée au SARS-CoV-2. La dysbiose résultante augmente la perméabilité intestinale. Par conséquent, les bactéries et les produits inflammatoires se déplacent vers les poumons via le système lymphatique intestinal et conduisent à une défaillance multiviscérale qui peut aggraver l'état des patients infectés par ce virus. Le dysfonctionnement dans le tractus

intestinal lié à l'infection respiratoire peut expliquer les symptômes GI associés au Covid-19 (**Figure 12**). Il entraîne une altération de la flore intestinale et une inflammation grâce à l'interaction bidirectionnelle équilibrée entre le MI et le système immunitaire (**Aktas et Aslim, 2020 ; Chhibber-Goel *et al.*, 2021 ; Spagnolello *et al.*, 2021**).

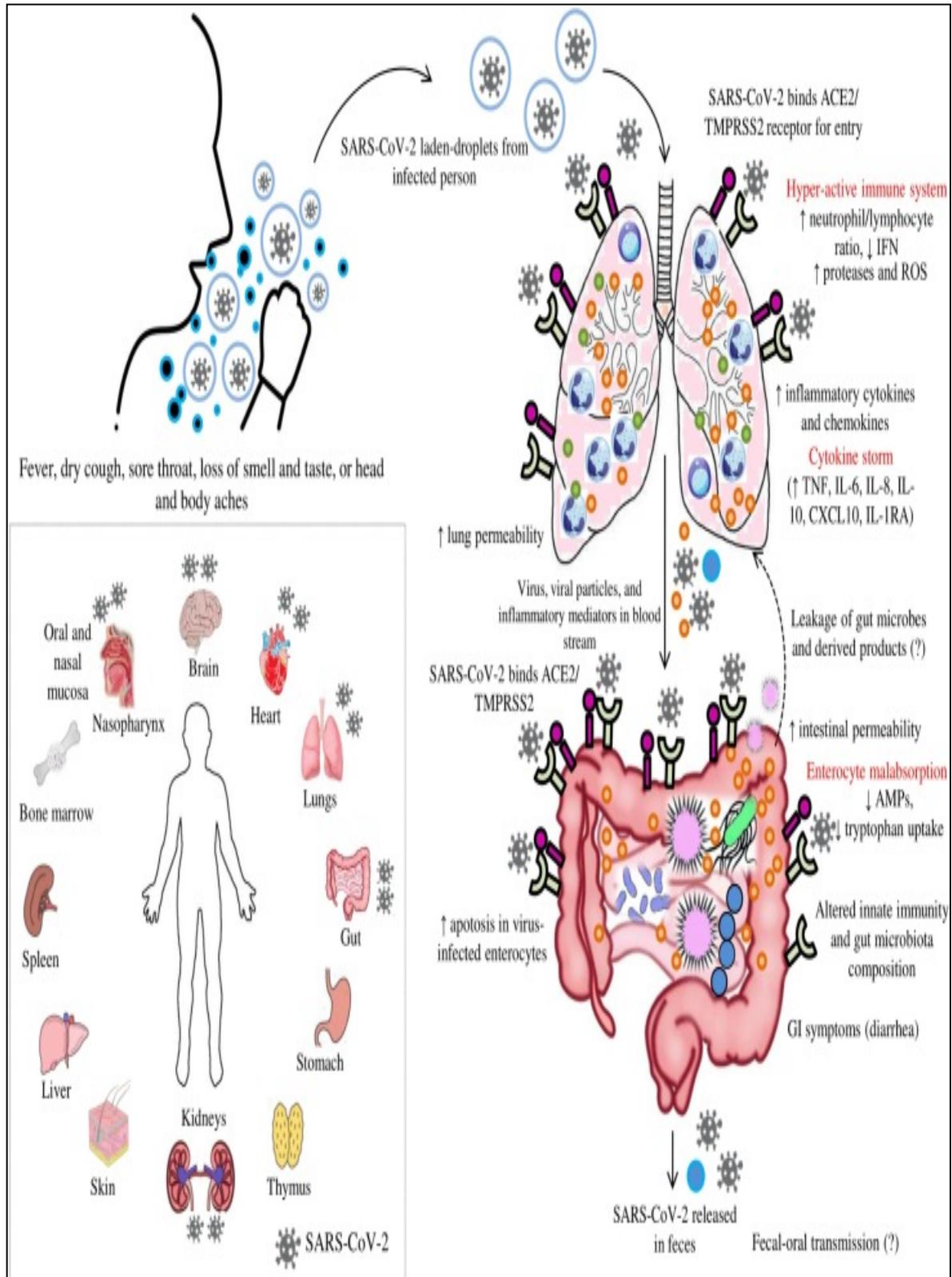


Figure 12 : Interaction axe intestin-poumon et Covid-19 (Ahlawat *et al.*, 2020).

6. Utilisation des probiotiques chez les patients atteints de Covid-19

Chez certains patients infectés par le SARS COV-2, une diminution des bactéries commensales intestinales a été observée. Ce déséquilibre peut favoriser l'inflammation entraînée par l'infection virale. De ce fait, il a été constaté que la quantité des cytokines produites était très élevée ce qui permet l'apparition d'une tempête de cytokines. Cette dernière est considérée comme la plus nocive en comparaison avec le virus lui-même (**He et al., 2020; Mirzaei et al., 2021**).

Des études récentes ont constaté que la médecine traditionnelle chinoise peut avoir des effets bénéfiques sur les malades contaminés par le SARS COV-2, en améliorant l'équilibre micro-écologique intestinal dans un but de renforcer l'immunité. Cet équilibre peut être assuré par plusieurs stratégies thérapeutiques récentes qui ciblent la modification du MI y compris l'utilisation des probiotiques, des prébiotiques, des produits naturels ou suivre un régime alimentaire spécifique. Les probiotiques sont des microorganismes vivants non pathogènes qui peuvent conférer un équilibre microbien au niveau du tractus gastro-intestinal lorsqu'ils sont administrés en quantité bien déterminée (**He et al., 2020 ; Mirzaei et al., 2021**).

Une autre étude clinique, sur des patients souffrant de Covid-19, a révélé un déséquilibre du MI qui est caractérisé par une diminution significative des bifidobactéries et des lactobacilles associée à une augmentation du nombre de bactéries opportunistes. Ce qui peut favoriser les infections bactériennes secondaires. Une bactériothérapie combinée à l'utilisation de probiotiques permet de réduire la perturbation de la barrière épithéliale, l'inflammation et la dysbiose provoqués par le SARS COV-2 (**He et al., 2020; Oud Din et Wu, 2020 ; Mirzaei et al.,2021**).

Les micro-organismes probiotiques ou leurs métabolites peuvent renforcer l'immunité contre les infections virales (**Figure 13**). Ils sont absorbés directement par les cellules immunitaires, spécifiquement les macrophages et les cellules dendritiques, à travers la lumière intestinale en pénétrant dans l'épithélium intestinal puis ils sont transportés par la circulation sanguine vers d'autres zones (**He et al., 2020 ;Oud Din et Wu, 2020**).

Récemment, **Yoon et ses collaborateurs (2020)**, ont montré que *Lactobacillus gasseri* pouvait minimiser la propagation du SARS COV-2 en inhibant la source d'énergie nécessaire pour la maturation du virus qui est la purine. **Marrow et al. (2020)** ont indiqué que d'autres souches probiotiques telles que *Bacillus subtilis* et *Enterococcus faecalis* peuvent réduire les besoins de ventilation mécanique chez les cas les plus graves. *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium longum* étaient prometteuses pour diminuer l'infection chez les malades admis en soins intensifs.

L'alimentation équilibrée associée à l'utilisation de probiotiques et de suppléments en vitamines renforcent le système immunitaire et modulent la réponse immunitaire. La vitamine D par exemple permet de supprimer la tempête des cytokines chez les patients atteints de Covid-19 (He *et al.*, 2020 ;Oud Din et Wu, 2020; Mirzaei *et al.*, 2021).

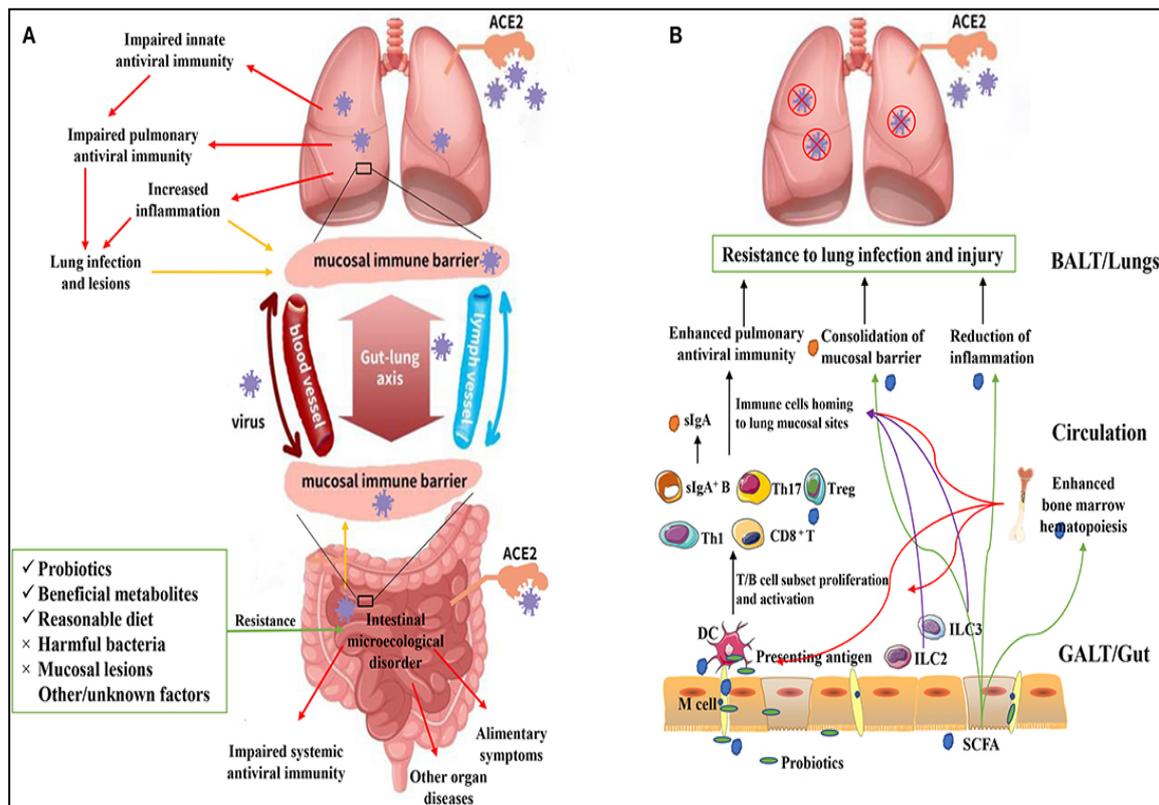


Figure 13 : Effet des probiotiques sur l'axe poumon-intestin et Covid-19(He *et al.*, 2020).

(A) : Le SARS-CoV-2 peut être transmis par le tractus respiratoire ou digestif, infectant directement l'hôte en se liant au récepteur ACE2 des cellules épithéliales pulmonaires ou intestinales. Cela entraîne des lésions pulmonaires ou intestinales et une réponse immunitaire systémique. Après avoir infecté les poumons, le SARS-CoV-2 traverse la barrière immunitaire et affecte indirectement l'intestin le long de « l'axe intestin-poumon ». Les flèches jaunes représentent « un dysfonctionnement accru de la barrière ». Les flèches rouges représentent « les effets indésirables de l'infections par le SARS-CoV-2 ».

(B) : Modèle possible pour l'utilisation des probiotiques et de métabolites bénéfiques contre l'infection. Les flèches violettes représentent la migration des cellules immunitaires vers les poumons. Les flèches vertes représentent la production des AGCC par le MI et leurs transports vers les poumons par le sang. Les flèches rouges représentent le transport des AGCC ver la moelle osseuse pour améliorer sa fonction.

Conclusion

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 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. Ces observations ont une grande importance et ouvrent donc d'autres pistes de recherche scientifique pour lutter contre cette crise sanitaire mondiale.

Références bibliographiques

A

Aktas B , Aslim B. Axe intestin-poumon et dysbiose dans COVID-19. *Turk J Biol* .(2020).44(3):265-272.

B

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, Jordan TX, Oishi K, Panis M, Sachs D, Wang TT, Schwartz RE, Lim JK, Albrecht RA, tenOever BR. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*.(2020).181(5):1036-1045.e9.

Bonny V, Maillard A , Mousseaux C, Plaçais L , Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *La Revue de medecine interne*.(2020). 41(6), 375–389.

Borok M. *L'ARBRE DES CONAISANCE* [en ligne]. Disponible sur :<<https://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>> (Consulté le : 22 Mai 2021).

Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques - De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques [Microbiotes and metabolic diseases: the bases for therapeutic strategies]. *Med Sci (Paris)*. (2016).32(11):952-960.

Burchill E, Lymberopoulos E, Menozzi E, Budhdeo S, McIlroy JR, Macnaughtan J ,Sharma N .The Unique Impact of COVID-19 on Human Gut Microbiome Research. *Front. Med*. (2021). 8:652464.

C

Campagnano S , Angelini F, Fonsi GB , Novelli S , Drudi FM. Imagerie diagnostique dans la pneumonie COVID-19 : une revue de la littérature. *J Échographie* (2021).

Chen N, Zhou M , Dong X , Qu J , Gong F , Han Y , Qiu Y , Wang J , Liu Y, Wei Y, Xia, J Yu, T , Zhang X , & Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. (2020).395(10223):507-513.

Chevalier MJ. Microbiote intestinal: de la physiologie a la pathologie, exemple de la maladie de parkinson. Thèse de doctorat : sciences pharmaceutiques et biologiques .université de Lille 2. (2018).p94

Chhibber-Goel J, Gopinathan S, Sharma A. Interplay between severities of COVID-19 and the gut microbiome: implications of bacterial co-infections? *Gut Pathog*. (2021).13:14.

Cuffari, Benedette. Quelles sont des protéines de pointe ? [En ligne]. News-Medical. (2021). Retrieved on August 24, 2021 from <https://www.news-medical.net/health/What-are-Spike-Proteins.aspx>. (Consulté le 23 Mai 2021).

- Chunxi L, Haiyue L, Yanxia L, Jianbing P, Jin S.** The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *J ImmunolRes.* (2020).2020:2340670.
- Coppé L.** Dysbiose intestinale chez l'homme :causes, conséquences ,prophylaxie et traitements. Thèse de doctorat : en pharmacie Université de Lorraine. (2018).p140
- Corblin M.** L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Université de Limoges.(2020).p110
- Corblin ML.** Les symptômes d'une dysbiose intestinal. Dans : L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Université de Limoges.(2020).p :25
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R.** Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls .2021.
- Cyprian, F, Sohail, MU, Abdelhafez, I, Salman, S., Attique, Z, Kamareddine, L, Al-Asmakh, M.** SARS-CoV-2 and immune-microbiome interactions: Lessons from respiratory viral infections. *Int J Infect Dis.* (2021).105:540-550.
- Cyril C.** Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux 2.(2016).p160 .

D

- D'Ortenzio E , Yazdanpanah Y, Bruno . L.** Coronavirus et Covid-19 du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère. INSERM [en ligne], (2020) : <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/> (Consulté le :3 Mai 2021).
- Deceuninck L.** Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire .Thèse de doctorat ; Pharmacie. universite de rouenufr de médecine et de pharmacie. (2018).p36
- Dhar D, Mohanty A.** Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* (2020).285:198018.
- Din AU, Mazhar M, Waseem M, Ahmad W, Bibi A, Hassan A, Ali N, Gang W, Qian G, Ullah R, Shah T, Ullah M, Khan I, Nisar MF, Wu J.** SARS-CoV-2 microbiome dysbiosis linked disorders and possible probiotics role. *BiomedPharmacother.* (2021).133:110947.
- Dolié E .**Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel de la probiotique et future indication. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Toulouse: université Toulouse III Paul Sabatier. (2018).p112
- DonatiZeppa S, Agostini D, Piccoli G, StocchiV ,SestiliP.**GutMicrobiotaStatus in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* (2020).10:576551.

E

Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, Delhaes L. L'axe intestin-poumon dans la santé et les maladies respiratoires : une place pour les échanges inter-organes et inter-royaumes. *Devant. Cellule. Infecter. Microbiologie.* (2020).10:9.

F

Fransen F, van Beek AA, Borghuis T, Aidy SE, Hugenholtz F, van der Gaast – de Jongh C, Savelkoul HFJ, De Jonge MI, Boekschoten MV, Smidt H, Faas MM, de Vos P. Aged Gut Le microbiote contribue à l'inflammation systémique après transfert à des souris sans germe. *Devant. Immunol.* (2017).8:1385.

G

Gala JL, Nyabi O, Jean-François Durant, Nawfal Chibani, Mostafa Bentahir. Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Louvain Med.*(2020).139,(05-06) : 228-23

Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, Elangovan A, Malik Y. *Clinical Epidemiology and Global Health* 10.(2021). 100694

Ghosh S, Deshwal H, Saeedan MB, Khanna VK, Raof S, Mehta AC. Imaging algorithm for COVID-19: A practical approach. *Clinical imaging.* (2021). 72, 22–30.

Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez S.I, Mateus J, Dan J.M, Moderbacher C.R. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020;181(7) 1489-501.e15.

Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory Viral Infection Alters the Gut Microbiota by Inducing Inappetence. *mBio.* (2020).11(1):e03236-19.

H

He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? [En ligne]. *J Med Virol.*(2020).92: 719– 725. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766> (Consulté le : 22 Mai 2021)

He LH, Ren LF, Li JF, Wu YN, Li X, Zhang L. Flore intestinale comme stratégie potentielle de lutte contre l'infection par le SRAS-CoV-2[En Ligne]. *Devant. Microbiologie.* (2020).11:1388. doi: 10.3389/fmicb.200.01388 (Consulté le : 30 Juin 2021) .

Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 487, 477–481 (2012).

Huang Y, Yang C, Xu Xf, Xu W, Liu Sw. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* (2020).41, 1141–1149.

Huang Y, Yang C, Xu Xf, Xu W, Liu Sw. Schematic of the SARS-CoV-2 S protein. . In: Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* (2020).41, 1141–1149

J

Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*.(2020).31(619):15-20.

Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. (2015).21(29):8787-8803.

Johns Hopkins coronavirus resource center.(2021) [En Ligne].Accès : [Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center \(jhu.edu\)](https://www.hopkinsguides.com/hog/home?context=ehp-holc&context=ehp-ehp&context=ehp-ehp&context=ehp-ehp&context=ehp-ehp) (Consulté le : 18 Aout 2021).

Juckel D, Dubuisson J, Belouzard S. Les coronavirus, ennemis incertains [Coronavirus, emerging viruses]. *Medecine sciences : M/S*, 36(6-7), 633–641. (2020).

L

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-54.

Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 infects proliferating cells and enterocytes. In : SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-54.

Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Interne* . (2015).

Leser T.D, Molbak L. Schematic representation of the monogastric gastrointestinal tract. The small intestine comprises the duodenum, jejunum and ileum. Numbers in individual sections depict the amount of bacteria per gram of intestinal contents typically found in healthy individuals. In: Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environmental Microbiology*.2009, 11 (9), 2194-2206.

Letonturier D. Covid-19 et thérapie antivirale par remdésivir : une efficacité probante. *Médecine thérapeutique. Jhone Libbey Eurotext (En ligne)*.(2020).26(2):80-82. doi:10.1684/met.2020.0856 (consulté le : 20 Mai 2021).

Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Coronavirus humain-229E, -OC43, -NL63 et -HKU1 (*Coronaviridae*). *Encyclopédie de virologie* .(2021).428-440. doi:10.

M

- Mahsouli A, Grillo M, Amini N, Acid S, Coche E, Ghaye B.** Imagerie thoracique du COVID-19 .*RADIOLOGIE Louvain Med.*(2020).139 (05-06) : 360-367 .
- MARCHESSEAU-DAVID A.** Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbiose et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques. Thèse de Doctorat. Médecine. Université de Limoges (2019),p :173.
- Masoomikarimi M, Garmabi B, Alizadeh J, Kazemi E, AzariJafari A, Mirmoeeni S, Dargahi M, Taheri N, Jafari R.** Advances in immunotherapy for COVID-19: A comprehensive review. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107409.
- Matsuki T, Tanaka R.** Functio of the human Gut Microbiota .In : Marhesi.R The Human Microbiota and Microbiom . RoyaumeUni:Université de Cardiff, 2014 (p:90-106). (Advances in molecular and cellular microbiology ; 25).
- Mirzaei R, Attar A, Papizadeh S, Jeda AS, Hosseini-Fard SR, Jamasbi E, Kazemi S, Amerkani S, Talei GR, Moradi P, Jalalifar S, Yousefimashouf R, Hossain MA, Keyvani H, Karampoor S.** The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arch Virol* 166, 1819–1840 (2021).
- Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A.** COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The journal of genemedicine.* (2021).23(2), e3303.

O

- Organisation mondiale de la santé.** Corona Virus Disease [en ligne]. (2021). Accès : <https://www.who.int/home> (Consulté le : 03 Mai 2021)

P

- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, Li P, Hu B, Wang J, Hu C, Jin Y, Niu X, Ping R, Du Y, Li T, Xu G, Hu Q, TuL.** Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-773.
- Penninger JM, Grant MB, Sung JJY.** The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology.* (2021).160(1):39-46.
- Perlot T, Penninger JM.** ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.*(2013).15(13):866-873.

Q

Qinfen Z , Jinming C, Xiaojun H, Huanying Z, Jicheng H, Ling F, Kunpeng L. and Jingqiang, Z. The life cycle of SARS coronavirus in Vero E6 cells. *J. Med. Virol.*, (2004). 73: 332-337

R

Rajca S. Conséquences physiopathologiques de la dysbiose associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.. *Physiologie [q-bio.TO]*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.(2015).p104.

Rajput S, Paliwal D, Naithani M, Kothari A, Meena K, Rana S. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection [published online ahead of print, 2021 Jan 21]. *Indian J ClinBiochem.* (2021).36(3):1-12.

Ramshaw, R. E., Letourneau, I. D., Hong, A. Y., Hon, J., Morgan, J. D., Osborne, J., Shirude, S., Van Kerkhove, M. D., Hay, S. I., & Pigott, D. M. "A database of geopositioned Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus occurrences." *Scientific data* vol. 6,1 318. 13 Dec. 2019, doi:10.1038/s41597-019-0330-0 (

S

Simsek C, Erul E, Balaban HY. Role of gastrointestinal system on transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. *World J Clin Cases.*(2021).9(20):5427-5434.

ŞimşekYavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19 Turkish Journal of Medical Sciences [en ligne].(2020).50(SI-1):611-619. DOI: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979 (Consulté le : 20 Mai 2021).

Spagnoletto O , Pinacchio C , Santinelli L , Vassalini P , Innocenti G, P De Girolamo G, Fabris S , Giovanetti M , Angeletti S, Russo A , Mastroianni C, M , Ciccozzi M., Ceccarelli, G , & d'Ettore G. Targeting Microbiome: An Alternative Strategy for Fighting SARS-CoV-2 Infection. *Chemotherapy.*(2021).66(1-2):24-32.

V

Van der Lelie D, Taghavi S. COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling. *mSystems.*(2020).5(4):e00453-20.

W

Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, Nie X, Zhou L, Liu Z, Ren Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang J, Liang L, Chen X, Liu X, Wang P, Han X, Weng X, Chen Y, Yu T, Zhang X, Cai J, Chen R, Shi ZL, Bian XW. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *Lancet*, 57 (2020), p. 102833

Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP et Cao JM (2020) SARS-CoV-2 : Structure, biologie et développement thérapeutique basé sur la structure. *Devant. Cellule. Infecter. Microbiote.*(2020).10:587269.

Wu Y , Ho W , Huang Y , Jin D. Y , Li S , Liu S. L , Liu X , Qiu J , Sang Y , Wang Q , Yuen KY , & Zheng, ZM. SARS-CoV-2 est un nom approprié pour le nouveau coronavirus. *Lancet.* 2020;395(10228):949-950.

Weiskopf D , Schmitz K.S , Raadsen M.P , Grifoni A , Okba N.M.A , Endeman H. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *SciImmunol.* 2020;5(48)

X

Xia S , Liu M , Wang C , Xu W , Lan Q , Feng S , Qi F , Bao L , Du L , Liu S , Qin C , Sun F , Shi Z , Zhu Y , Jiang S , Lu L.Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *CellRes.* (2020).30(4):343-355.

Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, Ying T, Liu S, Shi Z, Jiang S, Lu L. Mécanisme de fusion du 2019-nCoV et des inhibiteurs de fusion ciblant le domaine HR1 dans la protéine de pointe. *Cell MolImmunol* (2020) . 17, 765-767 .

Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* (2020).158(6):1831-1833.e3.

Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Images of histologic and immunofluorescent staining of gastrointestinal tissues . In Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3.

Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Images of histologic and immunofluorescent staining of gastrointestinal tissues .In Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3.

Y

Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* (2020).5(4):335-337.

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. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* (2021);70(4):698-706.

Z

Zhao J , Yuan Q , Wang H , Liu W , Liao X , Su Y , Wang X , Yuan J , Li T , Li J., Qian S , Hong C , Wang F , Liu Y , Wang Z , He Q , Li Z , He B , Zhang T , Fu Y , Ge S , Liu L , Zhang J , Xia N , Zhang Z. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-2034.

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biologie Moléculaire des Micro-organismes*

Titre : Effet du coronavirus (Covid-19) sur le microbiote intestinal humain

Résumé

Le SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) est l'agent causal d'une nouvelle maladie infectieuse appelée Covid-19 (*Coronavirus disease 2019*). Ce nouveau virus est caractérisé par un ratio de propagation et un taux de mortalité élevés. Il provoque le plus souvent des symptômes respiratoires ainsi que des manifestations gastro-intestinales (GI). L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un récepteur cellulaire qui recouvre l'épithélium pulmonaire aussi bien que l'épithélium intestinal. Il est considéré comme la clé d'entrée du SARS-CoV-2 dans l'organisme humain. Le microbiote intestinal (MI) exerce plusieurs fonctions dans le corps humain ; physiologique, métabolique et immunitaire. Une perturbation dans sa composition va causer des conséquences fonctionnelles qui peuvent entraîner des pathologies. L'objectif principal de cette étude bibliographique est d'explorer l'influence du SARS-CoV-2 sur le microbiote intestinal en vue de la recherche de nouveaux outils thérapeutiques contre le Covid-19. 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 souffrants de Covid-19. La détérioration de l'ACE2 peut également causer le syndrome de l'intestin qui fuit. L'adoption d'une alimentation saine et équilibrée associée à la consommation de probiotiques est essentielle pour moduler positivement la composition et renforcer l'effet barrière de la flore intestinale afin de prévenir et traiter la maladie à coronavirus Covid-19.

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

Membre du jury :

Présidente du jury : Mme ABDELAZIZ Oueded (Maître de Conférences "B"-UFM Constantine).

Rapporteuse : Mme BOUCHELOUKH Warda (Maître de Conférences "B"-UFM Constantine).

Examinatrice : Mme GACI Meriem (Maître de Conférences "B"-UFM Constantine).

Présenté par : BENMADACI Ikram Hadjer
EL-MECHTA Nour El-Houda

Année universitaire : 2020-2021