



Infection et défense immunitaire

le temps de l'adaptation

Michel Frey, docteur en médecine, Médecin des Armées, Paris
Lionel Breton, Pharmacologue, docteur d'Etat, Paris

Nous publions ici un exposé très érudit sur le rôle du microbiote dans la sensibilité aux infections virales. S'agissant du coronavirus actuel, nous rappellerons qu'aucun traitement étiologique curatif, ni aucun traitement préventif n'a fait à ce jour la preuve de son efficacité. Cela n'enlève rien à la pertinence des pistes dessinées par le Dr Frey et le Dr Breton concernant le microbiote.

Daniel SCIMECA



Devant cette déferlante virale que nous avons connue ces dernières semaines, il est urgent de nous interroger sur les mécanismes de l'infection qui a colonisé nos muqueuses ORL, pulmonaires, gastriques et intestinales.

Pour mieux comprendre les manifestations pathologiques de cette pandémie à COVID-19, il faut examiner de près son mécanisme intrusif. Les coronavirus (CoV) sont des virus à ARN de la famille des Coronaviridae. Tous les coronavirus ont cette faculté de s'adapter et de croître dans les voies nasales et muqueuses. En règle générale et avec une bonne défense immunitaire, des manifestations de fièvre, fatigue, courbatures sont observés pendant quelques jours. L'infection est aussi fréquemment asymptomatique.

Dans le cas du COVID-19, c'est un orage inflammatoire secondaire qui est à l'origine des formes graves de la maladie. Cet «orage» est d'ores et déjà la cible d'essais thérapeutiques actuellement en cours. Cependant il est également essentiel de réfléchir sur de futures approches adaptatives et de fait préventives, pour tenter de maintenir un niveau de vigilance immunitaire

Le virus du COVID-19 est détecté dans des échantillons des voies respiratoires supérieures, en particulier du nasopharynx, et cible les poumons. L'enzyme ACE2, reconnu comme récepteur par le virus s'exprime principalement dans les cellules épithéliales alvéolaires de type II et les cellules ciliées (Qi et al, 2020 ; Zhao et al, 2020).

Dans le cas de cette infection de type zoonose virale causée par la souche de SARS-CoV-2, l'invasion de première manifestation ORL migre vers la sphère pulmonaire occasionnant les premières manifestations de type "grippal". Dans un second temps, la prolifération du virus semble également se loger dans les muqueuses digestives puis intestinales.

L'analyse clinique du processus pathogène met également en exergue, comme la médecine chinoise le décrit, des signes associés entre la perturbation de l'énergie du poumon et celle de son "associé" le gros intestin: troubles respiratoires, anosmie, agueusie, extrême fatigue et troubles intestinaux. Ce lien n'est pas négligeable puisque par exemple, il est connu depuis longtemps que l'enzyme ACE2 est for-

tement exprimée dans l'intestin grêle (plus faiblement dans le côlon) et une étude récente a montré que l'intestin est un autre organe ciblé par le SRAS-CoV-2, l'enzyme ACE2 étant fortement exprimée sur les entérocytes différenciés (Lamers et al, 2020).

Dans le cas d'une infection par COVID-19, de plus en plus d'éléments suggèrent que le microbiome intestinal serait impliqué. Depuis le début de la pandémie, il a été observé que certains patients infectés par le SRAS-CoV-2 présentaient des symptômes digestifs, tels que diarrhée ou vomissements (Jin et al, 2020 ; Lin et al, 2020).

La modification du microbiome intestinal et de la perméabilité intestinale serait à l'origine de l'orage inflammatoire impliqué dans la deuxième phase de l'infection à la COVID-19.

Le microbiome du tube digestif joue un rôle fondamental dans le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte et influence également par un impact important, les réponses immunitaires systémiques, même à des sites muqueux éloignés, en particulier avec les poumons (Abt et al., 2009;

Zelaya et al., 2016). Dans le cas de l'obésité, de l'hypertension et du diabète, qui sont des facteurs de risque reconnus d'infections COVID-19 sévères, cette relation symbiotique hôte-microbiote qui constitue le microbiome est altérée et entraîne une perte de diversité bactérienne, une réduction de la perméabilité de la barrière intestinale, une augmentation des bactéries pathogènes et un état inflammatoire. Ces dernières années, plusieurs études ont montré que le microbiome intestinal est déséquilibré et que la barrière intestinale est altérée chez les patients obèses et diabétiques.

En résumé, l'infection virale provoquerait secondairement un "orage" inflammatoire et le rôle du microbiote intestinale serait impliqué, en jouant un rôle majeur dans la libération démesurée de cytokines (notamment IL6) via une hyper reactivité immunologique.

En temps normal, plus de 90 % de la population totale du microbiote intestinal humain est représentée par deux sous-ensembles ou phyla, les Firmicutes (qui comprennent principalement les genres Clostridium, Enterococcus, Lactobacillus et Faecalibacterium) et les Bacteroidetes (comprenant notamment les genres Bacteroides et Prevotella).

Un déséquilibre de la microflore intestinale pourrait ainsi être un élément diagnostique important dans le risque d'une forme grave et différentes hypothèses sont avancées sur le rôle du microbiome dans la pathologie. Le germe Prevotella a été cité mais l'information contreversée reste encore à prouver. En revanche, des études publiées ont mis en évidence une dysbiose du tube digestif chez certains patients COVID-19+ (Abhay Bajaj et al 2020 ; Liang W et al 2020).

Plusieurs études de l'analyse du microbiote intestinal (*la partie microbienne du microbiome*) de patients COVID-19+ par différentes sociétés ou Instituts sont en cours (*en France par exemple, l'étude COVI-biome par l'INRA ou encore l'étude EDIFICE conduite par la Startup LUXIA Scientifc, en partenariat avec une clinique à Melun*).

Certains auteurs suggèrent également que la migration virale provoquerait une coagulation intravasculaire disséminée (thrombose). Selon des informations obtenues auprès de confrères italiens, l'utilisation de ventilateurs et d'unités de soins intensifs ne serait pas systématiquement nécessaire. Ce qu'il faut retenir dans cette analyse, c'est que le problème majeur serait cardiovasculaire et non respiratoire et c'est la micro thrombose veineuse, et non la pneumonie, qui déterminerait la mortalité. Cette analyse reste néanmoins, encore à confirmer.

Revenons à l'importance de notre microbiote digestif dont le charme discret ou le pouvoir extraordinaire... sont souvent vantés. Le microbiote intestinal est le plus important de notre corps, il en existe plusieurs au niveau de la peau, de la bouche, du vagin par exemple. Il se compose de plus de 100.000 milliards de bactéries. Chaque individu a un microbiote qui lui est propre en fonction de la combinaison dont il a hérité. Les bactéries qui le composent colonisent notre tube digestif dès la naissance. En particulier lors de l'accouchement, au contact de la flore vaginale de la mère.

Ces bactéries se logent principalement dans l'intestin grêle et le côlon, l'estomac étant quant à lui beaucoup trop acide. Depuis quelques années, le microbiote fait l'objet de nombreuses recherches. Son rôle-clé dans la digestion et sur le système immunitaire est connu mais de récentes études démontrent son rôle bénéfique sur notre humeur, nos émotions et nos comportements...et sur les relations entre différents organes : gut-brain, gut-skin, gut-lung, skin-brain axis ...qui font aujourd'hui l'objet d'un grand nombre de travaux partout dans le monde...

Une flore intestinale équilibrée permet de rester en bonne santé. Un déséquilibre subclinique du microbiote encore appelé dysbiose, est très difficile à percevoir.

Des dysbioses sont ainsi suspectées voire décrites, dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, les MICI mais aussi l'obésité, la maladie de Parkinson ou certains cancers. En parfaite symbiose, le microbiote apporte plusieurs services : aide à la digestion, stimulation de notre système immunitaire, production de vitamines...Notre tube digestif contient ainsi une armée de microbes qui travaille pour nous, jouant en particulier un rôle important dans la lutte contre les infections.

Le marché des probiotiques explose bien que les premières générations de produits n'ont pas toujours démontré un effet probant souvent en raison d'interactions négatives avec la flore digestive. Une nouvelle génération de propositions arrive et prennent incontestablement en compte les interactions potentielles et la complexité du microbiome humain en tenant compte des relations hôte-microbe et aussi microbe-microbe. D'ores et déjà, des résultats encourageants pour la prévention et le traitement des syndromes de l'intestin irritable sont validés par la communauté scientifique et de nombreuses autres applications seront disponibles dans les mois ou les années à venir.

Dans le cas des infections virales ou bactériennes, le bénéfice des probiotiques est de plus en plus évoqué et leur contribution à l'équilibre immunitaire global devrait être défi-

nitivement confirmé au cours de la prochaine décennie, pour une adaptation future aux nouvelles infections.

Ainsi certaines souches probiotiques ont récemment été décrites comme pouvant réduire la gravité de certaines infections virales et ayant déjà un effet sur d'autres souches de coronavirus (*Baud et al., 2020*). Le potentiel anti-inflammatoire de ***Lactobacillus rhamnosus*** et de ***Lactobacillus gasseri*** a été récemment décrit (*Nam Su Oh, 2018*).

Une autre souche, ***Lactobacillus reuteri*** produit une substance anti-microbienne au contact du tractus digestif pour éliminer les pathogènes gastro-intestinaux et stimuler l'immunité pour lutter contre les infections. Des travaux récents ont également démontré que les bifidobactéries, par le biais d'interactions dépendantes de la souche avec l'hôte, peuvent réduire la charge d'antigène muqueux, améliorer la barrière intestinale et induire une régulation des réponses immunitaires locales et systémiques. Le Pr David Groeger (2013) a mis en évidence que l'administration orale de ***Bifidobacterium infantis*** module le milieu des cytokines à la fois gastro-intestinales et non gastro-intestinales dans les troubles inflammatoires et chez les sujets sains.

C'est sans doute l'une des raisons qui a conduit l'International Association for Probiotics and Prebiotics (IAPP) à souligner qu'il est primordial de poursuivre les recherches scientifiques sur les probiotiques dans la prévention ou le traitement des coronavirus.

À une époque où les médecins ne disposent pas encore d'un traitement anti-COVID-19, les souches probiotiques documentées pour des activités antivirales et respiratoires pourraient faire partie de l'arsenal thérapeutique prophylactique pour réduire la gravité de cette pandémie dans le cadre de la stratégie globale d'aplanissement de la courbe. L'arsenal thérapeutique pour lutter contre la COVID-19 pourrait ainsi s'agrandir avec d'autres options plus préventives possiblement par le biais des effets connus de certains probiotiques sur les cellules T CD4+, CD8+ ou encore NK.

BIBLIO

- Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Qi F, et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020.
- Analysis of the susceptibility to **COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening**. Zhao X, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020.
- SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Lamers MM, et al. *Science.* 2020.
- Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Jin X, et al. *Gut.* 2020.
- Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Lin L, et al. *Gut.* 2020.
- The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. Abt MC, et al. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009.
- Respiratory Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects on Inflammation-Coagulation Interaction during Influenza Virus Infection. Zelaya H, et al. *Front Immunol.* 2016.
- **Understanding SARS -CoV-2: Genetic Diversity, Transmission and Cure in Human** Abhay Bajaj et al. *Indian J Microbiol.* 2020
- **Diarrhea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus.** Liang W, Feng Z, Rao S, et al. *Gut* 2020.
- Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Baud D et al
- *Frontiers in Public Health* DOI=10.3389/fpubh.2020.00186 Probiotic and anti-inflammatory potential of *Lactobacillus rhamnosus* 4B15 and *Lactobacillus gasseri* 4M13 isolated from infant feces. **Oh NS**, et al. *PLoS One.* 2018.
- *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. **Groeger D**, et al. *Gut Microbes.* 2013.

M. FREY, MD
L. BRETON, PhD, HDR