MICROBIOTE INTESTINAL, acteur dans l'infection COVID-19 ?

15 Mai 2020

Ces dernières semaines, le monde a été frappé par un nouveau virus nommé SARS-CoV-2. Ce virus, infiniment petit et infiniment menaçant, a mis la plupart de la planète à l'arrêt. La recherche scientifique a, quant à elle, été très active et de nombreuses équipes dans le monde se sont rapidement mobilisées afin d'accumuler des connaissances sur ce nouveau virus et de combattre la pandémie. De multiples publications ont vu le jour dont certaines portant sur le microbiote intestinal et le COVID-19.

Nous avons souhaité faire une courte synthèse non exhaustive sur cet aspect afin de mettre en lumière certaines découvertes réalisées à ce jour et de partager l'avis des experts ***Pr. Joël Doré, Directeur scientifique de MetaGenoPolis et Micalis INRAE France*** *et* ***Pr. Harry Sokol, Hépato-gastro-entérologue à l'hôpital Saint Antoine Paris France.***

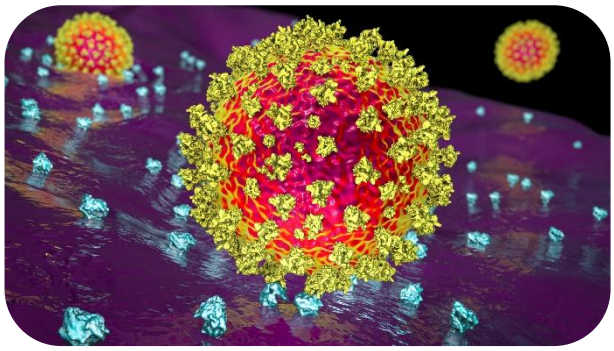
COVID-19 en quelques mots

Depuis décembre 2019, le virus SARS-CoV-2 génère une pandémie sans précédent dans le monde. Ce virus, appartenant à la famille des coronavirus, est responsable de l'infection nommée COVID-19. De récentes études ont pu révéler que le virus SARS-CoV-2 a pour récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et serait ainsi capable d'infecter toutes cellules humaines l'exprimant (Zhou et al., 2020 ; Lekto et al.,2020)**. Les données actuelles semblent montrer que l'infection se déroulerait en deux phases : une première phase d'infection due au virus d'environ 1 semaine, puis une seconde phase de réaction exacerbée du système immunitaire, également appelée orage de cytokines, pour un nombre réduit de personnes entrainant l'hospitalisation dans les services de soins intensifs et réanimation** (Shi et al.,2020 ; Tay et a., 2020)**. Le virus SARS-CoV-2 présente un niveau de contagiosité élevé et provoque des réactions différentes chez les individus. Certaines personnes ne se rendront pas compte qu'elles sont infectées, certaines présenteront des symptômes légers alors que d'autres seront victimes de cas sévères d'infections allant du syndrome respiratoire aigu sévère au dysfonctionnement d'organes multiples conduisant à la mort. Il a été constaté que la plupart des individus souffrant de cas sévères d'infections présentaient des comorbidités. En effet, l'âge et certaines maladies chroniques semblent influer sur le pronostic des personnes infectées par le COVID-19. Néanmoins il a aussi été observé la survenue de formes graves chez des individus plus jeunes sans facteur de risque.**

Le virus SARS-CoV-2 peut-il s'implanter dans nos intestins ?

Le virus SARS-CoV-2 est détecté dans des échantillons des voies respiratoires supérieures, notamment le nasopharynx, et cible les poumons. Il a été montré que l'enzyme ACE2, qui est reconnue comme

un récepteur par le virus SARS-CoV-2, est principalement exprimée dans les cellules épithéliales alvéolaires de type II et les cellules ciliées (Qi et al., 2020 ; Zhao et al., 2020).



Si l'on sait depuis longtemps que l'enzyme ACE2 est fortement exprimée dans l'intestin grêle, mais faiblement dans le colon, une récente étude a également montré que les intestins étaient un autre organe cible du virus SARS-CoV-2, l'enzyme ACE2 étant fortement exprimée sur des entérocytes différenciés (Lamers et al.,2020). Les méthodes de microscopie et transcriptomique utilisées ont pu révéler que l'épithélium intestinal favorise la réplication du virus SARS-CoV-2.

Le virus SARS-CoV-2 est-il détecté dans les selles de patients infectés ?

Des traces de virus SARS-CoV-2 sont détectées dans les selles d'individus déclarés positifs à l'infection COVID-19. Cependant, il n'est pas encore démontré à l'heure actuelle si le virus SARS-CoV-2 peut se transmettre par les selles de patients infectés et s'il est infectieux. Une première étude a pu mettre en évidence la persistance de traces du virus SARS-CoV-2 dans les selles jusqu'à 60 jours après l'apparition des symptômes (Zheng et al.,2020). La durée de détection du SARS-CoV-2 était nettement plus longue dans les échantillons de selles que dans les échantillons respiratoires et sériques. Une autre étude réalisée sur cinq patients admis et suivis à l'hôpital universitaire Bichat-Claude Bernard (Paris, France) et du Centre Hospitalier

Universitaire Pellegrin (Bordeaux, France) pour infection à COVID-19 a également pu montrer la détection par RT-PCR du virus SARS-CoV-2 dans les selles de 2 de ces patients. La charge virale quantifiée dans les selles était de l'ordre de 6 à 8 $\log_{10}$ copies par g de selles (Lescure et al., 2020)**.**

Le microbiote intestinal, un acteur primordial dans notre santé

Ces dernières années, de nombreuses études sont réalisées afin de mieux comprendre le rôle du microbiote intestinal dans la santé humaine. Il a été montré qu'une diminution de la diversité bactérienne du microbiote intestinal, marqueur de dysbiose, était associée à des problèmes de santé à court et long terme, tels que les maladies immunitaires, les maladies chroniques de l'intestin, les allergies, les diabètes (type 1 et 2), l'obésité, l'autisme, le cancer colo-rectal, la cirrhose (Valdes et al., 2018)**.**

Le rôle du microbiote intestinal dans l'inflammation systémique est bien connu et sa perturbation a été associée à une perméabilité intestinale altérée. Il a également été montré que les individus pouvaient réagir différemment à la prise de médicaments ou de compléments alimentaires de types probiotiques en fonction de la composition de leur microbiote (Zmora et al., 2018 ; Veiga et al.,2020)**.**

Pr. Joël Doré

« L'humain est par essence microbien et si le microbiote peut influer sur la sensibilité à une infection par le virus de la grippe, donc dans une sphère extra-intestinale, c'est probablement d'abord et avant tout par la relation étroite qu'il entretien avec le système immunitaire (les défenses naturelles). Les recherches documentent aujourd'hui des relations en chaines entre le microbiote, la perméabilité intestinale, l'inflammation et le stress oxydant qui en découle. »

Dans le cas d'infection virale comme la grippe, le microbiote intestinal semble influer sur la sévérité de l'infection avec le risque de surinfections bactériennes des poumons chez les individus présentant une diversité du microbiote intestinal diminuée (Sencio et al., 2020).

Le microbiote intestinal joue-t-il un rôle notamment dans l'infection COVID-19 et la réaction immunitaire associée ?

Dans le cas d'infection COVID-19, plusieurs données recueillies laissent penser que le microbiote intestinal pourrait intervenir. Depuis le début de la pandémie, les médecins ont pu constater que certaines personnes infectées par le virus SARS-CoV-2 présentaient des symptômes digestifs, telles que diarrhée, vomissements (Jin et al., 2020 ; Lin et al., 2020).
Le microbiote intestinal et la perméabilité intestinale ainsi altérés pourraient engendrer un état inflammatoire pouvant être impliqué dans la seconde phase de l'infection COVID-19. Le microbiote joue un rôle fondamental dans le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte et a un impact sur les réponses immunitaires systémiques et les réponses immunitaires au niveau des sites muqueux éloignés notamment les poumons (Abt et al., 2012 ; Zelaya et al., 2016).

« Le système immunitaire est relié au microbiote intestinal. Lorsque celui-ci est équilibré, l'homéostasie immunitaire est favorisée. Dans le cas de l'obésité, hypertension et du diabète, qui sont des facteurs de risque reconnus pour les infections sévères COVID-19, cette relation symbiotique hôte-microbiote est altérée, engendrant une perte de la diversité bactérienne, une réduction de la perméabilité de la barrière intestinale, une augmentation de bactéries pathogènes et un état inflammatoire »

Pr. Joël Doré

Les personnes souffrant de syndrome métabolique, comme l'obésité et le diabète, présentent de forts risques de développer des formes graves de l'infection COVID-19. Ces dernières années, de multiples études ont montré que le microbiote intestinal était appauvri et la barrière intestinale altérée en cas d'obésité et de diabète. Ceci laisse suggérer que l'état du microbiote initial des personnes pourraient peut-être aider à prédire le développement de formes graves de COVID-19.

Pr. Harry Sokol

« Il est possible que certaines bactéries du microbiote intestinal jouent un rôle sur la susceptibilité à l'infection COVID-19. En revanche, il n'existe pour l'instant aucune donnée solide pour incriminer une bactérie en particulier »

Infection COVID-19 chez les enfants et microbiote intestinal ?

Le microbiote intestinal des enfants est différent de celui des adultes. A la naissance, la symbiose microbiote - hôte s'installe avec un microbiote peu diversifié comprenant principalement des bactéries capables de se développer en présence ou absence d'oxygène. Ces bactéries vont créer un milieu sans oxygène dit anaérobie favorable au développement d'autres bactéries, telles que les Bifidobactéries, qui vont devenir pour certaines prédominantes dans le microbiote intestinal des enfants.

La composition du microbiote intestinal va considérablement se modifier avec l'introduction d'aliments solides, puis elle va continuer à évoluer tout au long de l'enfance jusqu'à l'âge adulte. En effet, le microbiote intestinal des enfants en bonne santé présente des différences fonctionnelles et taxonomiques par rapport à celui des adultes la première décennie de vie, ce qui suggère que le microbiote intestinal peut se développer plus lentement qu'on ne le pensait

auparavant (Derrien et al., 2019)**. Parmi ces différences, les Bifidobactéries apparaissent plus abondantes dans le microbiote intestinal des enfants que dans celui des adultes, et vont diminuer progressivement jusqu'à l'âge adulte.**

Contrairement aux adultes, les enfants infectés par le virus SARS-CoV-2 développent des symptômes plus légers dans la grande majorité de cas. Néanmoins quelques formes graves ont été retrouvées chez des enfants. Les données de 2 143 cas d'enfants atteints de COVID-19 signalés au Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies ont pu être analysées et ont montré que les enfants de tous âges pouvaient être touchés aussi bien filles que garçons. Ils ont pu observer des formes sévères chez des nourrissons (Dong et al., 2020)**.**

Un rapport a récemment mis en évidence le cas de 8 enfants atteints d'un choc hyper-inflammatoire décrit comme un syndrome Kawazaki-like durant la pandémie de COVID-19 (Ripaghen et al.,2020)**. Ceci pouvant suggérer que certains enfants, tout comme les adultes atteints de formes sévères, pourraient avoir une réaction immunitaire exacerbée suite à une infection COVID-19. Depuis, plusieurs autres cas similaires ont pu être détectés en France et dans plusieurs autres pays du monde.**

« Les patients jeunes en bonne santé, sans facteur de risque connu de forme sévère et faisant une forme sévère d'infection COVID-19, sont très rares et probablement prédisposés d'un point de vue génétique. Des études sont en cours pour déterminer quelles prédispositions génétiques sont en cause. »

Pr. Harry Sokol

Cette différence de microbiote intestinal enfant- adulte pourrait-elle faire partie des facteurs expliquant que les enfants développent des formes moins sévères d'infection COVID-19 ? Cette question reste sans preuve scientifique à ce jour et fera probablement l'objet de futures études.

Est-il possible de prédire les formes sévères de COVID-19 à partir du microbiote intestinal ?

Plusieurs initiatives voient le jour avec rapidité pour mieux comprendre l'implication du microbiote intestinal dans l'infection COVID-19 et notamment les formes sévères.

Parmi elles, deux études cliniques françaises : la première nommée COVI-Biome, coordonnée par le Pr. Harry Sokol - APHP a été lancée fin avril afin de collecter et analyser les selles de 300 patients infectés par le SARS-CoV-2. Chez ces patients seront analysées la composition du microbiote intestinal, sa fonction ainsi que l'inflammation intestinale.

Pr. Harry Sokol

« L'etude COVI-Biome est promue par l'APHP. Il s'agit d'une étude ancillaire à la cohorte COVIDeF dont l'objectif est de collecter des selles chez des patients infectés par le COVID-19 afin de déterminer s'il existe des altérations et si le microbiote peut prédire la survenue de formes sévères de l'infection. »

La seconde étude nommée EDIFICE a été également lancée fin avril par la start-up LUXIA Scientific en partenariat avec l'Institut de Recherche Médical de la Clinique Saint Jean l'Ermitage à Melun. L'objectif sera de déterminer sur 160 individus si la perte de diversité du microbiote intestinal est associée à l'infection COVID-19.

Comment aider au mieux notre microbiote intestinal ?

Il existe aujourd'hui un déficit en fibres dans notre alimentation aussi bien chez les adultes que les enfants, ce qui impacte négativement notre microbiote intestinal, pour qui les fibres constituent un combustible important (Makki et al., 2018)**. La diversité bactérienne de notre microbiote diminue et les maladies inflammatoires augmentent. Consommer une grande variété de fibres quotidiennement est recommandée pour prendre soin de notre microbiote intestinal.**

Pr. Joël Doré

« La consommation d'une grande variété de fibres est liée à une meilleure santé. Les fibres vont nourrir notre microbiote intestinal et lui permettre de s'enrichir. Un microbiote intestinal diversifié favorise notre système immunitaire et sa capacité de défense vis-à-vis des infections. Il devient donc nécessaire de consommer plus de fibres et en plus grande variété, surtout en ces jours de pandémie de COVID-19. »

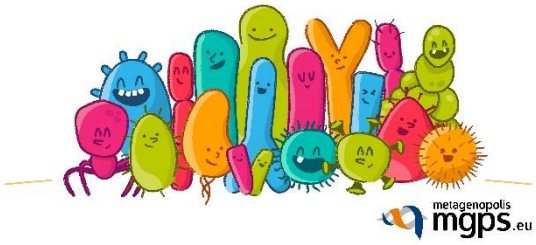
Bien que à ce jour aucun effet ou mécanisme n'ait été démontré sur le nouveau virus SARS-CoV-2, les souches probiotiques peuvent réduire la gravité d'infections virales et certaines semblent avoir un effet sur d'autres souches de coronavirus (Baud et al., 2020)**.**

« A ce jour, les preuves sur l'utilisation de probiotiques pour lutter contre les infections virales respiratoires sont très limitées. Donc il est difficile d'imaginer une efficacité avec les probiotiques actuels. Certains probiotiques ont montré une certaine efficacité sur la réduction de la sévérité d'infection intestinale en revanche et il est donc envisageable que la symptomatologie digestive de l'infection par le COVID-19 soit une cible intéressante.

Pr. Harry Sokol

Les probiotiques pourraient-ils jouer un rôle en réduisant la charge virale du SARS-CoV-2 et la sévérité de l'infection COVID-19 ? L'ISAPP (International Association for Probiotics and Prebiotics) indique qu'il est primordial de poursuivre les avancées scientifiques en matière de prévention ou de traitement des coronavirus.

Rédigé par Anne-Sophie ALVAREZ
Scientifique microbiote & Responsable communication
MetaGenoPolis by INRAE
http://mgps.eu/
@MgpsLab



Références

Zhou et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 579, 270–273 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Letko et al. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 5, 562–569 (2020). https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y

Shi et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 27, 1451–1454 (2020). https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3

Tay et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol (2020). https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8

Qi et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochem. Biophys. Res. Commun. 526, 135–140 (2020). doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.044pmid:32199615

Zhao et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. bioRxiv 2020.01.26.919985 [Preprint]. 9 April 2010. .doi:10.1101/2020.01.26.919985

Lamers et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020. DOI: 10.1126/science.abc1669

Zheng et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study BMJ 2020; 369 :m1443

Lescure et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis 2020.https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30200-0

Valdes Ana M, Walter Jens, Segal Eran, Spector Tim D. Role of the gut microbiota in nutrition and health BMJ 2018; 361 :k2179 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.k2179

Zmora et al.
Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with U nique Host and Microbiome Features.Cell 2018 Sep 6;174(6):1388-1405.e21. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041

Veiga, P., Suez, J., Derrien, M. et al. Moving from probiotics to precision probiotics. Nat Microbiol (2020). https://doi.org/10.1038/s41564-020-0721-1

Sencio et al. Gut Dysbiosis during Influenza Contributes to Pulmonary Pneumococcal Superinfection through Altered Short-Chain Fatty Acid Production. Cell Rep. 2020 Mar 3;30(9):2934-2947.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.013.

Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut. (2020). doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926

Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. (2020). doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.

Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, Doering TA, Alenghat T, Sonnenberg GF, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. Immunity. (2012) 37:158–70. doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.011

Zelaya H, Alvarez S, Kitazawa H, Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection. Front Immunol. (2016) 7:633. doi: 10.3389/fimmu.2016.00633

Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. 2019. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. Trends Microbiol (12):997-1010. doi:https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001

Dong et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

Riphagen et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. The lancet 2020. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1

Makki et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. Cell Host and microbiome/2018.:https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012

Baud David, Dimopoulou Agri Varvara, Gibson Glenn R., Reid Gregor, Giannoni Eric. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. Frontiers in Public Health DOI=10.3389/fpubh.2020.00186