

# COVID 19: DU MICROBIOTE À L'AZITHROMYCINE, MYTHES ET RÉALITÉS

## COVID 19: FROM MICROBIOTE TO AZITHROMYCIN, MYTHS AND REALITIES

Par Alain PHILIPPON<sup>(1)</sup>  
(Note envoyée le 27 Avril 2020,  
Manuscrit accepté le 28 Avril 2020)

**Mots clés :** virus, bactériophage, lysogénie, ARN, ADN, microbiote, Firmicutes, Bacteroidetes, Prevotella, Clostridium, vancomycine, azithromycine.

**Keywords:** virus, bacteriophage, lysogeny, RNA, DNA, microbiote, Firmicutes, Bacteroidetes, Prevotella, Clostridium, vancomycin, azithromycin.

### INTRODUCTION

Le terme « paradigme », proposé en 1962 par Thomas Samuel Kuhn est depuis couramment employé pour désigner un modèle quelconque. Ainsi la presse (<https://blogs.mediapart.fr/igaaal>) vient de rapporter un nouveau paradigme de l'infection par le virus COVID-19 : des bactéries digestives du genre Prevotella en seraient comme le cheval de Troie, pouvant expliquer pour partie l'intérêt très récent d'un antibiotique de type macrolide comme l'azithromycine (Gautret *et al* 2020). De telles déductions ont été proposées par Chakraborty, chercheur travaillant à l'Université de Californie avec pour domaine d'expertise, la biologie numérique ou computationnelle à la recherche de lien(s) de causalité (<https://osf.io/usztn/>). Ainsi qui dit virus, dit bactériophage, donc lysogénie possible dans une bactérie de type *Prevotella*, en surnombre dans le microbiote digestif de certains individus (obèses) d'autant que plus d'un tiers des malades présentaient des signes digestifs (diarrhée, vomissement), d'où l'éventuelle efficacité de l'azithromycine (Pan *et al.* 2020).

### QU'EST-CE QU'UN VIRUS ET UN BACTÉRIOPHAGE ?

Le terme de virus désigne un acide nucléique (désoxyribonucléique/ADN ou ribonucléique ARN) constituant le génome entouré d'une coque protéique (capside). Ainsi le génome du SARS-Cov2 est constitué d'environ 30.000 ribonucléotides (ARN de 30 kb), soit 15 gènes dont le gène S codant la protéine

de surface (*Coronaviridae Study Group* 2020). Le coronavirus isolé chez le pangolin en Chine présente 99 % d'identité avec SARS Cov-2, en particulier en comparant les 74 acides aminés de la protéine S, domaine de liaison au récepteur ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) qui permet au virus d'entrer dans certaines cellules humaines pour les infecter. Un virus est un agent pathogène d'eucaryotes tel que les mammifères. Le même terme est souvent utilisé pour désigner un bactériophage ou virus de bactéries, mais dont la structure est très différente, car constituée principalement d'un acide désoxyribonucléique (ADN) à double brin et de plusieurs protéines pour la tête ou capsid, la pièce intermédiaire, la plaque caudale et les fibres caudales qui permettront la fixation spécifique sur certains récepteurs à la surface bactérienne (procaryote), d'où une notion de spectre. Il existe des phages anti-*Brucella*, anti-*Salmonella* ou encore anti-*Staphylococcus*. Les autres phages regroupés sous l'appellation Polyèdre, Filamenteux, Pléomorphe (PPF) représentent moins de 4 % des phages identifiés (Ackermann, 1998). Il s'agit de bactériophages fécaux envisagés comme indicateurs de pollution fécale. Certains d'entre eux possèdent des caractéristiques structurales proches de celles des virus entériques pathogènes. Il s'agit de coliphages, de phages virulents de *Bacteroides spp.* et, enfin, des bactériophages ARN F-spécifiques. Ceux-ci sont connus depuis 1960 et isolés à partir d'eaux usées. Ces phages sont des virus nus mesurant entre 25 et 30 nm de diamètre (Hartard, 2017). Ils infectent leurs bactéries hôtes par l'intermédiaire des *pili* sexuels (F-*pili*). Leur

(1) Professeur Emérite, Faculté de Médecine, Université de Paris.  
Courriel : fephillips66@gmail.com

génomique se présente sous la forme d'un ARN monocaténaire dont la taille est comprise entre 3,5 et 4,2 kb assurant le codage de seulement quatre gènes : un pour la protéine de maturation (protéine A) qui est le site d'interaction entre le phage et son récepteur situé au niveau des *pili* sexuels de la bactérie hôte, un pour la protéine de capsid, protéine majoritaire de l'unité structurale de la capsid, un autre pour la réplicase qui est une ARN polymérase ARN dépendante nécessaire à la réplication du génome viral au sein de la bactérie hôte et, un dernier gène pour une protéine impliquée dans la lyse bactérienne assurant la libération des virions. Bien que de fortes analogies puissent être observées entre virus et bactériophages dont à ceux à ARN, d'importantes différences les séparent et apparaissent exclure l'état lysogène du COVID-19 dans une bactérie. Rappelons que la lysogénie (**figure 1**) est l'intégration dans un chromosome bactérien d'un génome viral devenu non virulent, en quelque sorte un vice caché, sous forme de prophage, mais qui redevient virulent, suite à un événement génétique (mutation).

### QUE SIGNIFIE « MICROBIOTE » ?

Lors de contamination, le virus se multiplie et envahit l'organisme, donc peut entrer en contact avec notre environnement bactérien qui est important et d'une extrême diversité. Au terme

de « flore » s'est substitué plus récemment, celui de « microbiote ». Le plus connu et aussi le plus étudié est celui de la flore intestinale totalisant à lui seul,  $10^{14}$  bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules d'un corps humain. Sa composition est de plus en plus étudiée mais 70% des espèces ne sont pas encore cultivables, d'où une approche par les techniques moléculaires dites de WGS (*Whole Genome Sequencing*) en fonction de divers paramètres (âge, race, alimentation, maladies telles que celle de Cröhn ou encore antibiothérapie...). Ce microbiote digestif, que l'on nomme trop rapidement et schématiquement deuxième cerveau, a un rôle essentiel dans la digestion, agit comme une barrière physique et immunologique et enfin, influence le développement du système immunitaire, en particulier du nouveau-né. Cependant, diverses modifications ou dysbioses traduisent un déséquilibre dans sa composition habituelle, et donc amènent à diverses maladies (Jarlborg *et al.* 2018). Parmi les grands groupes (phylum) du microbiote, l'équilibre entre *Firmicutes* (bactéries à Gram-positif) et *Bacteroidetes* (bactéries anaérobies strictes à Gram-négatif) semble un facteur clé, le rapport étant de 5/1 chez le nourrisson et de 10/1 chez l'adulte sain, mais de 100/1 chez l'adulte obèse (Gérard *et al.* 2007 ; Leclerc *et al.* 2007). Une des avancées importantes a montré la possibilité de transférer en quelque sorte, chez la souris mince, l'obésité par la transplantation de bols fécaux avec un rapport élevé de bactéries à Gram-positif (Ley *et al.* 2006).

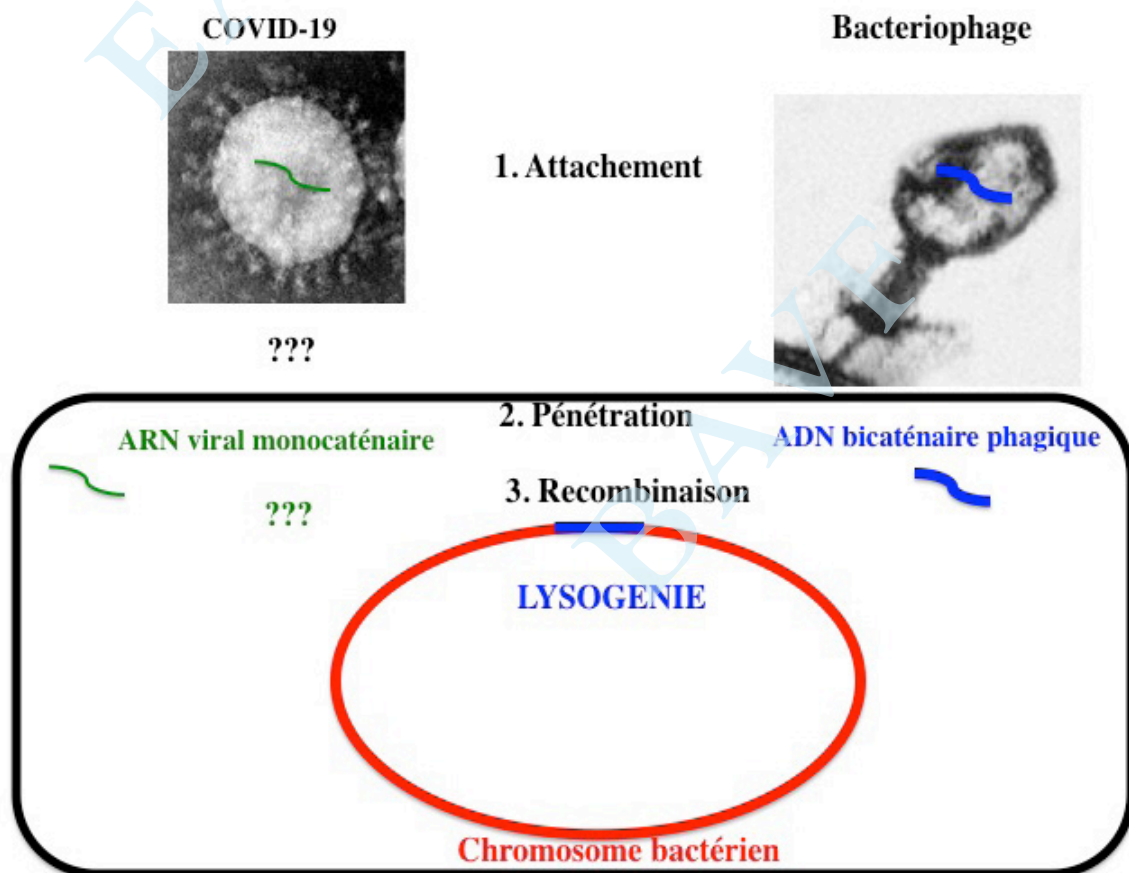


Figure 1: Représentation schématique de la lysogénie.

## QUID DES » BACTÉRIES DU GENRE PREVOTELLA « ?

Les *Prevotella* désignent un genre bactérien conséquent, plus de 50 espèces différentes constituées de bactéries à Gram-négatif anaérobies strictes au sein des *Bacteroidetes*. Les diverses espèces de ce genre font partie de divers microbiotes (oral, vaginal, intestinal), mais peuvent être rencontrées dans divers types d'infections (pulmonaires, ORL, parodontales, cérébrales, osseuses, urinaires, vaginales...). Pathogènes opportunistes, ces bactéries sont dites commensales et colonisent avec de nombreuses autres espèces bactériennes dont les entérobactéries, diverses cavités. Parmi les autres avancées scientifiques intéressantes, il convient d'indiquer l'individualisation de *Prevotella copri* dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez les patients atteints de PR qui présentaient une prédominance de cette espèce au détriment des espèces de *Bacteroides* (Scher *et al.* 2013). Chez la souris SKG avec arthrite, la transplantation de flores de PR riches en *P. copri* induit une polyarthrite plus importante que chez les souris greffées avec un microbiote de sujets sains (Maeda *et al.* 2016). Un autre exemple intéressant est celui du microbiote digestif d'enfants autistes qui montre un déficit en *Prevotella*, mais un excès en *Clostridium* (bacilles à Gram +). La prescription nouvelle d'un antibiotique glycopeptidique actif vis-à-vis des bactéries à Gram + (vancomycine) pendant plusieurs semaines amena une amélioration tant des signes digestifs que de ceux de l'autisme (Kang *et al.* 2013). L'impossibilité de traiter longtemps des patients sans risquer de sélectionner des souches de *Clostridium* résistantes au glycopeptide ainsi que le constat d'un microbiote déséquilibré amenèrent à une nouvelle et ambitieuse approche thérapeutique, d'une part, une cure de courte durée de vancomycine et d'autre part, la transplantation fécale d'individus sains avec des résultats prometteurs (Kang *et al.* 2019). Ainsi il serait possible de réguler une dysbiose par des antibiotiques ou mieux dans l'avenir par une transplantation fécale.

## POURQUOI PAS L'AZITHROMYCINE ?

Un hypermicrobisme digestif de type bacille à Gram-négatif anaérobie stricte chez des malades obèses présentant une symptomatologie digestive amène à mieux comprendre l'éventuel intérêt d'une prescription d'un macrolide comme l'azithromycine qui serait d'ailleurs très bénéfique dans le traitement du COVID-19 (Gautret *et al.* 2020). En effet, les caractéristiques bactériologiques (CMI), pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dont la pénétration intracellulaire justifient les indications cliniques dont celles des infections pulmonaires (<https://www.eucast.org>, <https://www.vidal.fr>). De plus, il apparaît essentiel de préciser plusieurs propriétés méconnues mais très particulières des macrolides, à savoir qu'ils peuvent être stimulateurs de la production d'interféron mais aussi avoir une activité immunomodulatrice (Porter *et al.* 2016, Zimmermann *et al.* 2018).

## CONCLUSIONS

Au cours de ces deux derniers mois, 6400 publications sont indexées à COVID-19 (PubMed au 27 avril 2020). De nombreuses hypothèses sont échafaudées dont celles récentes sur le rôle de la nicotine ou encore du BCG. Le paradigme selon lequel COVID-19 pourrait être le Cheval de Troie de certaines bactéries dont les *Prevotella* expliquant partiellement l'intérêt de prescrire un antibiotique de type macrolide comme l'azithromycine peut apparaître intellectuellement séduisant. Mais il s'oppose nettement au moins à la première étape de ce processus, à savoir la liaison possible de la protéine S, non pas au récepteur ACE2 permettant au virus d'entrer dans des cellules humaines pour les infecter mais à un récepteur bactérien, non encore identifié, la seconde étape étant la formation de l'ARN viral monocaténaire en un ADN bicaténaire dans la bactérie grâce à une reverse transcriptase non identifiée et enfin et surtout à l'intégration de ce nouvel ADN (recombinaison illégitime) au chromosome bactérien. Ces étapes paraissent encore impossibles aux yeux de nombre de spécialistes et restent donc à démontrer.

## CONFLIT D'INTÉRÊT

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de cette note qui exprime son opinion personnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ackermann HW. Tailed bacteriophages: the order caudovirales. *Adv Virus Res.* 1998;51:135-201.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5:536-44. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Apr 11:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663.
- Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2007;42:2S28-2S44.
- Hartard C. Les bactériophages ARN F-spécifiques comme indicateurs du danger viral lié à la pollution fécale des matrices hydriques et alimentaires. Thèse de Doctorat, mention : « Sciences de la Vie et de la Santé. Nancy: Université de Lorraine; 2017, 242 p.
- Jarlborg M, Alpizar-Rodriguez D, Baillet A, Finckh A. Microbiotes et rhumatismes inflammatoires. *Rev Med Suisse.* 2018;14:538-41.
- Kang DW, Adams JB, Coleman DM, Pollard EL, Maldonado J, McDonough-Means S, *et al.* Longterm benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Sci Rep.* 2019 ;9:5821. doi:10.1038/s41598-019-42183-0.
- Leclerc M, Juste C, Blottière H, Doré J. Le microbiote intestinal : un univers méconnu. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2007;42 :2S22-2S27.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
- Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, *et al.* Dysbiosis contributes to arthritis development *via* activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2646-61. doi: 10.1002/art.39783.
- Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020 Apr 14. doi:10.14309/ajg.0000000000000620.
- Porter JD, Watson J, Roberts LR, Gill SK, Groves H, Dhariwal J, *et al.* Identification of novel macrolides with antibacterial, anti-inflammatory and type I and III IFN-augmenting activity in airway epithelium. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Oct;71(10):2767-81. doi: 10.1093/jac/dkw222.
- Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, *et al.* Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife.* 2013;2:e01202. doi:10.7554/eLife.01202.
- Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. The immunomodulatory effects of macrolides – a systematic review of the underlying mechanisms. *Front Immunol.* 2018;9:302. doi: 10.3389/fimmu.2018.00302.