

Les poumons, même sains, hébergent des bactéries. Une découverte récente!

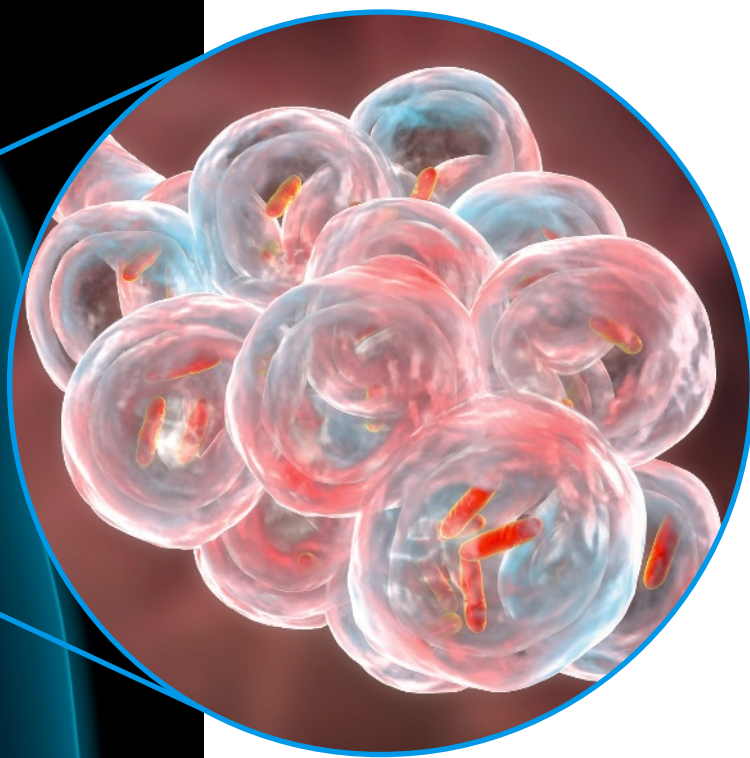
L'ESSENTIEL

- L'idée de microbiote pulmonaire ne s'est imposée qu'il y a une dizaine d'années.
- Il est étonnamment constitué pour moitié de bactéries anaérobies.
- Ces communautés bactériennes entretiennent des liens étroits avec le système immunitaire dont elles aident à la maturation.
- Le microbiote pulmonaire est également en lien avec son homologue intestinal et échange avec lui, par exemple *via* des acides gras à chaîne courte.

L'AUTRICE



GENEVIÈVE HÉRY-ARNAUD dirige le laboratoire de bactériologie de l'hôpital universitaire de Brest, et le groupe «Microbiota» de l'Inserm.



la difficulté pour collecter les échantillons! Mais, outre le sujet choisi, un mammifère marin de plusieurs tonnes, ces travaux peuvent surprendre pour une autre raison.

En effet, le «microbiote pulmonaire» associe deux termes que l'on supposait inconciliables il y a encore dix ans. Depuis Pasteur, on a répété à l'envi «qu'un poumon sain est un poumon stérile». Pourtant, les poumons, fenêtre ouverte sur l'extérieur, ont eux aussi, à l'instar des intestins, leur microbiote. Que savons-nous vraiment de ces communautés microbiennes? De quoi est composé ce microbiote? Les bactéries jouent-elles un rôle dans la santé pulmonaire, voire au-delà? Ce microbiote offre-t-il de nouvelles opportunités en médecine? Les premiers éléments de réponse commencent à être livrés, d'autant plus que l'être humain est un peu plus facile à approcher qu'une baleine. Retour sur un siècle d'ignorance.

UN MICROBIOTE PASSÉ INAPERÇU

Il aura été plus facile de prouver la présence de bactéries dans les abysses océaniques que dans les poumons de sujets sains. Pourtant, dès la fin du XIX^e siècle, les données indiquant une «flore» pulmonaire étaient disponibles chez l'humain, grâce à l'étude des poumons de vingt-trois cadavres indemnes d'affection pulmonaire. Dans deux tiers des cas, l'expérimentateur soulignait comme un «fait important et incontestable la présence dans la plupart des poumons sains de microbes pathogènes habituels des voies respiratoires excluant leur pénétration au moment de l'agonie». Seule erreur dans cette conclusion prémonitoire: le mot «pathogène».

Ces travaux sont passés inaperçus, et encore récemment, l'idée même d'un microbiote pulmonaire sain n'était pas acceptée. Preuve en est l'absence du poumon dans le grand projet de description des microbiotes humains sains, le «Human Microbiome Project», lancé en 2008

En juillet 2020, Catharina Vendl, de l'université de Nouvelle-Galles du Sud, à Sidney, en Australie, et ses collègues ont publié une étude étonnante. Ils se sont intéressés au microbiote pulmonaire... des baleines à bosse *Megaptera novaeangliae*! Leurs conclusions révèlent que le microbiote des cétacés perd en diversité et en richesse au cours de leur migration. On imagine

- aux États-Unis par les Instituts américains de la santé (NIH). Il aura fallu attendre l'application aux pathologies respiratoires chroniques d'une nouvelle technique d'analyse des flores microbiennes, la métagénomique, pour qu'en 2010 on admette enfin que le signal microbien détecté dans les voies aériennes inférieures de sujets témoins n'était pas une contamination ou une infection, mais bel et bien un microbiote pulmonaire. Depuis, même peu nombreuses (du fait de la difficulté d'accès à l'organe), les études menées en situation physiologique s'accordent toutes sur l'existence d'un microbiote pulmonaire commensal. Ainsi, la vision binaire opposant stérilité et pathogénicité a peu à peu cédé devant celle d'un microbiote pulmonaire qui jouerait un rôle dans la santé.

UN SAVANT ASSEMBLAGE

La mise en place du microbiote pulmonaire est très rapide comparée à celle de son homologue intestinal. On a coutume de dire que tout se joue avant l'âge de 2 à 3 ans pour ce dernier; pour le pulmonaire, c'est en semaines qu'il faut compter. En à peine 2 mois de vie, il a achevé sa maturation. Pendant cette période, l'environnement dans lequel grandit l'enfant serait déterminant pour son développement.

Des communautés microbiennes sont détectées dans la cavité orale et le nasopharynx dans les 5 minutes qui suivent la naissance et dans les poumons dès 24 heures. Le microbiote pulmonaire néonatal provient principalement de la mère. Ce «kit de démarrage» maternel est généralement constitué de bactéries d'origines vaginale, anorectale et cutanée, et diffère selon le mode d'accouchement.

Dès les trois premiers jours de vie, trois profils de microbiote, ou «pulmotypes» se distinguent. Le premier, diversifié et stable, est composé de *Neisseria*, *Streptococcus* et de bactéries anaérobies (*Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* et *Porphyromonas*) et associé à une naissance à terme par voie basse. Les deux autres concernent les prématurés, l'un caractérisé par *Ureaplasma* chez les enfants nés par voie basse et l'autre dominé par *Staphylococcus* en cas de césarienne. Ces deux derniers pulmotypes sont temporaires.

Chez les grands prématurés atteints de bronchodysplasie (une anomalie du développement de l'appareil pulmonaire), on retrouve à l'âge adulte une dysbiose pulmonaire avec une nette diminution de l'abondance relative de *Prevotella*. Le lien entre le développement précoce du microbiote respiratoire et la santé respiratoire ultérieure a été démontré par plusieurs études, et confirme que les périodes péri- et néonatale sont cruciales pour la maturation microbienne pulmonaire.

Une fois en place, le microbiote pulmonaire présente des caractéristiques uniques. D'abord,

la niche microbienne est complexe ne serait-ce que par l'anatomie du poumon et la surface du tractus respiratoire (de 60 à 80 mètres carrés). Qui plus est, les sources microbiennes qui alimentent cette niche sont multiples: le réservoir buccodentaire en premier lieu, le tube digestif et l'air inhalé qui peut contenir à lui seul jusqu'à 100 000 bactéries par litre.

Ensuite, la composition du microbiote pulmonaire est notablement dynamique tout au long de la vie. Il est la résultante d'une balance entre apport (inhalation, microaspiration, dispersion à partir de la muqueuse oropharyngée...) et élimination (ascenseur mucociliaire et toux, sélection d'origine immunitaire ou du fait des facteurs abiotiques locaux, compétition entre microorganismes...).

Autre particularité, la densité microbienne est faible. Elle serait de l'ordre de 10^5 bactéries par millilitre de liquide bronchoalvéolaire chez l'adulte. Par comparaison, on compte 10^{11} à 10^{12} bactéries par millilitre dans le colon, soit une densité bactérienne de 1 à 10 millions de fois supérieure à celle du poumon. Aussi, l'analyse du microbiote pulmonaire par les techniques moléculaires hautement sensibles nécessite-t-elle une attention particulière aux risques de contamination et justifie l'ajout systématique de témoins négatifs afin de traquer le bruit de fond. Toutefois, si la richesse du microbiote pulmonaire est en quantité inférieure à celle du microbiote intestinal, sa diversité est bien supérieure, notamment en raison des multiples sources qui l'alimentent. Ceci pourrait expliquer sa capacité de résilience importante.

OXYGÈNE INTERDIT DANS LE POUMON

La caractéristique qui frappe peut-être le plus pour le microbiote d'un organe dédié à l'oxygénation, est la forte proportion de bactéries «qui détestent l'oxygène», c'est-à-dire anaérobies strictes. Elles constituent près de 50% de la diversité bactérienne totale avec les genres *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* ou *Porphyromonas*, qui constituent une sorte de «cœur anaérobie» au sein du microbiote pulmonaire. Ces bactéries anaérobies vont produire différents métabolites (sphingolipides, acides gras à chaîne courte et molécules du quorum-sensing, qui est le mode de communication des bactéries) qui jouent un rôle important dans la physiopathologie pulmonaire. Leur présence paradoxale s'explique notamment par l'anatomie du poumon qui regorge de galeries (bronches et bronchioles) et de culs-de-sac (sacs alvéolaires) propices à la formation de poches d'anaérobiose. La notion de biogéographie microbienne est ici fondamentale.

À côté de ces bactéries anaérobies, toutes les branches du monde microbien sont représentées dans l'écosystème pulmonaire. Il a ainsi été