

> montrent que la période néonatale est critique. Ainsi, les premières semaines de vie sont comme un embranchement ferroviaire par lequel les facteurs environnementaux peuvent soit placer un individu sur les rails de la santé soit au contraire sur ceux des maladies respiratoires. En effet, c'est à ce moment que le système immunitaire arrive à maturité, et celle du microbiote pulmonaire est un paramètre clé de ce processus.

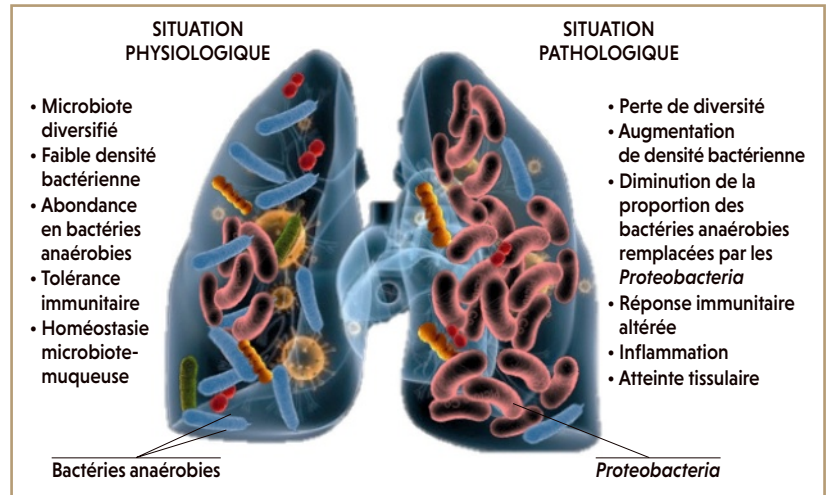
VERS L'ALLERGIE, OU PAS

Une étude réalisée chez les souriceaux montre une transformation du microbiote pulmonaire au cours des deux premières semaines de vie : la charge bactérienne dans les poumons augmente et les grands groupes taxonomiques bactériens voient leurs proportions évoluer en passant d'une prédominance des *Proteobacteria* et *Firmicutes* à celle des *Bacteroidetes*. Chez les souriceaux soumis à des aéroallergènes (des acariens), la réaction allergique (hyperéosinophilie pulmonaire et hyperréactivité des voies respiratoires) est diminuée lors de l'apparition des *Bacteroidetes*. L'apparition de ce groupe de bactéries anaérobies strictes est corrélée à l'émergence de lymphocytes T régulateurs et à l'augmentation de l'expression de PD-L1. Cette protéine de la surface des macrophages reconnaît un récepteur, le PD1, et module ainsi l'activité des cellules du système immunitaire. Ce couple PD-L1/PD1, dérégulé dans le cas de certains cancers, est la cible de certaines immunothérapies.

L'absence de colonisation bactérienne ou le blocage du PD-L1 pendant les deux premières semaines de vie maintient une réactivité exagérée aux allergènes jusqu'à l'âge adulte. Ainsi, la formation et la maturation du microbiote des voies respiratoires induit celle des cellules régulatrices au début de la vie. Une perturbation de ce système entraîne une sensibilité durable à l'inflammation allergique des voies respiratoires à l'âge adulte.

De tels liens ont pour conséquence un rôle central du microbiote des poumons dans les maladies touchant ces organes à commencer par les maladies respiratoires chroniques. Celles-ci concerneraient plus de 300 millions de personnes dans le monde selon l'Organisation mondiale de la santé. Les infections pulmonaires sont également la cause du décès de 15% des enfants de moins de 5 ans selon des données de 2019 de l'Unicef et de la Banque mondiale. Devant ces chiffres, le rôle du microbiote, qui est un facteur clé de l'homéostasie pulmonaire, a été décrypté dans plusieurs maladies, en particulier les maladies chroniques à composante inflammatoire et infectieuse comme l'asthme, la BPCO et la mucoviscidose.

Toutes ces pathologies, bien que différentes dans leur symptomatologie et leur étiologie, ont



Plusieurs maladies comme l'asthme, la BPCO, la mucoviscidose, les infections pulmonaires, le cancer... sont associées à des perturbations (à droite) du microbiote pulmonaire sain (à gauche).

en commun d'avoir l'interaction hôte-microbiote-environnement au cœur de leur physiopathologie. De manière remarquable, ces pathologies ont un élément commun : la dysbiose pulmonaire (voir la figure ci-dessus). Ce déséquilibre se traduit le plus souvent par une augmentation des *Proteobacteria* (*Haemophilus*, *Branhamella*/ *Moraxella*, *Pseudomonas*) au détriment des bactéries anaérobies *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Veillonella*, *Porphyromonas*) et certaines *Firmicutes*, dont l'importance dans la fonction respiratoire est là encore soulignée.

LES DESSOUS DE L'ASTHME

Prenons l'asthme, l'exemple type de la maladie multifactorielle où les interactions hôte-microbiote-environnement entrent en jeu. Des études épidémiologiques ont démontré le lien entre l'environnement où grandit l'enfant, la colonisation microbienne pulmonaire et le risque asthmatique. Ainsi les enfants grandissant dans un milieu urbain et exposés à un environnement très aseptisé la première année de vie seraient plus à risque de développer un asthme allergique. Cette hypothèse dite «hygiéniste» a été développée à la faveur de la comparaison de populations aux modes de vie opposés comme les Allemands de l'Est et de l'Ouest avant la chute du mur de Berlin. On a également observé que les infections virales de la petite enfance, notamment les bronchiolites à rhinovirus, favorisent le développement de l'asthme sur un terrain pré-disposé. Par quel mécanisme ? Les infections virales en perturbant l'interface hôte-microbiote, favoriseraient la colonisation précoce de l'oropharynx par des bactéries pathogènes respiratoires (des pneumocoques en particulier) qui modifieraient la réponse inflammatoire locale favorisant la survenue de l'asthme.

Les maladies non chroniques, comme les infections pulmonaires, ont aussi à voir avec le microbiote. Qu'elles soient bactériennes ou virales, elles seraient favorisées par des altérations du microbiote des voies respiratoires