

► 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.

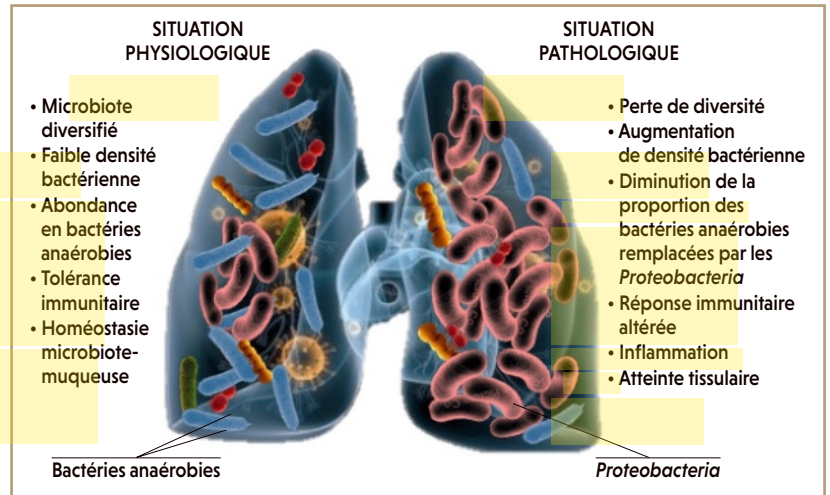
VERS L'ALLERGIE, OU PAS

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 prédisposé. 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

supérieures voire inférieures, cette dysbiose, ou déséquilibre, favoriserait l'implantation des agents infectieux. Par exemple, la colonisation du pharynx par des bactéries pathogènes comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou bien *Moraxella catarrhalis* chez les nouveau-nés sains est associée à un risque accru de pneumonie et de bronchiolite au cours des trois premières années de vie. Ces liens illustrent là aussi la contribution du microbiote pulmonaire à la maturation de la réponse immunitaire contre les bactéries pathogènes.

Chez les adultes, une étude prospective a révélé que chez les patients admis dans une unité de soins intensifs pour une pneumonie grave (nécessitant une ventilation mécanique), une diminution de la diversité du microbiote pulmonaire est associée à une mortalité significativement plus élevée, indépendamment de la nature des espèces présentes dans le microbiote, de la raison de l'hospitalisation ou des comorbidités.

COVID-19 ET MICROBIOTE

C'est aussi le cas avec le nouveau coronavirus. Les données préliminaires chez les patients atteints par le SARS-CoV-2 montrent que comme dans toutes les infections, le microbiote pulmonaire des patients est déséquilibré. L'étude du microbiote pulmonaire fournit une hypothèse très pertinente pour expliquer pourquoi les seniors sont plus sensibles au Covid-19. Certaines bactéries anaérobies du microbiote pulmonaire, des *Bacteroides*, sont en effet capables de modifier des composés qui aident les récepteurs (la protéine Spike) du SARS-CoV-2 à s'associer à leur cible cellulaire (le récepteur ACE2). Ce faisant, elles entravent la liaison du virus SARS-CoV-2 avec les cellules épithéliales. Les composés en question sont des sulfates d'héparane, des polysaccharides qui constituent un feuillage microfibrillaire à la surface de l'épithélium (voir la figure ci-contre). Or la prévalence de ces bactéries protectrices diminue

L'ÉTUDE DU MICROBIOTE PULMONAIRE FOURNIT UNE HYPOTHÈSE TRÈS PERTINENTE POUR EXPLIQUER POURQUOI LES SÉNIORS SONT PLUS SENSIBLES AU COVID-19

avec l'âge, rendant plus vulnérable à l'agent pathogène.

Autre infection pulmonaire, la tuberculose est une maladie très contagieuse causée par les bactéries *Mycobacterium tuberculosis*. L'éradication de l'infection reste une priorité de l'Organisation mondiale de la santé en raison de la résistance aux médicaments antituberculeux et de la morbi-mortalité élevée dans le monde. Des études ont montré que le microbiote pulmonaire jouerait un rôle dans la gravité de la maladie. En effet, dans des modèles murins, la diminution de la charge bactérienne du microbiote avant l'inoculation du bacille pathogène est associée à une augmentation de celle du bacille tuberculeux.

Un point très intéressant est que des signatures microbiennes pulmonaires propres aux patients tuberculeux ont été identifiées et pourraient constituer des biomarqueurs pour cette infection de diagnostic difficile. D'autres études ont montré qu'aux différents stades de l'infection correspondent des pulmotypes particuliers. Ainsi, chez les patients infectés par le VIH, le pulmotype où dominent les *Pseudomonas* est associé à une plus forte incidence du bacille tuberculeux et à une plus grande probabilité d'échec de traitement antituberculeux.

