

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

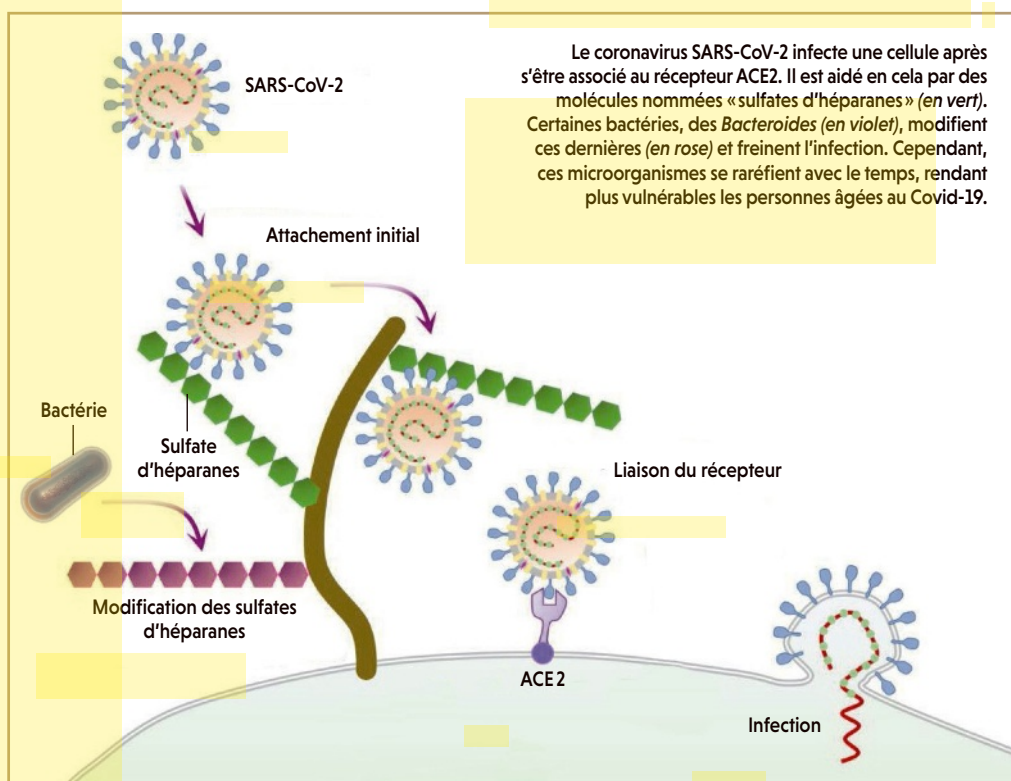
C'est aussi le cas avec le nouveau coronavirus. Les données préliminaires chez les patients atteints par le SARS-CoV-2 montrent que comme dans toutes les infections, le microbiote pulmonaire des patients est déséquilibré. L'étude du microbiote pulmonaire fournit une hypothèse très pertinente pour expliquer pourquoi les séniors 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.

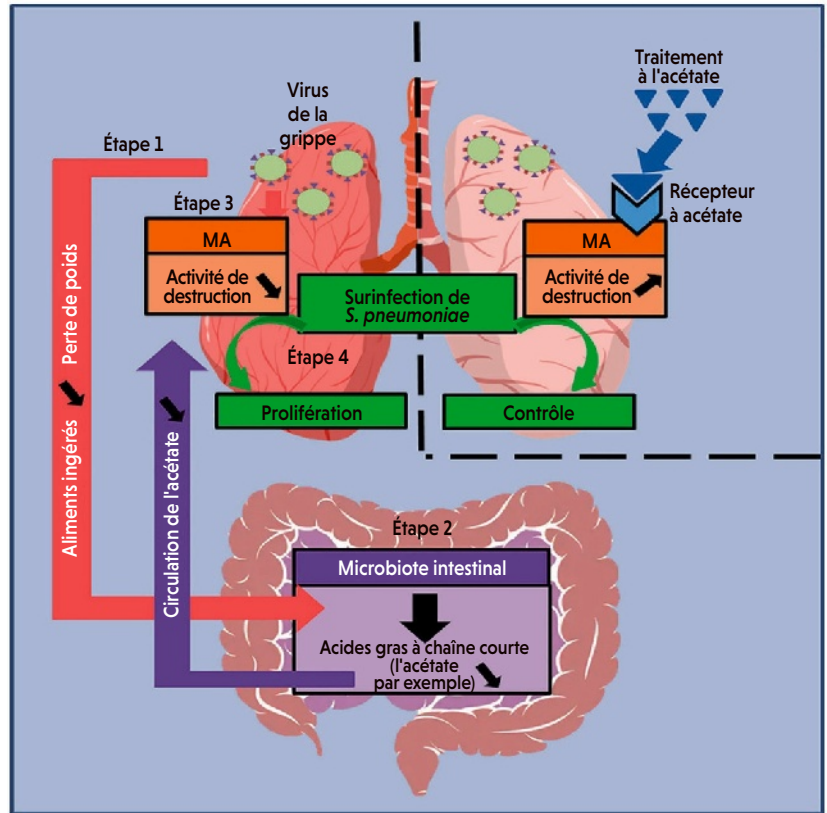


> Bien que les données soient moins solides pour d'autres types de maladies pulmonaires, les travaux relèvent invariablement des corrélations entre la dysbiose pulmonaire, marquée par la diminution des bactéries anaérobies, et des pathologies comme le cancer pulmonaire ou les manifestations pulmonaires de maladies auto-immunes, notamment la polyarthrite rhumatoïde. De ces premiers résultats, la question de l'œuf et de la poule surgit rapidement. Corrélation ne voulant pas dire causalité, le défi des années à venir sera de proposer et de tester des hypothèses incluant la piste microbienne dans la compréhension du déclenchement, de l'évolution et du pronostic de maladies pulmonaires *a priori* non microbiennes, comme ce fut le cas avec les maladies inflammatoires de l'intestin dans lesquelles le rôle du microbiote est désormais incontesté. D'ailleurs, les deux organes, poumon et intestin, sont reliés et connectés.

L'AXE INTESTIN-POUMON

Étonnamment, selon la médecine traditionnelle chinoise, le poumon et l'intestin sont apparentés au même système nommé *Biao-Li*. Des études récentes indiquent que le microbiote intestinal jouerait sur la santé pulmonaire par le biais d'une communication croisée avec les poumons. Cet axe de communication s'effectuerait *via* le passage des métabolites microbiens (acides gras à chaîne courte), des endotoxines et des cytokines dans la circulation sanguine reliant les épithéliums intestinaux et pulmonaires. La dysbiose intestinale pourrait ainsi entraîner des maladies pulmonaires aiguës ou chroniques, telles que l'asthme, la tuberculose et le cancer du poumon. À l'inverse, certains patients souffrant de troubles pulmonaires tels que la tuberculose, l'asthme et la BPCO, présentent également des symptômes intestinaux, ce qui indique clairement une interférence entre l'intestin et les poumons. Au total, l'homéostasie intestinale pourrait affecter l'homéostasie pulmonaire et vice versa. Détaillons un exemple.

Récemment, une étude a montré comment le virus de la grippe favorise, par ses liens avec le microbiote intestinal, les surinfections à pneumocoques des poumons (*voir la figure ci-dessus*). Plus précisément, l'infection par le virus altère la production d'acétate, un acide gras à chaîne courte, par le microbiote intestinal, probablement en raison, en partie, d'un changement d'alimentation. Ce déficit entraîne un ralentissement de l'activité des macrophages alvéolaires, qui ne parviennent plus à contenir la prolifération de bactéries dont *Streptococcus pneumoniae*. C'est la surinfection. L'administration d'acétate, ou d'un composé activant son récepteur, restaure l'activité des globules blancs.



L'axe poumon-intestin se manifeste lors des surinfections bactériennes en cas de grippe. L'infection virale (1) modifie le microbiote intestinal qui produit moins d'acétate (2). Or cette molécule favorise l'action des macrophages alvéolaires (3, MA), des globules blancs, contre les bactéries comme les *Streptococcus pneumoniae*, qui prolifèrent alors (4). L'administration d'acétate rétablit la situation (à droite).

BIBLIOGRAPHIE

C. VENDL ET AL., Respiratory microbiota of humpback whales may be reduced in diversity and richness the longer they fast, *Scientific Reports*, vol. 10, art. 12645, 2020.

V. SENCIO ET AL., Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production, *Cell Reports*, vol. 30, pp. 2934-2947, 2020.

T. MANDEL CLAUSEN ET AL., SARS-CoV-2 Infection Depends on Cellular Heparan Sulfate and ACE2, 2020. www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.14.201616v1

Ces résultats, qui confirment l'existence de l'axe intestin-poumon, laisse entrevoir de nouvelles pistes thérapeutiques des maladies pulmonaires. Un essai randomisé contrôlé sur plus de quatre mille enfants a démontré que l'administration par voie orale pendant une semaine d'un probiotique de type *Lactobacillus* réduisait d'un tiers le taux d'infections respiratoires chez des nouveau-nés. Une métaanalyse a par ailleurs montré récemment que des habitudes alimentaires saines sont associées à une prévalence plus faible de la BPCO.

Ces nouvelles données mettent également en exergue l'importance de la médecine préventive qui passe par une bonne alimentation (riche en fibres, pauvre en graisses). La modulation du microbiote intestinal par des acides gras à chaîne courte, des probiotiques et des micronutriments représenterait une stratégie thérapeutique inédite pour protéger contre les maladies pulmonaires. Enfin, les connaissances acquises sur l'axe intestin-poumon posent la question d'ouvrir les indications de la transplantation de microbiote fécal aux pathologies respiratoires. Seuls des essais randomisés contrôlés permettront d'avancer sérieusement sur ces nouvelles pistes thérapeutiques.

L'étude du microbiote pulmonaire n'en est qu'à ses balbutiements. Et, qui sait, peut-être découvrirons-nous aussi qu'après un très long effort, notre microbiote perd en diversité et en richesse, comme c'est le cas pour les baleines à bosse ! ■