

I Le dossier – Pneumologie pédiatrique

Microbiome respiratoire et asthme : que sait-on ?

RÉSUMÉ : Le microbiome respiratoire est une entité mise en évidence grâce à l'avènement des techniques de biologie moléculaire. Ce microbiote existe probablement déjà *in utero* pour se modifier au cours de la croissance. Il interagit avec le microbiote digestif mais également avec le microbiote cutané et l'oropharynx. Les études dans le modèle murin nous montre qu'il existe une interaction entre le microbiote digestif et pulmonaire. Cette interaction intervient dans l'immunité pulmonaire innée et la modification de la réponse inflammatoire. Les comparaisons du microbiote chez l'enfant et l'adulte "sain" et asthmatique montrent qu'il existe une différence entre ces deux populations. Cette différence pourrait intervenir dans la genèse de l'asthme ou favoriser une réponse au traitement inhalé différente.



V. HOUDOUIN
Service des Maladies Digestives et
Respiratoires de l'Enfant,
Hôpital Robert Debré, PARIS.

Avec l'avènement des techniques de biologie moléculaire et de séquençage à haut débit deux notions apparaissent à la fin du xx^e siècle : le microbiote et le microbiome. Le microbiote, représente l'ensemble des organismes microbiens dans un environnement défini, tel que l'appareil respiratoire. Le microbiome représente quant à lui l'ensemble des organismes microbiens composant le microbiote, ainsi que leurs gènes, dans un environnement défini et avec lequel ils interagissent. Certaines espèces précédemment considérées comme exclusivement pathogènes sont identifiées dans la flore cutanée, intestinale ou pulmonaire de patients sains. La notion de mutualisme entre l'hôte et la flore devient la règle et seul un très faible échantillon d'espèces peut être réellement considéré comme exclusivement pathogène [1]. Ainsi, au même titre que le microbiote digestif, le concept de microbiote respiratoire apparaît. La genèse du microbiote respiratoire est étudiée de la naissance

à l'âge adulte ainsi que son interaction avec l'environnement normal ou pathologique.

Méthodes d'analyse et caractéristiques du microbiote respiratoire

1. Étude chez l'homme et modèle animal

L'analyse du microbiote respiratoire pose le problème des moyens de prélèvements. Le recueil d'échantillons des voies aériennes basses suppose un passage par l'oropharynx avec des risques de contamination. Chez l'enfant, le prélèvement des voies aériennes basses est parfois difficilement réalisable. Les similitudes entre les *phyla* de l'homme et de la souris rendent l'interprétation des résultats des études du microbiote chez la souris extensible aux différentes espèces mammifères dont l'Homme [2].

2. Caractérisation du microbiote

On caractérise le microbiote par trois notions : la richesse, la prédominance, et l'homogénéité (ou dispersion). La richesse est le nombre de taxons (ou d'espèces) présents dans un échantillon donné. La prédominance fait référence aux espèces prédominantes, en termes de nombre, au sein du microbiote. L'homogénéité, ou dispersion, correspond au degré d'homogénéité de répartition des différentes espèces au sein du microbiote.

3. Différents microbiotes pulmonaires

Il n'existe pas un seul microbiote pulmonaire : chaque microbiote pulmonaire a sa propre composition et évolution, qui est unique et spécifique à chaque individu [3]. On note une faible masse bactérienne dans le microbiote pulmonaire par rapport au microbiote intestinal ou cutané, avec 10 à 100 cellules bactériennes pour 1000 cellules humaines dans les biopsies pulmonaires [3]. Les *phyla* prédominants dans les voies aériennes sont au nombre de six : Bacteroidetes (*Prevotella*, *Porphyromonas*), Firmicutes (*Streptococcus*, *Veillonella*), Proteobacteria (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Neisseria*), Actinobacteria, Fusobacteria et Cyanobacteria [3].

Développement et variabilité du microbiote pulmonaire

1. Mise en place du microbiote pulmonaire

Les techniques récentes d'identification bactérienne retrouvent la présence d'ADN bactérien dans le liquide amniotique et les échantillons placentaires, suggérant que le développement anténatal du poumon se produit en présence de bactéries ou de leurs métabolites. La distribution du microbiote néonatal est initialement homogène entre les différents sites, puis se différencie dans les

jours et semaines suivant la naissance, pour aboutir à des communautés bactériennes spécifiques d'organes [4]. L'étude menée par Dominguez-Bello *et al.* [5] met en évidence que le microbiote initial des nouveau-nés dépend du mode d'accouchement. Au niveau respiratoire, le microbiote est déjà présent à la naissance. Les bactéries du genre *Acinetobacter* sont présentes et dominantes chez tous les nouveau-nés. Après la naissance, le microbiote continue de se modifier.

À l'âge adulte, c'est une muqueuse de 75 m² qui tapisse les voies respiratoires. On y retrouve 4,5 à 8,25 log de charge bactérienne, soit plus de 2000 génomes bactériens par centimètre carré dans le poumon et plus de 60 genres bactériens identifiés. L'acquisition d'un microbiote pulmonaire dit adulte se fera tout au long de la croissance. Les principales voies de colonisation des poumons après la naissance sont l'inhalation de l'air, les micro inhalations, infracliniques et physiologiques, omniprésentes chez les sujets en bonne santé, ainsi que la progression des bactéries de l'oropharynx le long des muqueuses des voies aériennes [6]. L'évolution du microbiote pulmonaire est étroitement liée à celle du microbiote intestinal. Cette hypothèse a été étayée par un modèle murin. Dans ce modèle, le changement de régime de souris, sans pathologie pulmonaire et maintenue dans les mêmes conditions de vie, entraîne un changement des espèces composant le microbiote intestinal mais aussi pulmonaire [3].

2. Variabilité du microbiote pulmonaire

La composition du microbiote pulmonaire est déterminée par une balance entre trois facteurs que sont : l'immigration, l'élimination/extinction et la vitesse de reproduction des espèces qui dépend de facteurs de croissance locaux [7]. L'étude de la variabilité intrapulmonaire du microbiote est différente que le poumon soit sain ou malade. Une étude réalisée par l'équipe de Dikson *et al.* [7]

montre que la variabilité du microbiote au sein du poumon sain en termes de variabilité et d'abondance de *phyla* est dépendante de la distance avec les voies aériennes supérieures (VAS) et la cavité orale. On retrouve principalement les mêmes *phyla* au sein des différentes régions mais l'abondance relative de ces *phyla* varie d'une région à une autre. Il existe une diminution proportionnelle à la distance par rapport aux VAS de la richesse et de la variabilité du microbiote [7]. L'environnement joue un rôle important dans la composition du microbiote de chaque individu. En effet, le microbiote pulmonaire du poumon sain diffère en fonction des ethnies, des nationalités et des différentes localisations géographiques. L'étude de Costello *et al.* [8] met en évidence une variabilité interindividuelle au cours du temps mais qui est moins importante qu'entre plusieurs individus à un temps donné. Les variations interindividuelles semblent stables au cours du temps [8]. Chaque individu a donc sa propre "carte d'identité microbiotique".

Ce modèle peut difficilement s'appliquer au poumon malade car de nombreux facteurs vont altérer les mécanismes naturels d'immigration et d'élimination [8]. Les principaux facteurs déterminants la composition du microbiote sont les conditions physico-chimiques locales de croissance bactérienne : le pH, la température, la concentration en oxygène, la production de mucus et la richesse en nutriments [9]. Les pathologies pulmonaires vont modifier ces facteurs locaux. Ainsi, dans les pathologies pulmonaires où les mécanismes d'inflammation prédominent, la diminution du pH va favoriser la croissance des *phyla Firmicutes*, principalement les *Lactobacilles*, aux dépens de la croissance des *Bacteroidetes*. En résumé, le premier déterminant de la composition bactérienne du poumon sain est la balance entre l'immigration et l'élimination tandis que pour le poumon malade, ce sont les conditions locales de croissance bactérienne qui jouent un rôle plus déterminant.

Le dossier – Pneumologie pédiatrique

3. Relations entre les différents microbiotes

En analysant la composition du microbiote digestif et pulmonaire, on retrouve une plus grande similarité de composition entre ces deux organes qu'entre les autres. Mais d'autres microbiotes jouent un rôle de réservoir pour la composition du microbiote pulmonaire comme par exemple le microbiote vaginal en période néonatale, le microbiote cutané dans la composition du microbiote des voies respiratoires hautes [3]. Les autres localisations du microbiote peuvent avoir une influence directement sur la survenue de phénomènes pathologiques au sein du poumon. En prenant comme exemple l'asthme, la présence d'*Helicobacter pylori* confère un microbiote gastrique caractéristique avec une diversité moindre et il pourrait exister un effet protecteur d'*H. pylori* sur le développement de l'asthme dans l'enfance [10].

4. L'axe intestin-poumon et immunité pulmonaire innée

Peu de données existent sur le rôle du microbiote dans le développement de l'immunité pulmonaire innée. Chez l'animal, les modèles murins indiquent qu'en l'absence de microbiote, la réponse immunitaire pulmonaire est anormale et entraîne une susceptibilité accrue aux infections, avec une réponse pulmonaire qui se normalise après restauration d'une flore intestinale [11]. L'axe intestin-poumon semble interagir avec l'immunité innée pulmonaire. Le microbiote intestinal affecte les réponses immunitaires systémiques en modulant l'expansion, la migration des populations lymphocytaires T extra-intestinales et le contrôle de l'inflammation [11]. Les cellules dendritiques du tube digestif activées par les composants microbiens intestinaux migrent vers les ganglions lymphatiques, entraînant la production de cytokines régulatrices, l'activation et l'apprêtement des lymphocytes, avec l'acquisition de récepteurs de guidage tissu-spécifique. En cas d'agression des

voies aériennes, les cellules activées du tissu lymphoïde associées au tube digestif migrent vers les muqueuses respiratoires où elles développent des réponses protectrices et anti-inflammatoires [11].

Rôle du microbiote pulmonaire dans l'asthme

Dès la découverte du microbiote pulmonaire, de nombreux chercheurs se sont intéressés à son potentiel rôle dans l'asthme. On retrouve chez les patients asthmatiques par rapport aux sujets sains une différence qualitative et quantitative du microbiote pulmonaire. Il existe une plus grande prévalence des *Firmicutes* et de *Proteobacteria* et notamment de pathogènes comme *Haemophilus spp* et une diminution de la prévalence de *Bacteroidetes* (notamment *Prevotella spp*) chez les patients asthmatiques [12]. On retrouve une plus grande diversité et une charge bactérienne plus importante dans le microbiote pulmonaire des patients asthmatiques [12]. La question que l'on peut ensuite se poser est de savoir si ce changement dans le microbiote est la cause ou la conséquence de l'asthme. Une étude utilisant la *Copenhagen Birth Cohort Study*, montre que la colonisation de l'oropharynx à un mois de vie par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* ou *Moraxella catharralis* est associée à une plus grande prévalence de l'asthme à 5 ans (OR: 4,57; IC 95 % : 2,18-9,57) [13]. Chez la souris, on observe un changement du microbiote pulmonaire dans les deux premières semaines de vie de *Gammaproteobacteria* et *Firmicutes* vers *Bacteroidetes*.

Ce changement est associé à une diminution de la réaction aux allergènes ainsi qu'une réponse plus des lymphocytes T-régulateurs interagissant avec un ligand de programme de mort cellulaire: PD-L1. En l'absence de colonisation du microbiote ou avec des souris n'exprimant pas PD-L1, l'hyperréactivité aux allergènes persiste jusqu'à l'âge adulte [14]. Ces résultats suggèrent qu'une modifica-

tion du microbiote pulmonaire dans les premières années de vie modifierait la réponse inflammatoire locale et favoriserait la survenue de l'asthme.

Enfin l'analyse du microbiote pulmonaire a montré un possible lien entre cortico-résistance dans l'asthme et modification du microbiote. Certains patients cortico-résistants sont porteurs d'une souche d'*Haemophilus parainfluenzae* qui induit *in vitro* des médiateurs induisant une diminution de la sensibilité des cellules à la dexaméthasone [15]. Cette cortico-résistance est absente lorsque *Prevotella melaningocia* est présente.

Conclusion

Ainsi, il existe un microbiote pulmonaire dès la naissance et peut être *in utero*. Les modifications de ce microbiote en fonction des conditions de vie ou de la survenue d'un déséquilibre entraîne une dysbiose de ce microbiote. La capacité de résistance à ce changement ou la possibilité de retrouver sa fonction originale ouvre des voies de recherche et de thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- MARTINEZ FD. The Human Microbiome. Early Life Determinant of Health Outcomes. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11:S7-12.
- KOSTIC AD, HOWITT MR, GARRETT WS. Exploring host-microbiota interactions in animal models and humans. *Genes Dev*, 2013;27:701-718.
- MARSLAND BJ, GOLLWITZER ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*, 2014;14:827-835
- DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, MARTINEZ FJ *et al*. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*, 2016;78:481-504.
- DOMINGUEZ-BELLO MG, COSTELLO EK, CONTRERAS M *et al*. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010;107:11971-11975.

6. CUI L, MORRIS A, HUANG L *et al.* The Microbiome and the Lung. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11:S227-32.
7. DICKSON RP, ERB-DOWNWARD JR, FREEMAN CM *et al.* Spatial Variation in the Healthy Human Lung Microbiome and the Adapted Island Model of Lung Biogeography. *Ann Am Thorac Soc*, 2015;12:821-30.
8. COSTELLO EK, LAUBER CL, HAMADY M *et al.* Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*, 2009;326:1694-1699.
9. SEGAL LN, BLASER MJ. A brave new world: the lung microbiota in an era of change. *Ann Am Thorac Soc*, 2014;11:S21-7.
10. REIBMAN J, MARMOR M, FILNER J *et al.* Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PloS One*, 2008;3:e4060.
11. SAMUELSON DR, WELSH DA, SHELLITO JE. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol*, 2015;6:1085.
12. HUANG YJ, BOUSHEY HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:25-30.
13. FØLSGAARD NV, SCHJØRRING S, CHAWES BL *et al.* Pathogenic bacteria colonizing the airways in asymptomatic neonates stimulates topical inflammatory mediator release. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;187:589-595.
14. GOLLWITZER ES, SAGLANI S, TROMPETTE A *et al.* Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med*, 2014;20:642-647.
15. GOLEVA E, JACKSON LP, HARRIS JK *et al.* The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;188:1193-1201.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

www.realites-pediatriques.com

L'actualité pédiatrique de référence, partout, tout le temps

Adaptable sur tous les supports numériques

réalités PÉDIATRIQUES

ACCUEIL DOSSIERS ARTICLES CAS CLINIQUE NEWS DE PRESSE PARTENAIRES

DOSSIER : DÉPISTAGE AU FARNET

DOSSIER : BEMISE EN CAUSE DE NOS C'ESTRILU

réalités PÉDIATRIQUES n° 209 Mars 2017

Le dossier : Pneumologie pédiatrique

Risque suicidaire chez l'adolescent : quels signes doivent nous alerter ?

Suivi néonatal chez l'enfant : quelle prise en charge ?

Les probiotiques ont-ils une aide dans la prise en charge des coliques du nourrisson ?

www.realites-pediatriques.com

La FMC du pédiatre d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

Inscription gratuite