

17 mai 2022

### LE MICROBIOTE PULMONAIRE, **ENTRE** INFECTIONS VIRALES ET POLLUTION

Pr. Geneviève Héry-Arnaud Axe Microbiota, Inserm UMR1078







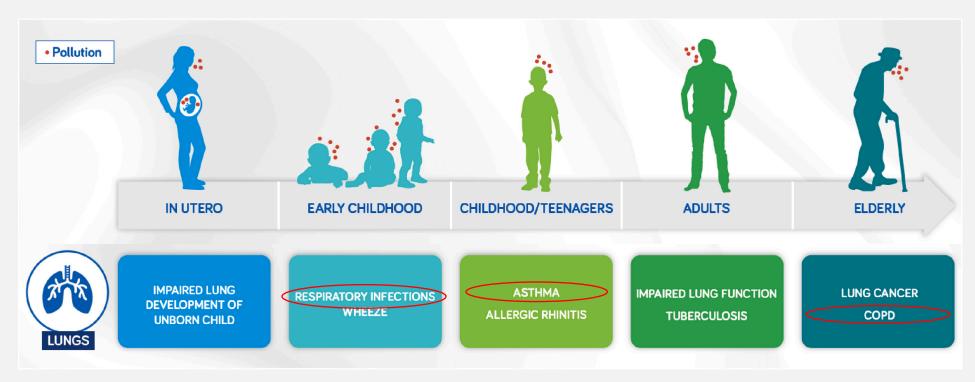






## LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE : IMPACT À TOUS LES ÂGES DE LA VIE

• Pathologies respiratoires en fonction des différentes périodes de la vie



Nombreuses de ces pathologies : à composante infectieuse et inflammatoire

#### PATHOLOGIES RESPIRATOIRES IMPACTÉES PAR LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

- La pollution atmosphérique contribue à 3 grandes pathologies respiratoires à composante infectieuse
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO): 50% des cas attribuables<sup>1,2</sup>
- L'asthme: 33% des cas d'asthme infantile attribuables à la pollution atmosphérique<sup>3,4</sup>
- Les infections aiguës respiratoires : principalement d'origine virale et principales causes de décès dans le monde<sup>5</sup>

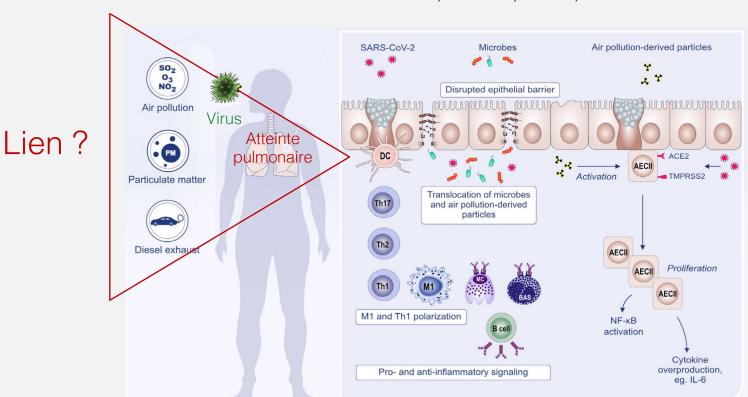
#### Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment

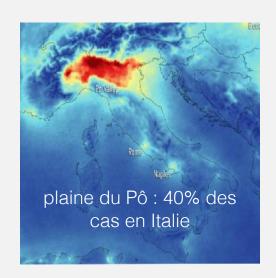
www.thelancet.com/planetary-health Vol 5 March 2021

Sasha Khomenko, Marta Cirach, Evelise Pereira-Barboza, Natalie Mueller, Jose Barrera-Gómez, David Rojas-Rueda, Kees de Hoogh, Gerard Hoek, Mark Nieuwenhuijsen

#### INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES IMPACTÉES PAR LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

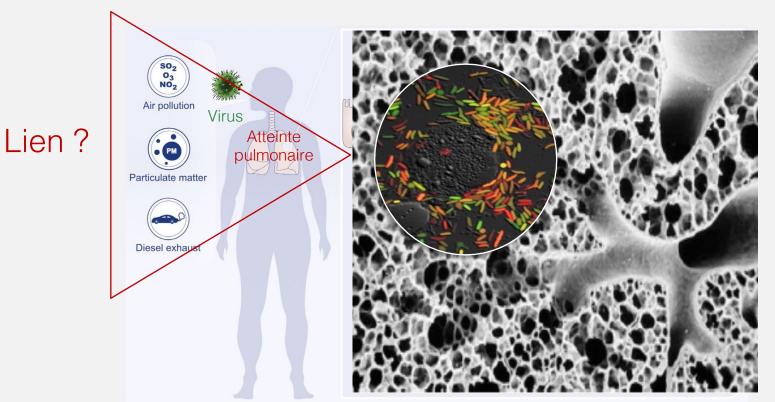
- Pandémie COVID-19
  - Corrélation entre la pollution atmosphérique et le taux d'infection à SARS-CoV-2 et le taux de mortalité. Ex. Italie du Nord, Chine, USA, ...





#### INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES IMPACTÉES PAR LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

- Pandémie COVID-19
  - Corrélation entre la pollution atmosphérique et le taux d'infection à SARS-CoV-2 et le taux de mortalité. Ex. Italie du Nord, Chine, USA, ...



Microbiote : à l'interface entre l'environnement et l'épithélium respiratoire

#### DES INTRUS AU PLUS PROFOND DE L'ARBRE RESPIRATOIRE

- Polluants atmosphériques
  - Particules fines (PM) : diamètre inférieur à 2.5 et 10 μm
  - Hydrocarbures aromatiques polycycliques

• Gaz : NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, CO

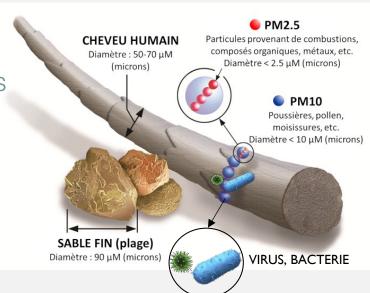
Microorganismes inhalés

• Bactéries : 2-5 µm

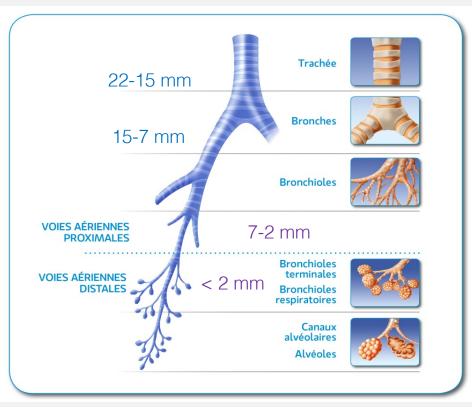
• Virus : < 0,2 μm

Ex. SARS-CoV-2 (0,06-0,14 μm)

• 10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup> UFC/L air inhalé

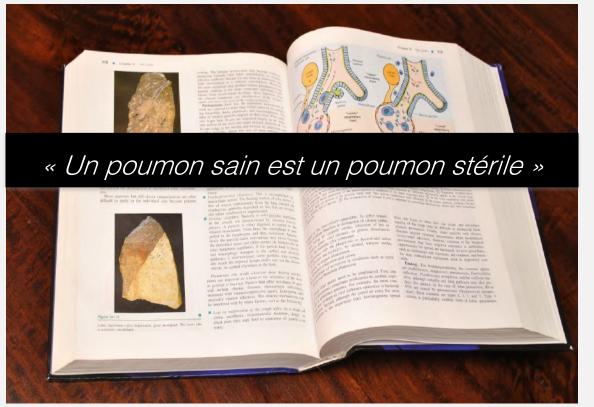


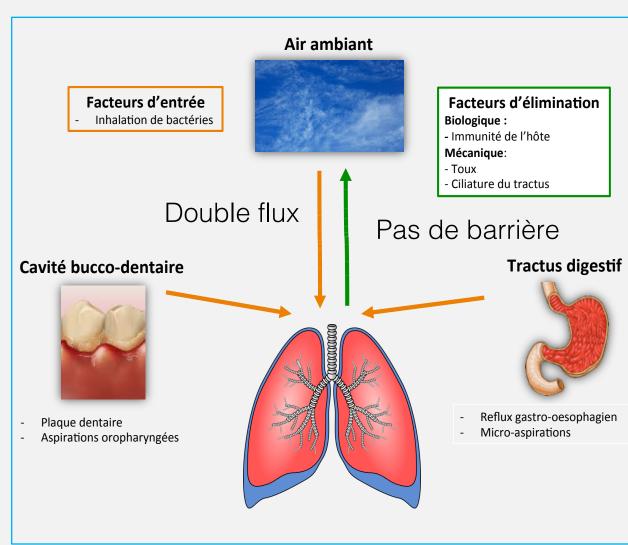
• PM: vecteur pour le transport de bactéries et virus potentiellement pathogènes (ex. *Pseudomonas*)



# LE MICROBIOTE PULMONAIRE, UNE PIÈCE IMPORTANTE DU PUZZLE

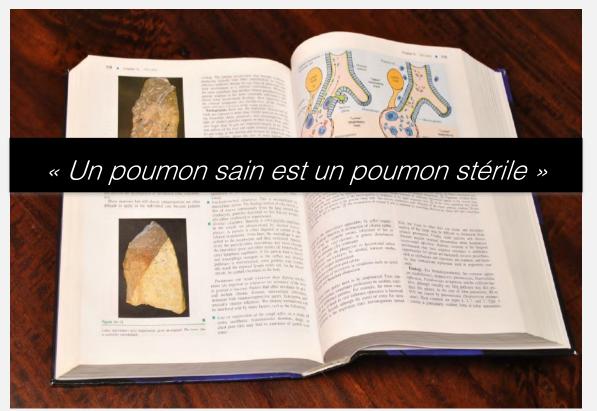
• Fin d'un dogme

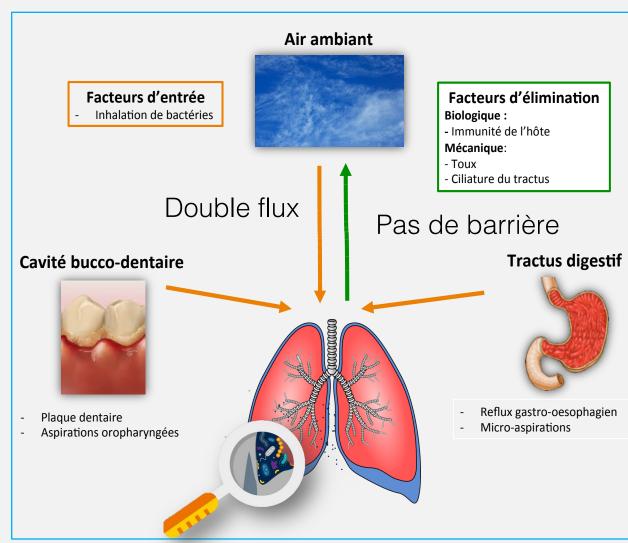




# LE MICROBIOTE PULMONAIRE, UNE PIÈCE IMPORTANTE DU PUZZLE

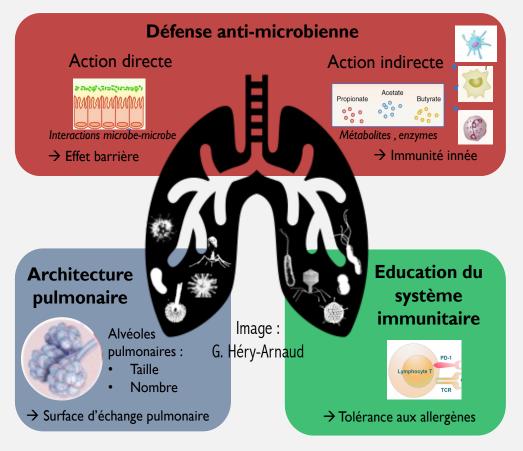
Fin d'un dogme





#### LE MICROBIOTE PULMONAIRE, SES RÔLES

• Arbre respiratoire : héberge un microbiote diversifié et dynamique qui joue différents rôles



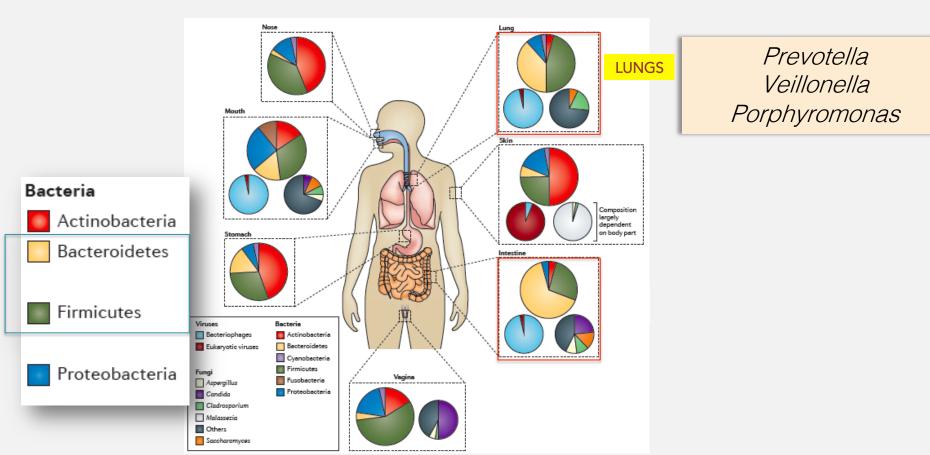
Effet booster



Effet tolérogène

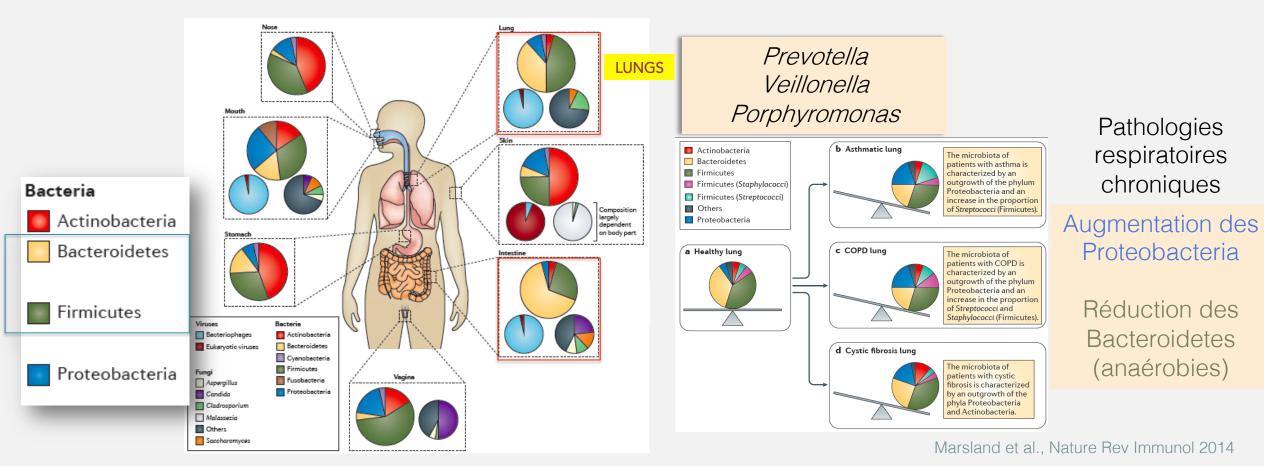
#### LE MICROBIOTE PULMONAIRE, UN MÉDIATEUR IMMUNOLOGIQUE

• Le rôle des bactéries anaérobies pulmonaires : 50% des espèces pulmonaires (abondance)



#### LE MICROBIOTE PULMONAIRE, UN MÉDIATEUR IMMUNOLOGIQUE

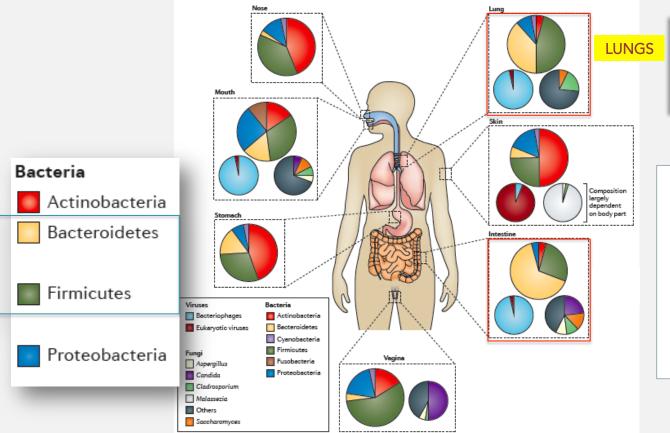
• Le rôle des bactéries anaérobies pulmonaires : 50% des espèces pulmonaires (abondance)



#### LE MICROBIOTE PULMONAIRE, UN MÉDIATEUR IMMUNOLOGIQUE

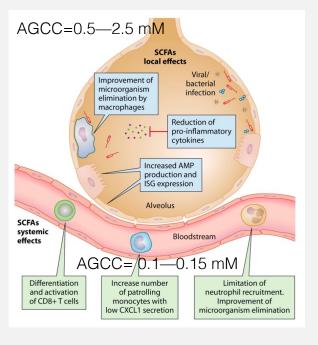
« immunobiotics »

• Le rôle des bactéries anaérobies pulmonaires : 50% des espèces pulmonaires (abondance)



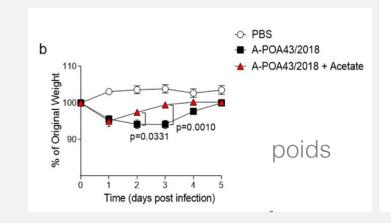
Prevotella Veillonella Porphyromonas

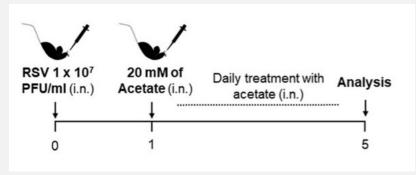
Bactéries douées du pouvoir de fermenter les mucines pulmonaires pour les transformer en métabolites comme les Acides Gras à Chaine Courte (AGCC)

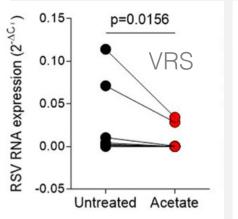


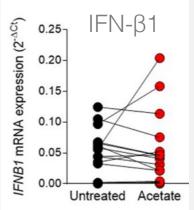
### LE MICROBIOTE PULMONAIRE : RÔLE DANS LA PRÉVENTION DES INFECTIONS VIRALES

- La production d'AGCC stimulent la défense immunitaire innée
  - Etude des effets de l'acétate contre le VRS et SARS-CoV-2 (approche ex vivo ≡ et in vivo □)
  - Réponse médiée par :
    - Récepteur membranaire : GPR43
    - Récepteur cytosolique : RIG-1 (retinoic acid-inducible gene I)
  - Effet : stimulation de la production d'IFN-β1 (et gènes inhérents)
  - → Réponse antivirale +++





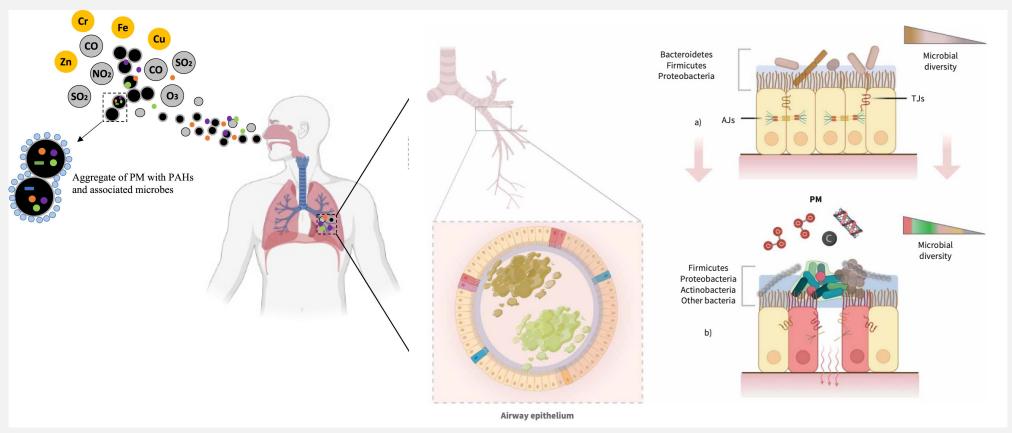




Antunes et al., The Lancet 2022 Antunes et al., Nature Communication 2021

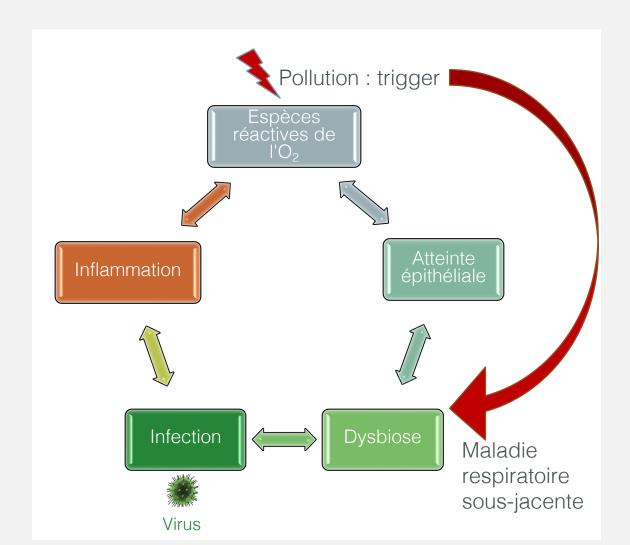
#### LE MICROBIOTE PULMONAIRE : VICTIME DE LA POLLUTION

• Polluants atmosphériques = agents dysbiotiques > perte des espèces protectrices



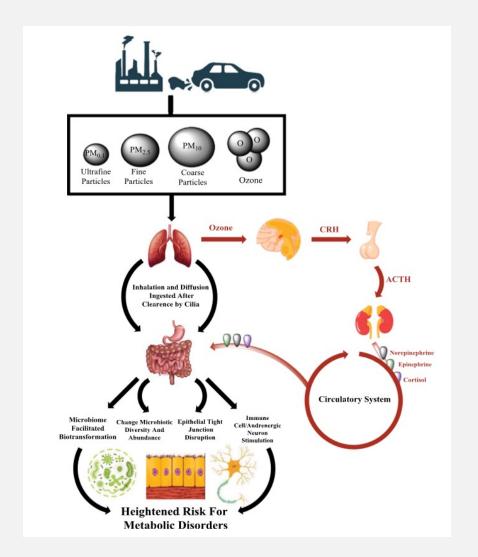
## LE MICROBIOTE PULMONAIRE : VICTIME DE LA POLLUTION

- Instauration d'un cercle vicieux
  - Perte des espèces qui stimulent l'immunité innée
  - Augmentation de la sensibilité aux
    Infections par les virus respiratoires
  - Exacerbation pulmonaire
  - Perte de la fonction respiratoire



#### AXE INTESTIN-POUMONS

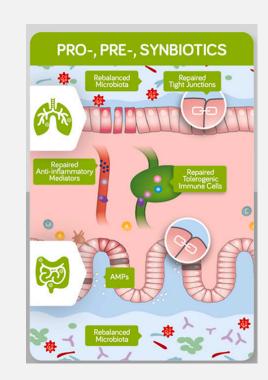
- La pollution atteint le microbiote intestinal
- → Boucle d'amplification
  - De la dysbiose
  - De l'inflammation
  - De l'infectivité par les virus respiratoires



#### TAKE-HOME MESSAGES



- Microbiote : chaînon manquant qui permet d'expliquer le surrisque d'infection par les virus respiratoires dans les régions/villes à forte pollution atmosphérique.
- Levier d'action pour la prévention des infections respiratoires virales.
- Idée : renforcer cette barrière microbiologique (respiratoire, intestinale) pour mieux prévenir les affections respiratoires chez les patients sensibilisés par la pollution.
  - → Nouveau « champ pharmaceutique » issu de l'étude des bactéries bénéfiques (pré-, pro-, post- biotiques).

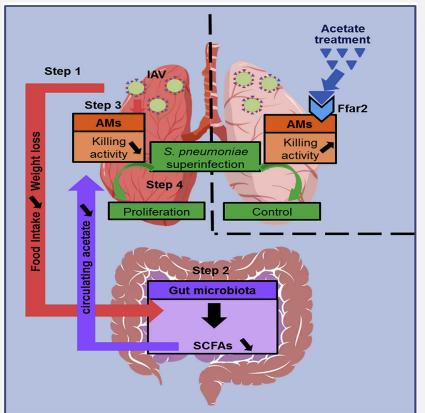


#### LES AGCC ET L'AXE « GUT-LUNG »

AGCC : origine uniquement intestinale ?



#### Super-infection



### SYNTHESE+EFFET LOCAL DES AGCC

Principaux AGCC	Intestin	Sang	Poumon
Acétate (C2)	60%	100-150 μΜ	?
Propionate (C3)	20%	4-5 µM	?
Butyrate (C4)	20%	Ι-3 μΜ	?
Total	10-100 m <b>M</b>	0.10-0.15 mM	0.5-2.5 mM



