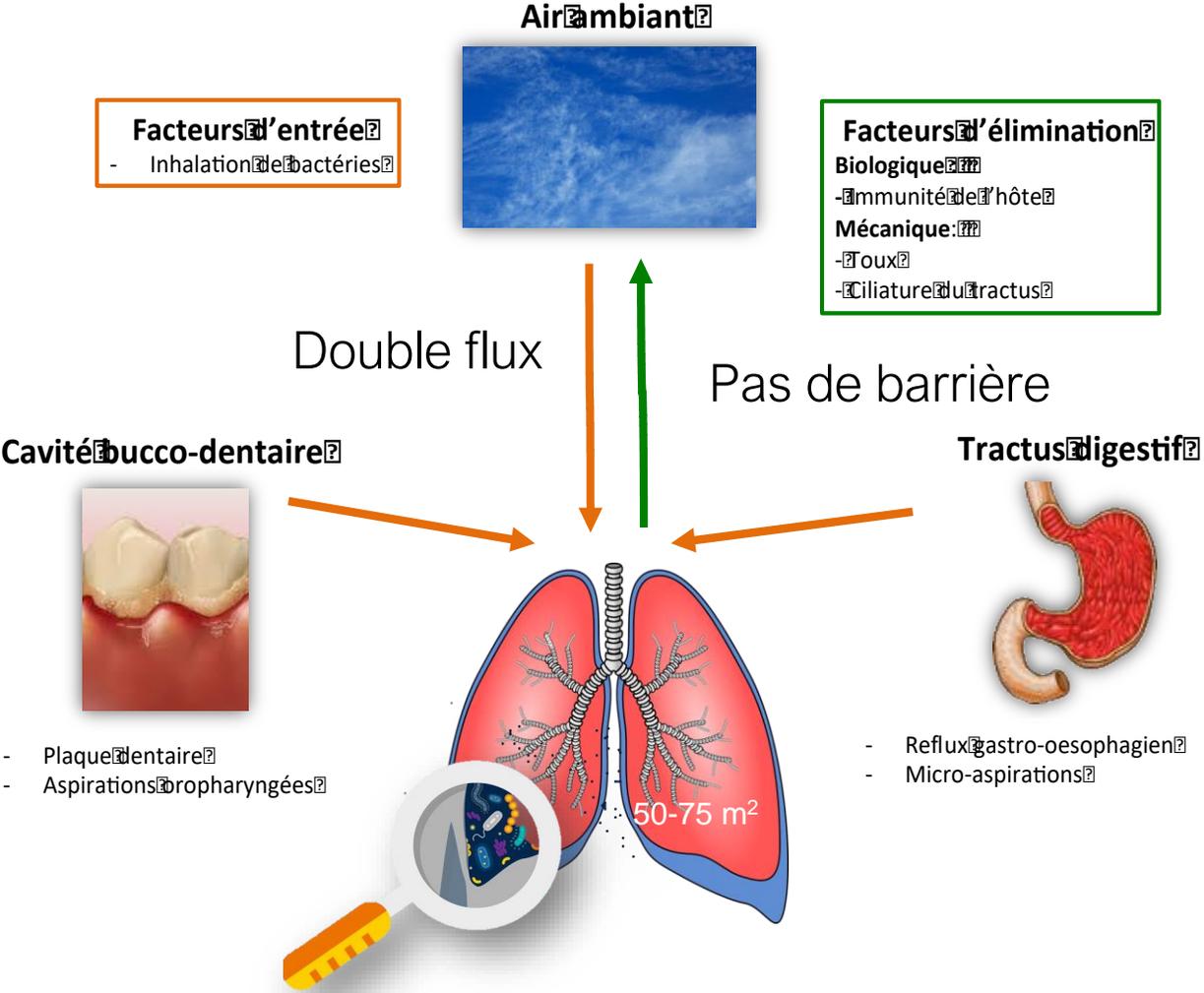
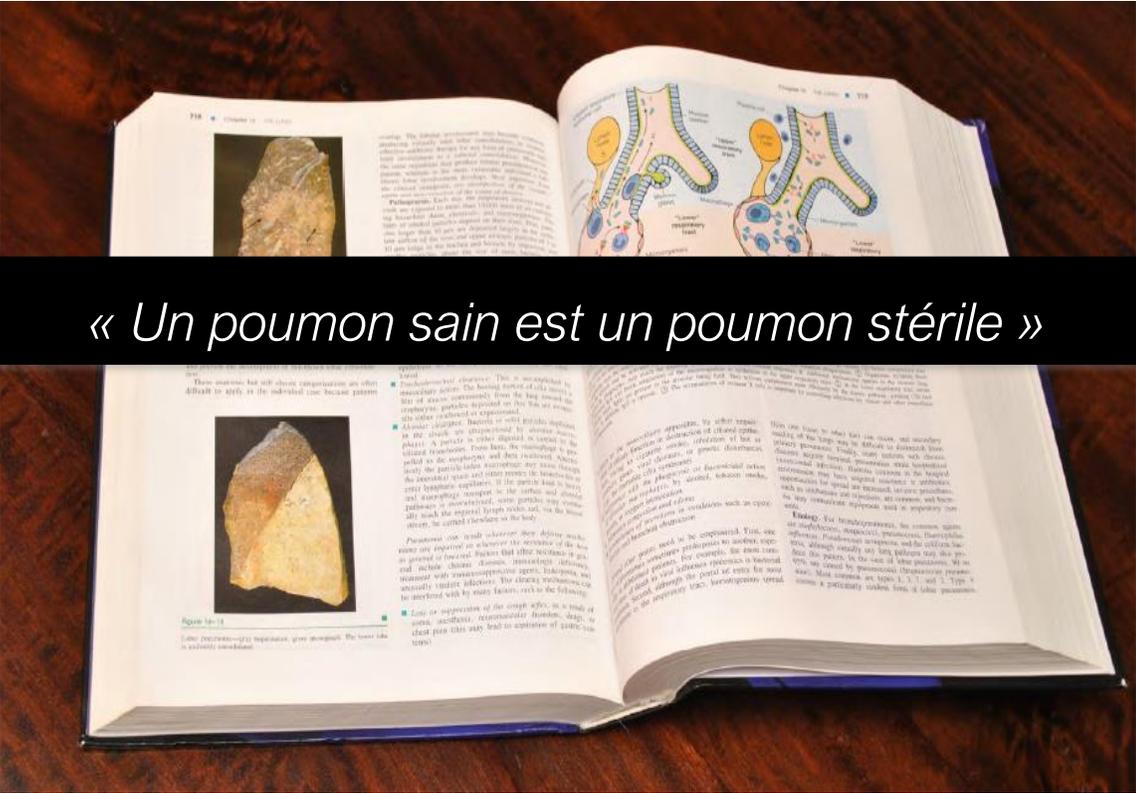


Le microbiote pulmonaire, à l'interface entre l'épithélium et le système immunitaire

Geneviève HÉRY-ARNAUD, bactériologue
INSERM UMR 1078 GGB / CHU BREST / UBO

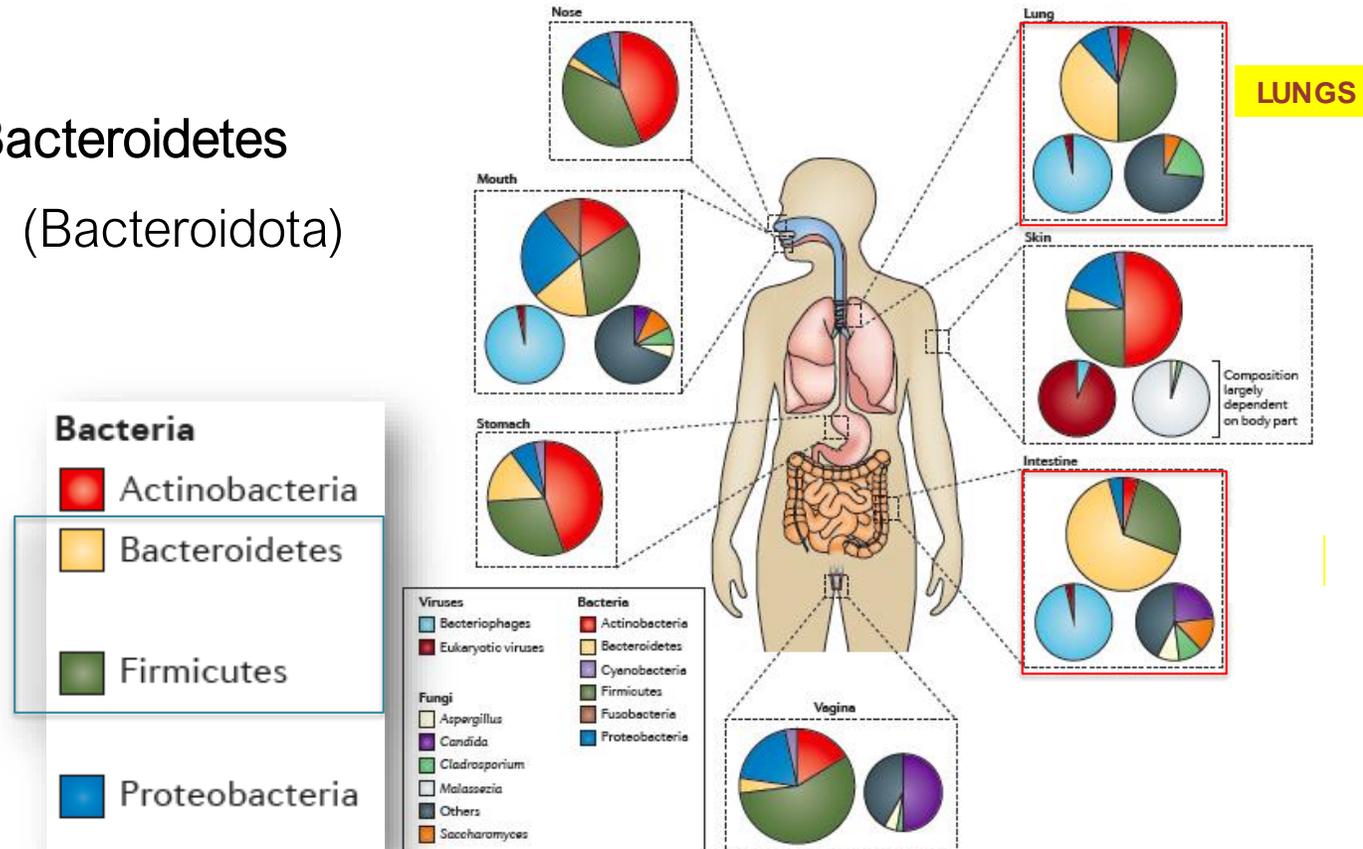
Le microbiote, une pièce importante du puzzle

- La fin d'un dogme



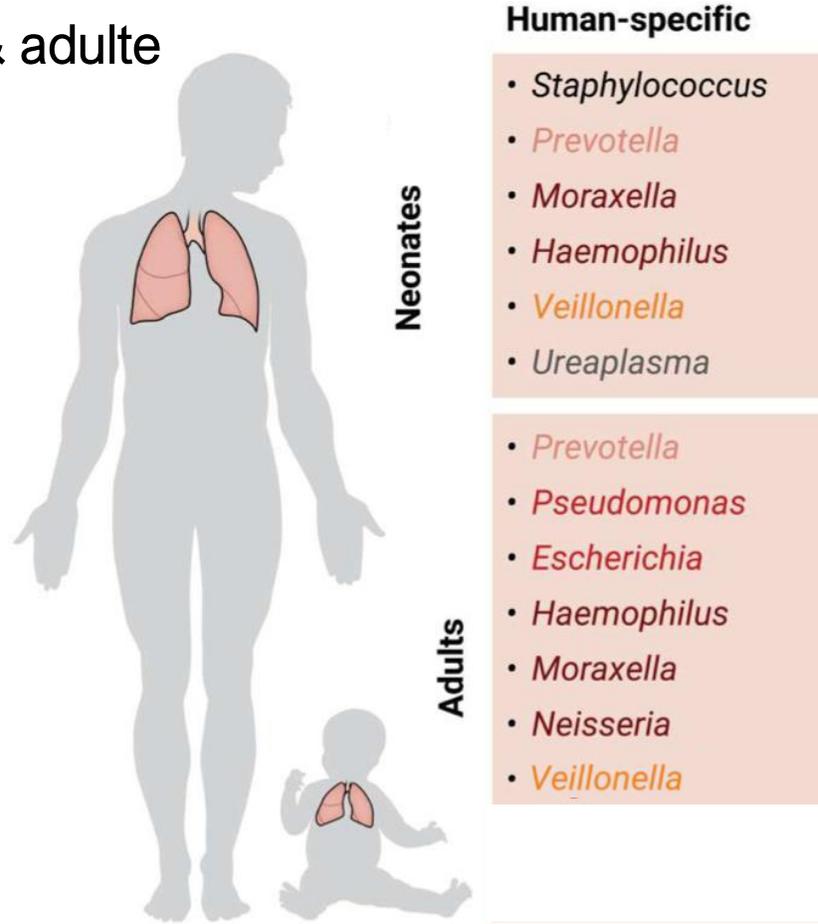
Carte d'identité du microbiote pulmonaire

- Faible densité bactérienne : 10^4 - 10^5 UFC/mL (LBA), 10^2 - 10^3 UFC/g (parenchyme)
- Forte biodiversité bactérienne (différents réservoirs)
- Microbiote dynamique
- 4 grands phyla représentés, y compris Bacteroidetes (Bacteroidota)
- Pas que des bactéries !
 - Virome
 - Mycobiome
 - Archéome



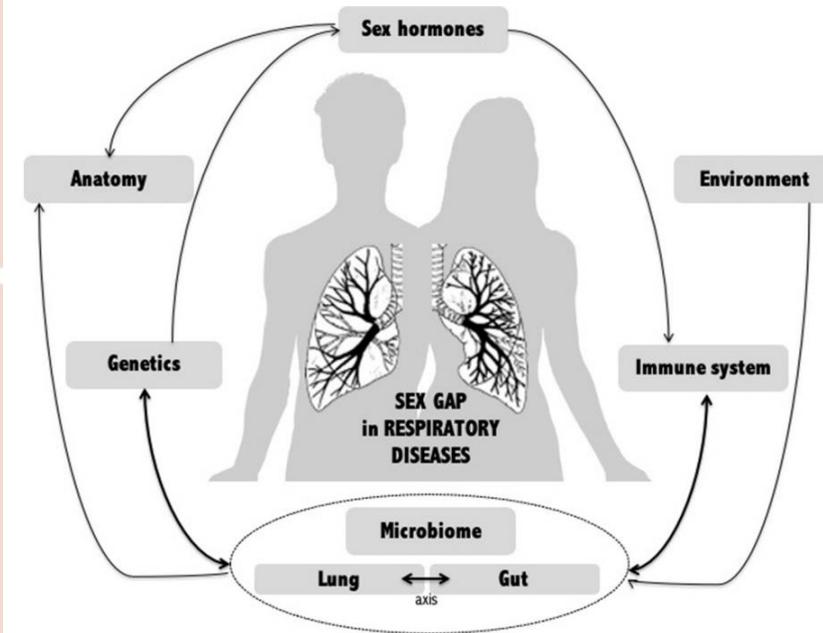
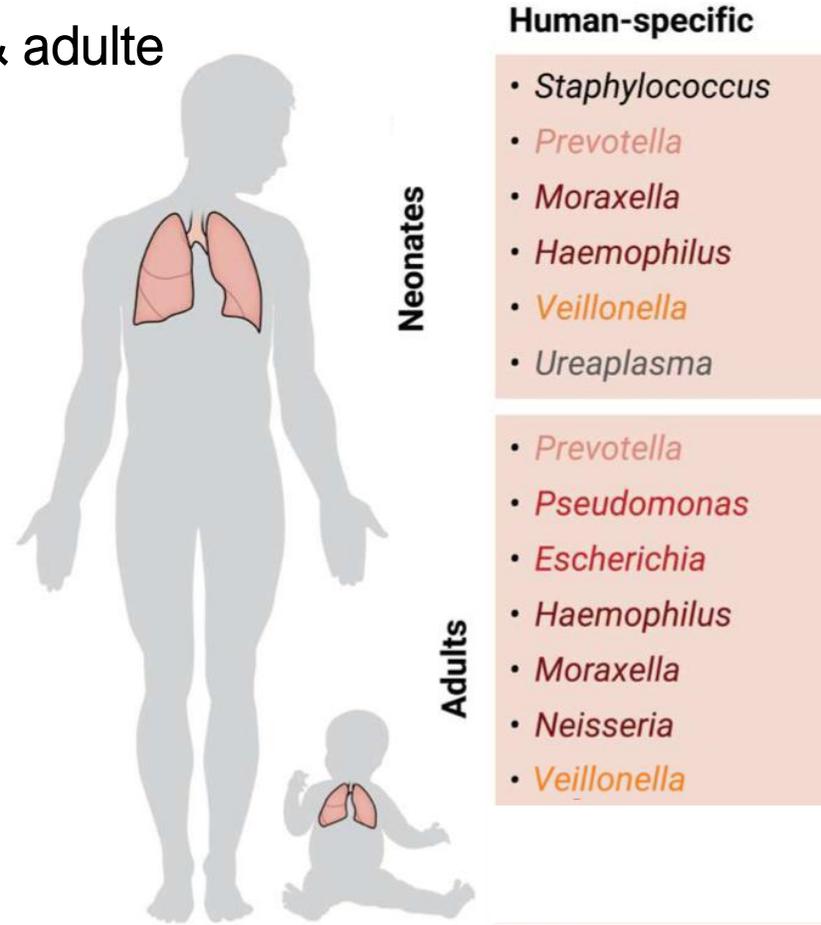
Les microbiotes pulmonaires

- Nourrisson *versus* enfant & adulte



Les microbiotes pulmonaires

- Nourrisson *versus* enfant & adulte
- Femme *versus* homme
- « Microgenderome »



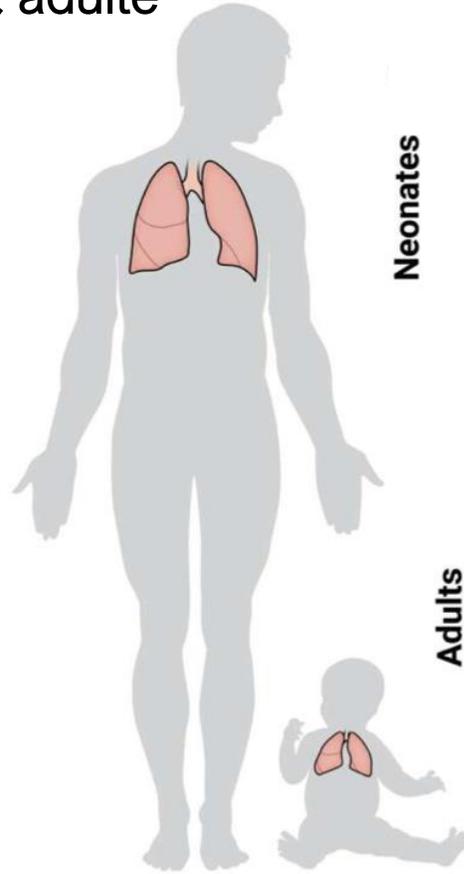
Les microbiotes pulmonaires

- Nourrisson *versus* enfant & adulte
- Femme *versus* homme
« Microgenderome »
- Homme *versus* souris



Modèles animaux

- ✓ Etude de la physiopathologie pulmonaire
- ✓ Etude de l'effet d'un principe actif



Neonates

Adults

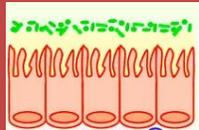
Human-specific	Shared	Mouse-specific
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus</i> • <i>Prevotella</i> • <i>Moraxella</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Veillonella</i> • <i>Ureaplasma</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> • <i>Lactobacillus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Defluviobacter</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Prevotella</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Escherichia</i> • <i>Haemophilus</i> • <i>Moraxella</i> • <i>Neisseria</i> • <i>Veillonella</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus</i> • <i>Staphylococcus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> • <i>Bacillus</i> • <i>Achromobacter</i> • <i>Defluviobacter</i> • <i>Lysinibacillus</i>



Rôles du microbiote broncho-pulmonaire

Défense anti-microbienne

Action directe



Interactions microbe-microbe

→ Effet barrière

Action indirecte



Métabolites, enzymes

→ Immunité innée

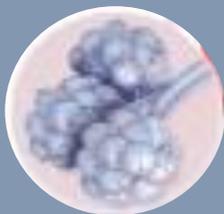


Effet booster

IMMUNOMODULATION



Architecture pulmonaire

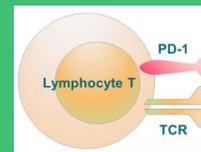


Alvéoles pulmonaires :

- Taille
- Nombre

→ Surface d'échange pulmonaire

Education du système immunitaire



→ Tolérance aux allergènes

Effet tolérogène

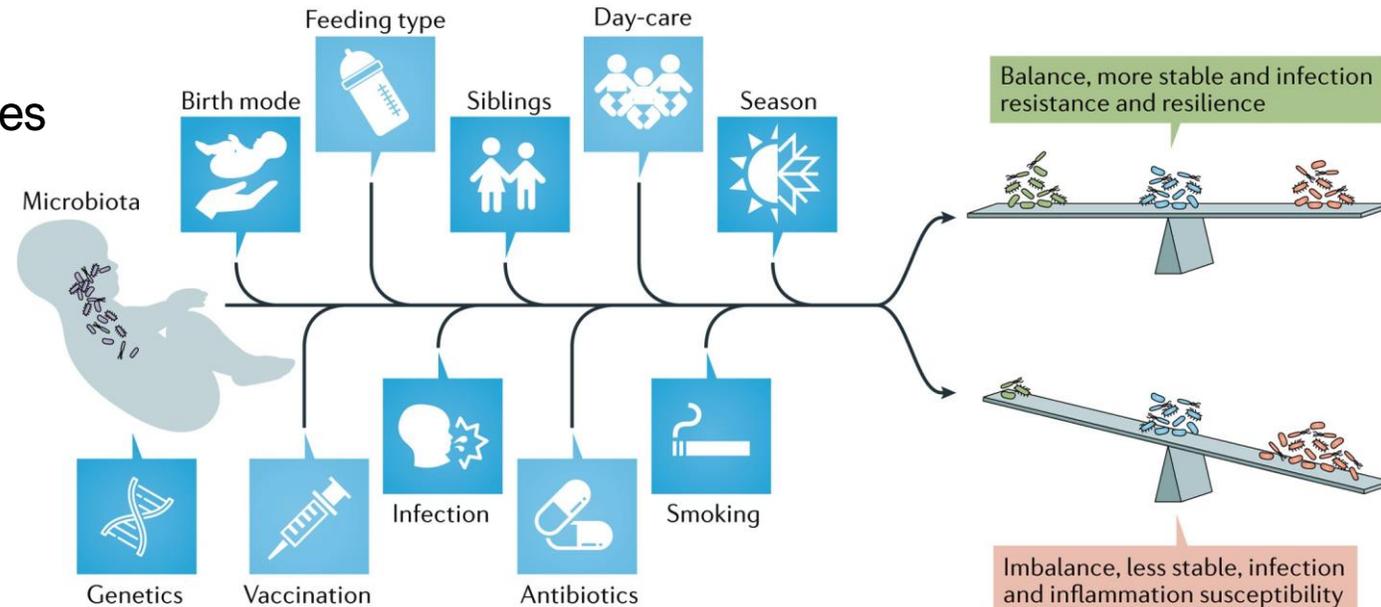
Maturation du microbiote pulmonaire & Système Immunitaire

- Soumise à l'influence de 5 facteurs majeurs



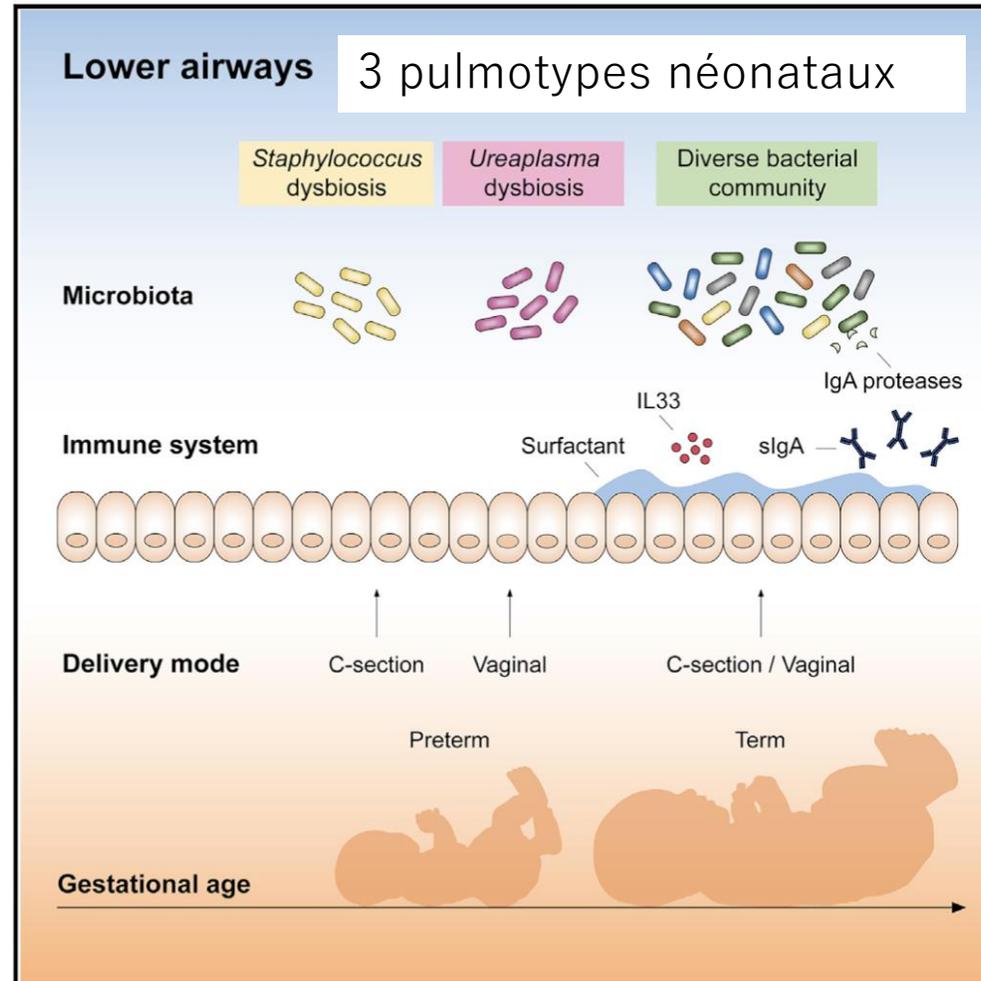
1. Age gestationnel
2. Mode de délivrance : pour les enfants prématurés
3. Mode d'alimentation
4. Exposition aux antibiotiques
5. Développement de maladies intercurrentes

Ex. Infections virales respiratoires



Maturation du microbiote pulmonaire & Système Immunitaire

- Précoce : 2 premiers mois de vie



Maturation du microbiote pulmonaire & Système Immunitaire

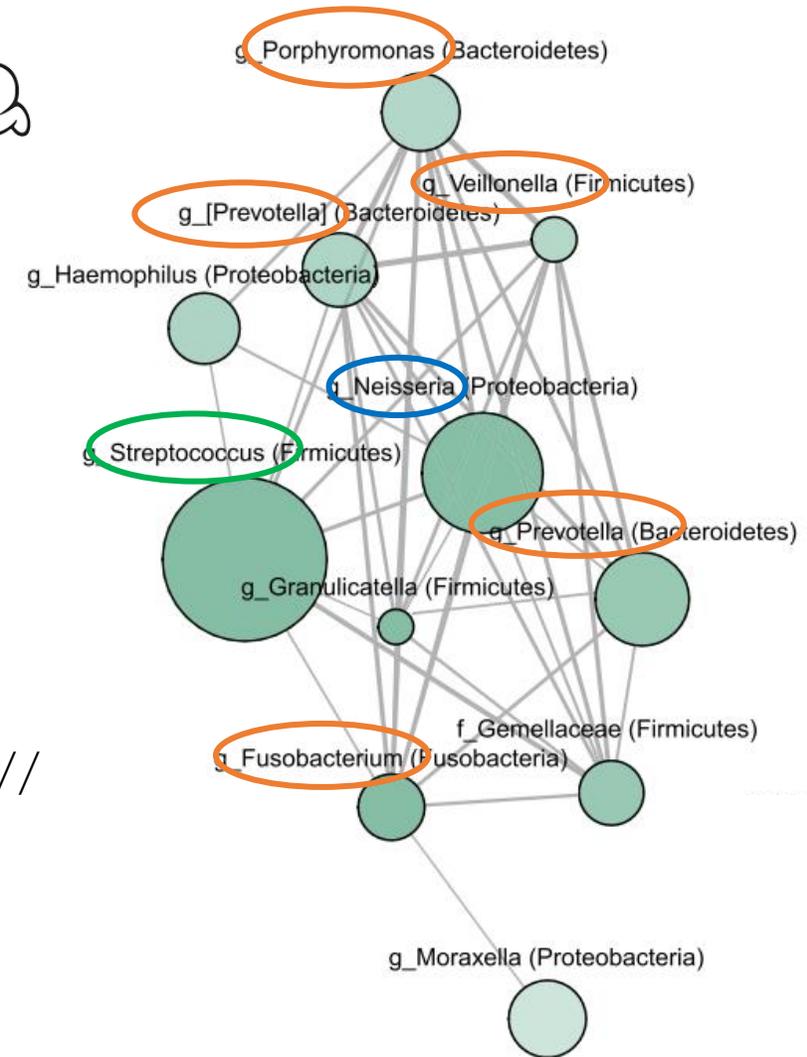
- **Caractéristiques du pulmotype néonatal sain**

- Diversifié
- Genres prédominants : *Streptococcus* et *Neisseria*
- Nombreuses bactéries anaérobies

- **Rôle du microbiote néonatal diversifié :**

- Induction de l'expression du gène de l'IL-33
- Accélération de la maturation de la voie de synthèse des IgA
- Augmentation de l'expression des gènes bactériens anti-IgA en //

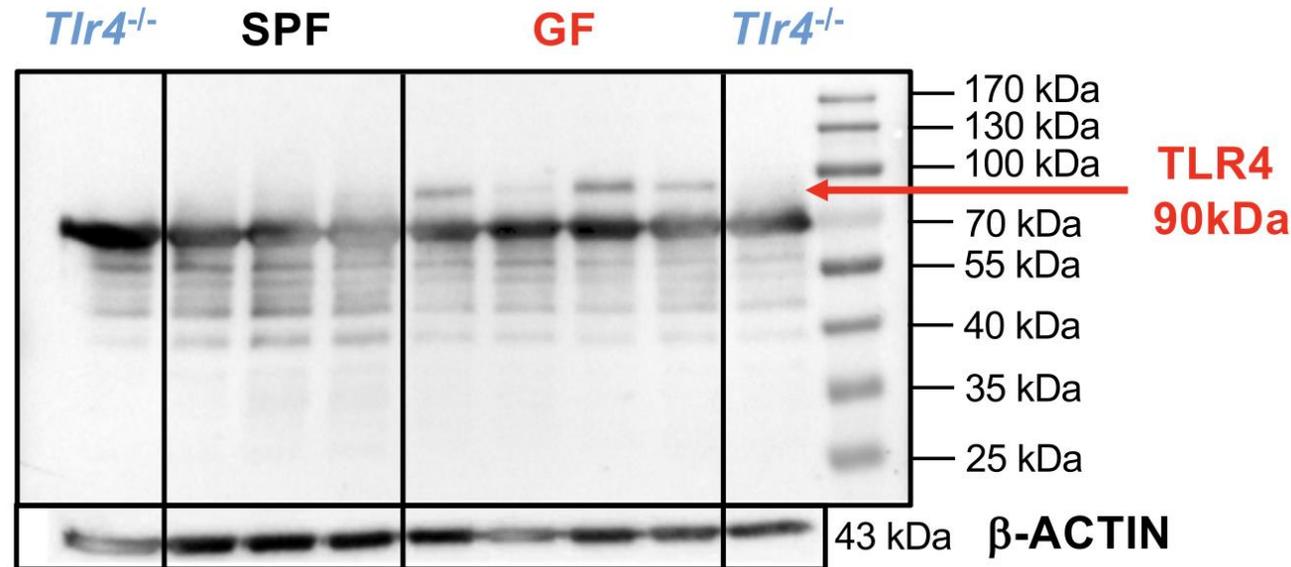
→ « **Cross-talk** » précoce entre le système immunitaire et le microbiote pulmonaire



Le microbiote pulmonaire, un éducateur immunologique

- Rôle dans la tolérance immunitaire innée : « imprinting » par le microbiote pulmonaire


Souriceaux
soumis à du LPS
intranasal



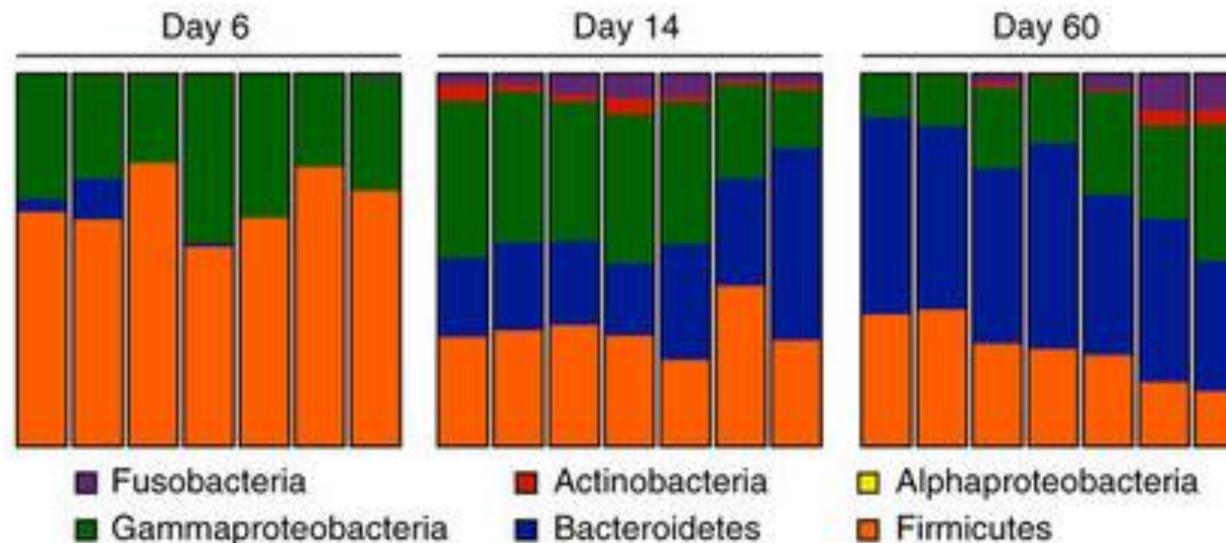
- Réaction inflammatoire plus précoce et plus intense chez les souris axéniques (GF)
- **Surexpression de TLR4** chez les souris GF
- Le microbiote contrôlerait l'expression de TLR4

Le microbiote pulmonaire, un éducateur immunologique

- Rôle dans l'éducation du système immunitaire adaptatif : induction de la tolérance



Souriceaux
soumis à des
aéro-allergènes



- 2 premières semaines de vie : augmentation de la biomasse du microbiote pulmonaire
- Shift du microbiote : ↗ **Bacteroidetes**
- émergence des **Treg PDL-1 dpt** → diminution de la réactivité aux aéro-allergènes

Le microbiote pulmonaire, un protecteur immunologique

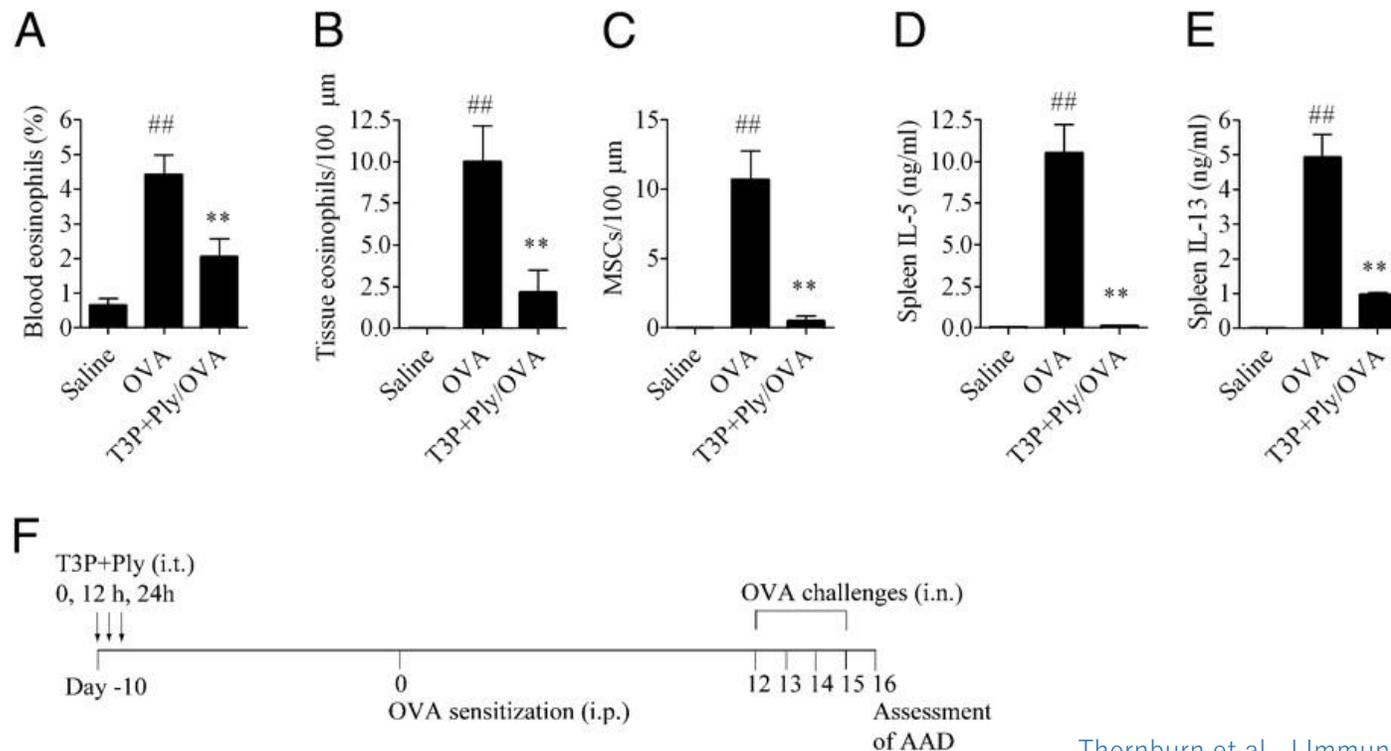
- Rôle dans la prévention contre l'asthme allergique.

Exemple du pneumocoque commensal administré par voie intratrachéale.

→ Modération de la réponse TH2 médiée par les cellules Treg.

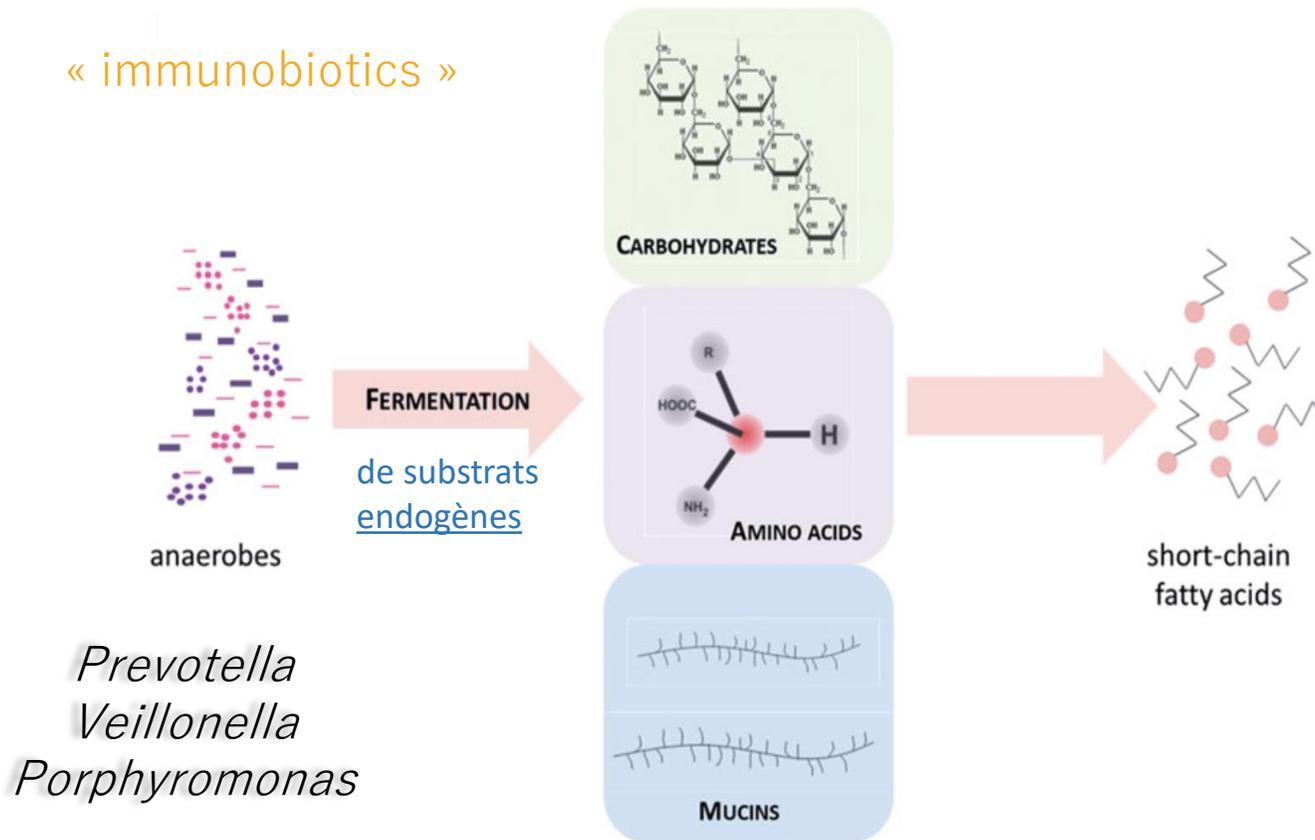


Souris soumises à des allergènes



Le microbiote pulmonaire, un médiateur immunologique

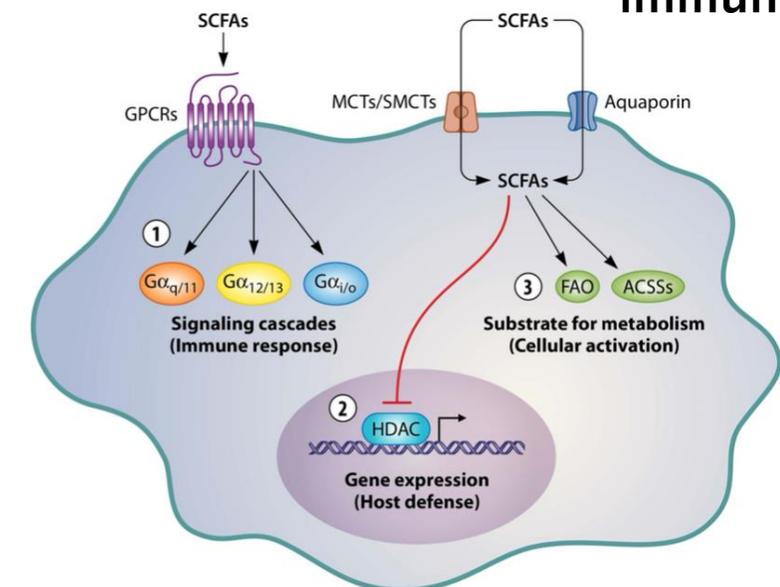
- Rôle des bactéries anaérobies pulmonaires (50% de l'abondance des espèces pulmonaires)



Acides gras à chaîne courte (AGCC) :

- Acétate (C2)
- Propionate (C3)
- Butyrate (C4)

= régulateurs cellulaires (cellules immunitaires)



Les AGCC bactériens, des immuno-métabolites



- **Origine locale** (pas que d'origine intestinale !)

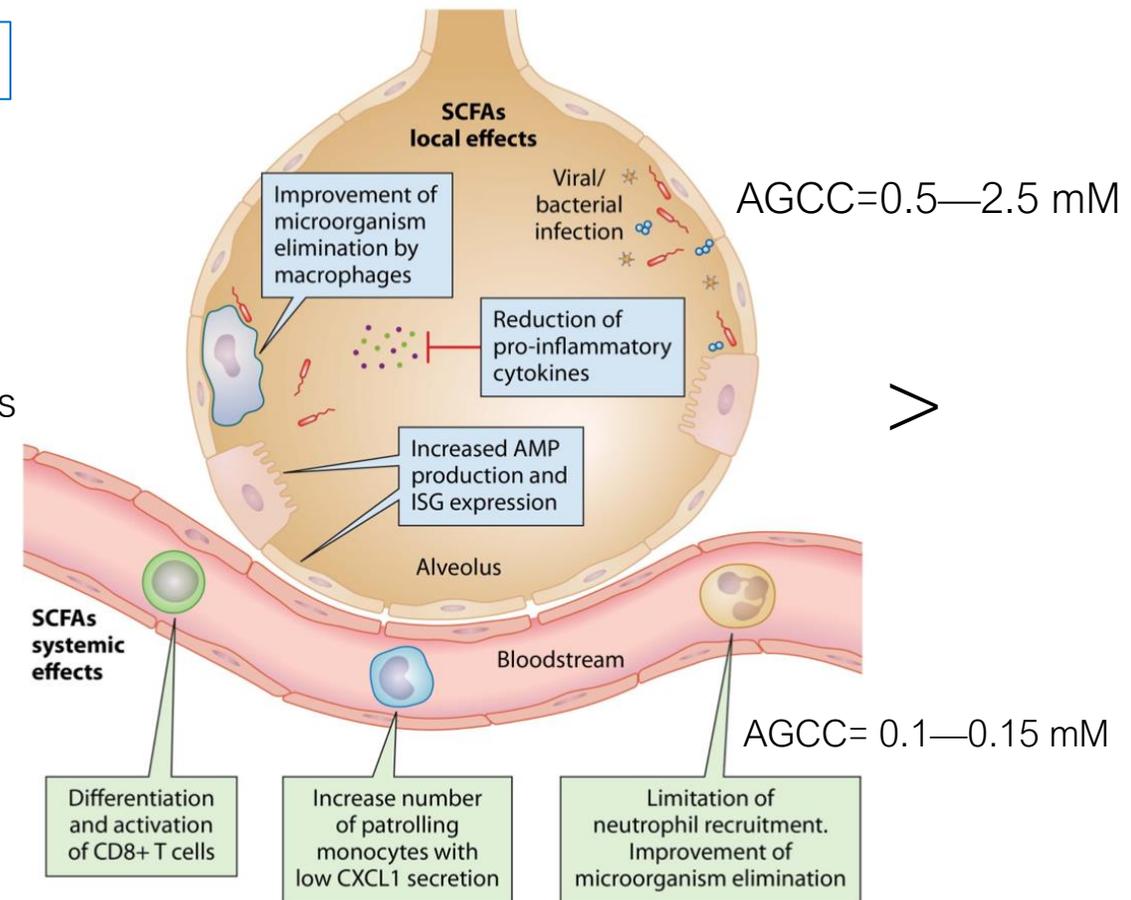
• **Action :** Antimicrobien + Anti-inflammatoire

LOCALE

- Effet anti-bactérien direct
- Stimulation de l'activité macrophagique anti-microbienne
- Stimulation de l'expression de *ISG* : production d'IFN- β 1
- Réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires

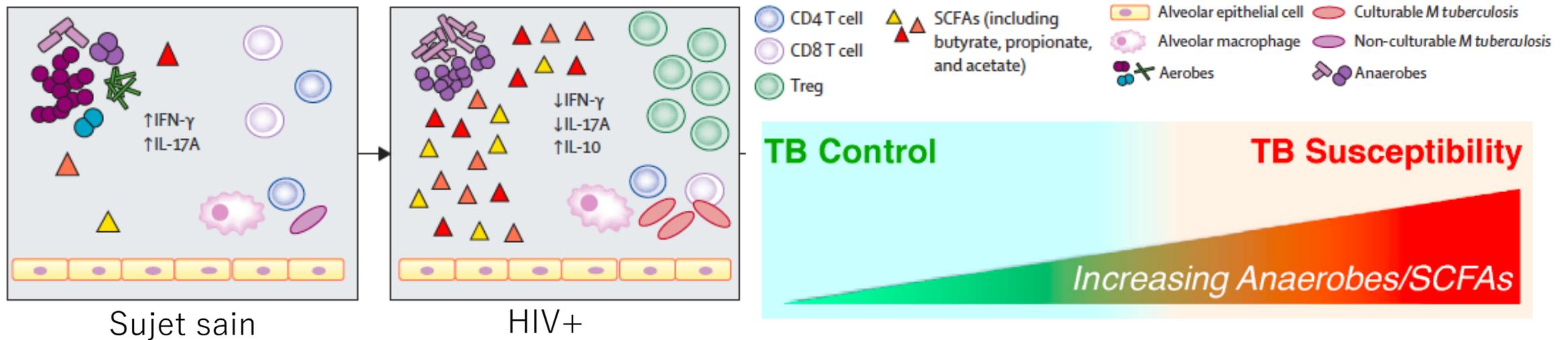
SYSTEMIQUE

- Différentiation et activation des LT CD8+
- Augmentation des monocytes circulants faiblement producteurs de CXCL-1
- Limitation du recrutement des PNN
- Amélioration du pouvoir bactéricide des PNN



Action des AGCC bactériens : fonction du terrain

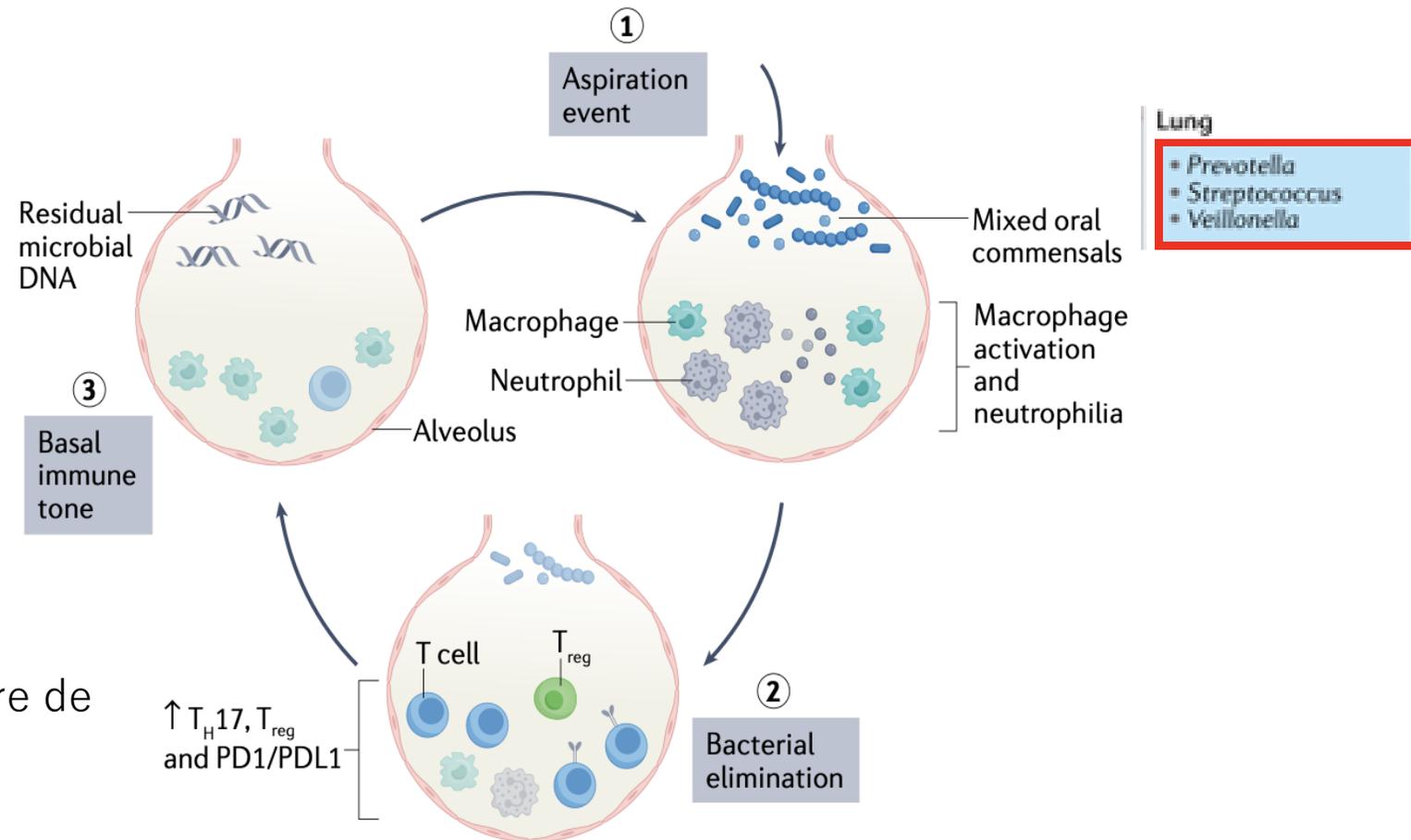
- Les AGCC pulmonaires stimulent la progression de la tuberculose chez les VIH+
 - Dysbiose → Augmentation de l'abondance en *Prevotella*
 - Concentration élevée en AGCC (butyrate et propionate) dans les LBA
 - Corrélation positive entre la concentration en AGCC et le risque de tuberculose maladie



→ La réponse immunitaire au microbiote pulmonaire : conditionnée par le contexte général.

Impact de l'homéostasie dynamique du microbiote pulmonaire

- **Entretien de la stimulation immunitaire**

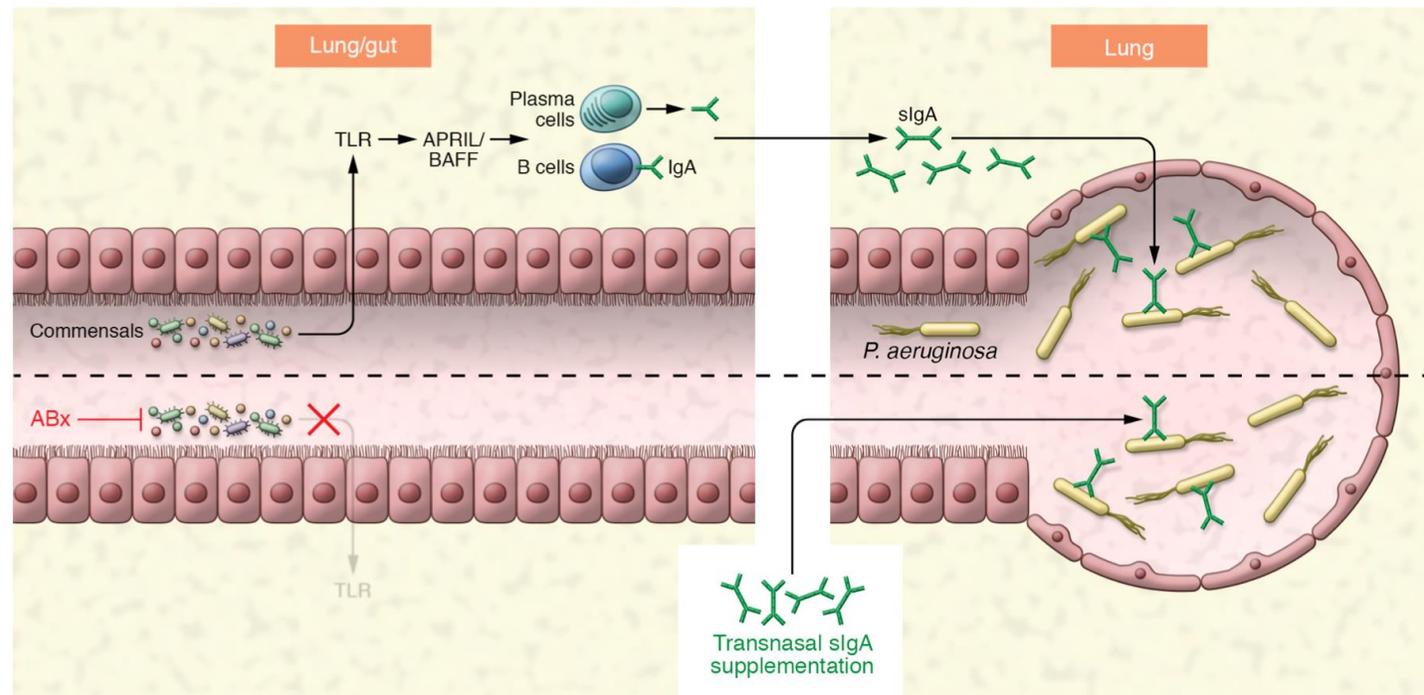


« Upregulation » transitoire de l'immunité adaptative

Impact de la dysbiose pulmonaire antibio-induite

- Altération de la défense antibactérienne pulmonaire
- Explication : diminution de la production d'IgA pulmonaire.

Exemple de l'infection à *P. aeruginosa* traitée par une antibiothérapie à large spectre



APRIL : TLR-dependent production of a proliferation-inducing ligand

Take-home messages

- Importance du microbiote pulmonaire dans **l'homéostasie immunitaire**.
- Levier d'action pour la **prévention** des pathologies respiratoires à composante infectieuse/inflammatoire (muco, asthme, BPCO, DDB, ...).
- Renforcer cette **barrière microbiologique respiratoire** pour mieux prévenir les affections respiratoires sur les terrains à risque.
- Nécessité de le préserver **le plus tôt** possible : limiter les antibiotiques, pollution aux particules fines, tabac,...
- Développement de **l'immunothérapie** en pneumologie (ex. traitement du cancer pulmonaire) : *quid* de **l'impact du microbiote pulmonaire** sur le succès thérapeutique ?

