

ANNEE : 2020

THESE N° : 319

LE MICROBIOTE PULMONAIRE ET SES APPLICATIONS DANS
L'ASTHME ET LA MUCOVISCIDOSE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR

ELANTARI FADOUA

Née le 06 JANVIER 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme en Médecine

MOTS CLES : Asthme, Microbiote pulmonaire, Mucoviscidose, Séquençage à haut débit

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

JUGES

قَالُوا سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ



A decorative rectangular border with a repeating scrollwork pattern surrounds the central text.

Listes des enseignants



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAC
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMPA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFLANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardiovasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardiovasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardiovasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phthisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdenmasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDoug Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



REMERCIEMENTS



A

ALLAH

Louange à Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu. Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serais.

A notre maître et rapporteur de thèse

Professeur Yassine Sekhsoukh

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Vos qualités de sympathie, de modestie et votre accueil bienveillant ont profondément marqué vos étudiants. Je vous remercie pour vos efforts malgré vos occupations et responsabilité, ainsi que pour votre enseignement universitaire.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude

A notre cher maître et président de thèse :

Professeur Mimoun ZOUHDI

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre travail.

Veillez trouver ici, professeur, mes sentiments de reconnaissance et mon grand respect

A notre cher maître et juge de thèse
Professeur Ahmed GAOUZI

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence.

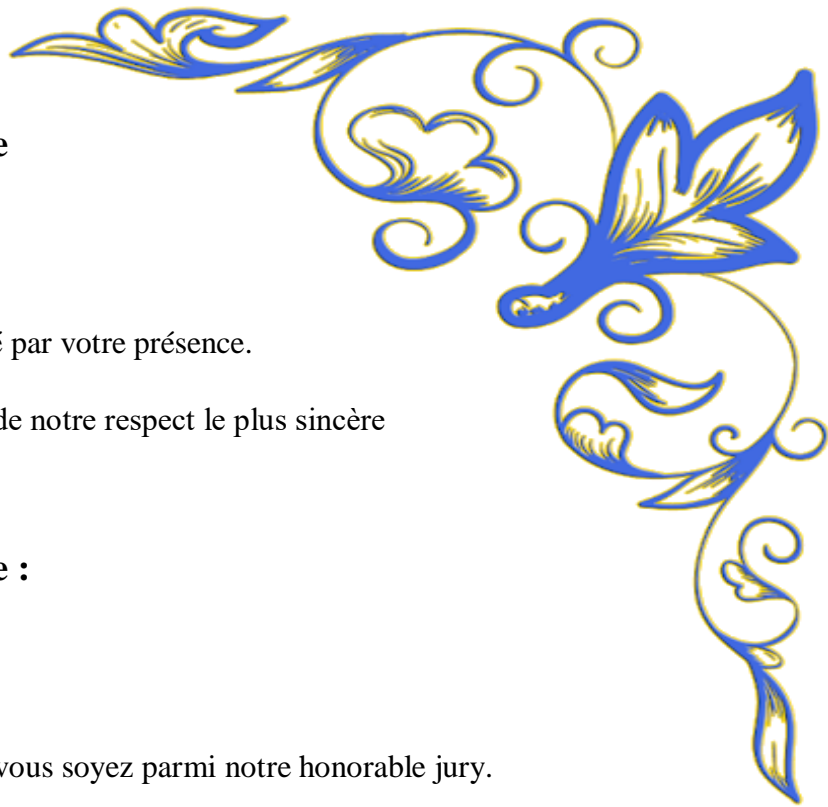
Veillez accepter, professeur, l'expression de notre respect le plus sincère

A notre cher maître et juge de thèse :
Professeur Mariama CHADLI

C'est pour nous un très grand honneur que vous soyez parmi notre honorable jury.

Veillez accepter, professeur, mes sentiments de reconnaissance et de respect

A l'ensemble des enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de
Rabat



Je dédie ce travail



A ma très chère maman : Rabia Karim

S'il y a une personne pour laquelle on ressent généralement un amour inconditionnel, qu'on veut remercier pour un millier de choses, c'est notre mère.

Même si tu sais ce que je ressens, j'éprouve aujourd'hui ce besoin de laisser sur papier une trace de mon amour pour toi. Je te remercie maman pour ta bienveillance, ta bonté, ta présence, tes prières et tes sacrifices. Grâce à toi, je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui, guidée par les valeurs que tu m'as inculquées.

Puisse DIEU tout puissant de procurer santé, bonheur et prospérité.

Je t'aime maman

A mon cher père : Abdelkbir El Antari

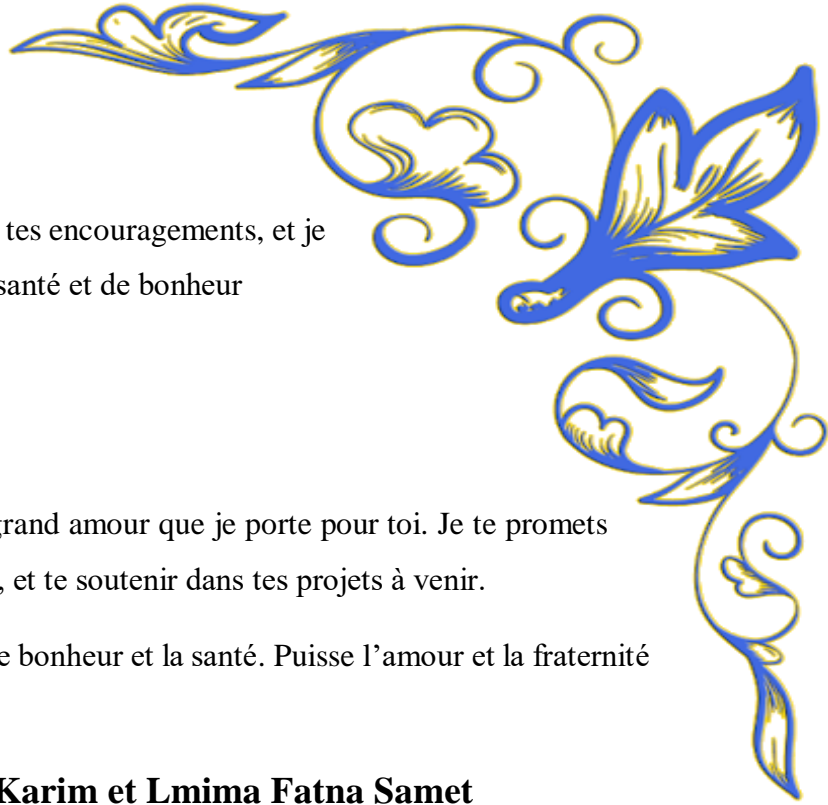
Aucune dédicace ou remerciement ne pourrait exprimer l'estime et la gratitude que je possède pour toi papa, ce travail est le résultat de tes sacrifices et des efforts.

Puisse DIEU te procurer santé, bonheur, et prospérité

En témoignage de mon grand respect et amour, je te dédie ce travail

A ma chère tante Malika Karim

Pour l'amour et le soutien que tu m'as toujours offert, durant mon enfance et mes études. Tu représentes pour moi le symbole de la gentillesse, de la bonté, et la source de la tendresse pour moi et pour toute la famille. Aucun mot ne pourra exprimer la profondeur de mon amour et l'estime que j'ai pour toi.



Je te remercie ma tante pour ton attention et tes encouragements, et je te dédie cette thèse avec tous mes vœux de santé et de bonheur

Je t'aime ma chère Tito

A ma chère sœur Asmaa

Ces phrases ne pourraient pas exprimer le grand amour que je porte pour toi. Je te promets ma petite d'être toujours là pour te protéger, et te soutenir dans tes projets à venir.

J'implore DIEU qu'il t'apporte la réussite, le bonheur et la santé. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à l'infini

A mes grands-parents : Mohamed Karim et Lmima Fatna Samet

Vous êtes ma fierté, mes origines et la lumière qui ne s'éteint jamais. Vous avez fait de mon enfance une histoire magique inoubliable, remplie d'amour et de beaux souvenirs avec votre tendresse et votre amour inconditionnel.

Puisse DIEU le tout puissant vous accorder santé, confort, et longue vie

A la mémoire de mon grand-père : Hammou El Antari

Que DIEU te bénisse et t'accueille dans son éternel paradis

Que ton âme repose en paix

A mon oncle Aziz Karim et sa femme Latifa

Aucun mot ne saurait exprimer les grands sentiments de respect et de considération que je porte à votre égard.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande estime et mes sentiments les plus chaleureux.

Puisse DIEU vous protéger de tout mal, et vous accorder une longue vie

A mon oncle Abdelkader Karim et sa femme Khadija

Nul mot ne pourrait exprimer l'estime et le respect que j'ai pour vous.

En témoignage de mon affection et ma gratitude, je vous dédie ce travail et je prie DIEU de vous combler l'amour, le bonheur et la santé

A ma tante Zohra Karim et son époux Hassan

Tante Zohra, tu es une personne formidable avec un grand cœur. Je te remercie pour ta tendresse et ton attention.

Je vous souhaite une meilleure vie, et je vous dédie cette thèse avec tous mes sentiments de respect et d'amour

A mes cher(e)s cousins et cousines : Walid, Si Mohamed, Kaoutar, Hajar et Mohamed Adnane

Puisse nos liens familiaux se pérenniser et consolider encore.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mes sentiments les plus chaleureux d'amour et d'estime

J'implore Allah qu'il vous apporte santé, bonheur et réussite

A ma tante Fatima Karim et mon oncle Yassine Karim

Que cette thèse soit un témoignage de ma grande estime et mon attachement

Je prie DIEU de vous accorder bonheur, confort et longue vie





A mon cher ami Amine El Kammakh

Ça fait déjà 10 ans qu'on se connaît, nous avons passé des moments inoubliables, aussi bons que mauvais, je te remercie d'être toujours là pour me soutenir, m'encourager et m'écouter. Aucun mot ne sera suffisant pour exprimer ma reconnaissance et mon respect pour toi.

Avec toute mon affection et mon estime, je te dédie ce travail, et je prie DIEU pour qu'il t'accorde toute la réussite que tu mérites

A mes chères Hasnaa Maher et Rabab Karim

A tous nos souvenirs, à tous nos éclats de rire, cette amitié qui nous rassemble est très précieuse et représente une belle histoire d'amour, de respect, et de moments inoubliables. Je vous remercie pour toutes ces liaisons qui vont rester pour toute la vie

Je vous dédie ce travail en espérant que vous y trouverez le témoignage de mes profondes affections

A mes ami(e)s : Hanane, Dounia, Zineb, Lamia, Meryem, Ismail, Ayoub Mohsine, Youness

Merci pour tous les moments qu'on a partagés, et pour tous les souvenirs. J'implore DIEU qu'il vous apporte la réussite, la santé et la réalisation de tous vos rêves.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et mon grand respect



Abréviations

Abréviations

ABPA	: Aspergillose broncho pulmonaire allergique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGCC	: Acides gras à courtes chaînes
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
BACA	: Bêta 2 agonistes de courte durée d'action
BPCO	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
CFTR	: Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CSI	: Corticostéroïdes inhalés
CVF	: Capacité vitale forcée
DEP	: Débit expiratoire de pointe
DPN	: Différence de potentiel nasal transépithélial
GINA	: Global Initiative for Asthma
HMP	: Human Microbiome Project
IL	: Interleukine
IMC	: Indice de masse corporelle
INKT	: Cellules invariantes Natural Killer
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LBA	: Lavage broncho alvéolaire
Meta HIT	: Metagenomics of the Human Intestinal Tract
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OTU	: Unité taxonomique universelle

PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PD-L1	: Programmed Death Ligand 1
Th	: Lymphocyte T auxiliaire
Treg	: Lymphocyte T régulateur
TVO	: Trouble ventilatoire obstructif
VAI	: Voies aériennes inférieures
VAS	: Voies aériennes supérieures
VEMS	: Volume expiré maximal en 1 seconde



Liste des figures

Liste des figures

Figure 1 : Organisation de l'arbre bronchique	5
Figure 2 : Composition microbienne dans les différents sites corporels	9
Figure 3 : Classification taxonomique de <i>Escherichia coli</i>	11
Figure 4 : Maladies en association avec le microbiote de l'être humain	12
Figure 5 : Répartition des travaux publiés pour le terme « microbiome » selon la région écologique.....	14
Figure 6 : Résultats de la recherche pour les termes « microbiome » et « microbiome et poumon » sur la plateforme PubMed	14
Figure 7 : Evolution des données concernant le microbiome respiratoire entre les années 2000 et 2016.....	16
Figure 8 : Structure secondaire de l'ARNr 16s de <i>E. coli</i>	19
Figure 9 : Différentes étapes et applications de la métagénomique	20
Figure 10 : Facteurs déterminants la composition du microbiote pulmonaire	23
Figure 11 : Répartition des publications en fonction des différentes composantes bactériennes, virales et mycotiques du microbiome	29
Figure 12 : Comparaison des voies aériennes normales et en cas d'asthme.....	31
Figure 13 : Composition du microbiote respiratoire chez le sujet sain et chez le sujet asthmatique.....	35
Figure 14 : Dysbiose du mycobiote au cours de l'asthme et la mucoviscidose	36
Figure 15 : Relation entre l'environnement, le microbiote, l'immunité et l'asthme	38
Figure 16 : Différentes classes de la mutation CFTR et résultats sur le canal du chlorure	41
Figure 17 : Expression du gène CFTR.....	43
Figure 18 : Composition du mycobiome respiratoire chez les sujets sains, les patients atteints de l'asthme et de la mucoviscidose.....	49
Figure 19 : Populations microbiennes anaérobies du poumon sain et changements détectés dans la BPCO, la mucoviscidose, et l'asthme	51
Figure 20 : Caractéristiques du microbiote pulmonaire au cours de la mucoviscidose ...	55

Figure 21 : Facteurs influençant le microbiote d'un nourrisson	56
Figure 22 : Rôle du microbiote dans le développement de l'asthme au cours de la période périnatale	58

A decorative rectangular border with a repeating floral or scrollwork pattern surrounds the central text.

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I : Termes utilisés dans le domaine du microbiote humain	10
Tableau II : Classification taxonomique des microorganismes	10
Tableau III : Comparaison entre deux systèmes de séquençage : Roche 454 et ILLUMINA	17
Tableau IV : Avantages et limites des séquenceurs de nouvelle génération	17
Tableau V : Comparaison des phylums, genres et espèces entre les VAI et la cavité buccale	25
Tableau VI : Bactéries présentes dans le microbiome respiratoire indépendamment de l'état pulmonaire sain ou pathologique du sujet	27
Tableau VII : Recommandations de la GINA 2018 et 2019 pour les étapes 1 et 2.....	33
Tableau VIII : Classes de la mutation du gène CFTR et les anomalies protéiques	42
Tableau IX : Signes cliniques et complications de la mucoviscidose	44
Tableau X : Moyens symptomatiques du traitement de la mucoviscidose	46
Tableau XI : Corrections envisagées de certaines mutations retrouvées dans la mucoviscidose	47
Tableau XII : Principales études du microbiote pulmonaire dans des pathologies respiratoires chroniques.....	51
Tableau XIII : Mécanismes d'action des probiotiques	60

A decorative rectangular border with a repeating floral or scrollwork pattern surrounds the central text.

Table des matières

Table des matières

Introduction	1
I. Rappels anatomo-physiologiques	3
1. Anatomie des poumons	3
1.1 Configuration externe.....	3
1.2 Segmentation pulmonaire.....	4
1.3 Ramification bronchique.....	4
1.4 Vascularisation.....	5
2. Physiologie	6
II. Caractéristiques du microbiote pulmonaire	8
1. Concept du microbiote	8
2. Historique	12
3. Etude du microbiote pulmonaire	15
3.1 Techniques de prélèvement.....	15
3.2 Méthodes d'analyse du microbiote pulmonaire.....	15
4. Caractéristiques du microbiote pulmonaire	20
4.1 Dynamique des populations.....	20
4.2 Composition.....	24
III. Microbiote pulmonaire et l'asthme	30
1. Généralité sur l'asthme	30
1.1 Définition et épidémiologie.....	30
1.2 Physiopathologie.....	30
1.3 Diagnostic.....	31
1.4 Prise en charge thérapeutique.....	32
2. Rôle du microbiote pulmonaire dans l'asthme	33
2.1 Composition du microbiote pulmonaire des sujets asthmatiques.....	33

2.2	Axe intestin poumon	37
2.3	Microbiote et réponse immunitaire	38
IV.	Microbiote pulmonaire et la mucoviscidose	40
1.	Généralités	40
1.1	Définition et épidémiologie	40
1.2	Génétique et physiopathologie.....	40
1.3	Diagnostic.....	43
1.4	Traitement.....	46
2.	Microbiote pulmonaire chez les patients mucoviscidosiques	48
2.1	Composition	48
2.2	Relation entre l'âge et les changements du microbiote pulmonaire.....	52
2.3	Effet des antibiotiques sur le microbiote pulmonaire.....	53
V.	Manipulation du microbiote et implications thérapeutiques.....	56
1.	Facteurs environnementaux	56
2.	Probiotiques	59
2.1	Définition.....	59
2.2	Supplémentation de probiotiques dans l'asthme	60
2.3	Probiotiques et mucoviscidose.....	61
3.	Prébiotiques et symbiotiques	61
3.1	Définition.....	61
3.2	Application.....	62
4.	Ivicaftor et microbiote	62
VI.	Découvertes et méconnaissances sur le microbiote	63
	Conclusion	65
	Résumé.....	67
	Bibliographie et webographie	71



Introduction

Introduction

Le microbiote est défini comme un système fait de microorganismes (virus, bactéries, champignons), faisant partie d'un environnement particulier (gastro intestinal, vaginal, respiratoire et cutané), chez un hôte spécifique (homme, animal, végétal) [1,2].

Cette spécialité a attiré l'attention des chercheurs dans plusieurs domaines comme la microbiologie, la physiopathologie et l'écologie microbienne, ce qui lui a permis de devenir un champ de recherche en pleine émergence pour trouver les liaisons qui existent entre ce concept et certaines pathologies [1,2].

Pendant des années, on considérait le poumon sain comme un milieu stérile selon les techniques qui se basent sur la culture, cette dernière a limité nos connaissances sur l'existence d'un microbiote pulmonaire chez les personnes en bonne santé. Indépendamment de la culture et avec l'évolution des techniques de séquençage plus puissantes, on a pu négliger et tuer le dogme de stérilité pulmonaire, et enregistrer pleines de données sur la composition microbienne du milieu respiratoire inférieur, et plus particulièrement celle des populations bactériennes qui sont les plus analysées jusqu'à maintenant [3].

Des études récentes ont été réalisées dans le but d'explorer la composition du microbiote pulmonaire chez des personnes saines et d'autres atteintes de maladies respiratoires comme l'asthme, la mucoviscidose, et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ces études ont effectivement trouvé une corrélation entre les manifestations cliniques de la maladie et les caractéristiques de la population microbienne pulmonaire, ce qui nous amène à donner une importance à la recherche scientifique dans ce domaine [4].

Dans ce cadre une collaboration de deux projets qui sont le projet américain : Human Microbiome Project (HMP) et le projet de la commission européenne : Metagenomics Of The Human Intestinal Tract Consortium (MetaHIT) a été installée afin d'analyser un nombre important d'échantillons provenant de différents sites du corps humain, ce qui a abouti à la collection d'énormes bases de données sur les différents microbiotes humains [5].

Dans ce travail, nous allons détailler les données existantes sur le microbiote pulmonaire en termes de techniques d'analyse utilisées par les laboratoires, de composition surtout celle qui s'intéresse aux communautés bactériennes, de changements qui se passent au cours de certaines pathologies, ainsi que l'impact de la manipulation du microbiote sur la prévention et l'évolution des maladies respiratoires chroniques.

I. Rappels anatomo-physiologiques

1. Anatomie des poumons

Les poumons humains sont un organe vital qui permet la respiration. Ils sont au nombre de deux, leur poids est d'environ 1.2 kg (550 g à gauche et 650 g à droite), contiennent 6 litres d'air en temps inspiratoire, et 2.5 litres à la fin de l'expiration. Les poumons ont plusieurs fonctions, parmi lesquelles on cite principalement l'hématose, l'inhibition de la colonisation par des microorganismes pathogènes, ainsi que la production du surfactant [6,7].

L'air inhalé passe en premier par les deux cavités buccale et nasale, ensuite par le larynx et la trachée, et en fin il doit circuler dans un nombre important de bronches et de bronchioles ramifiés pour arriver à la dernière station qui est l'alvéole, où s'effectue les échanges gazeux [7].

1.1 Configuration externe

Chaque poumon à un aspect lisse et rosé à l'âge jeune, une consistance élastique, et une forme conique. Il est fait de :

- Trois faces ; une base revêtue de la plèvre diaphragmatique, une face latérale lisse comprenant les empreintes costales, et une face médiastinale qui se caractérise par la présence du hile pulmonaire. Ce dernier comporte la bronche principale, l'artère pulmonaire et les veines pulmonaires qui ont une disposition différente à gauche et à droite [6].
- L'apex : a une forme arrondie, une limite supérieure faite de l'ouverture du thorax, et en bas se trouve le sillon de la première côte [6].
- Trois bords : un bord postérieur épais, et un autre antérieur mince, ces deux séparent la face médiastinale de la face latérale. Par ailleurs le troisième bord inférieur est circonscrit de la face diaphragmatique [6].

1.2 Segmentation pulmonaire

La division pulmonaire comprend trois éléments ; les scissures qui subdivisent chaque poumon en lobes, ces derniers se répartissent en plusieurs segments dont chacun a une artère et une bronche propre à lui, contrairement à la vascularisation veineuse où on trouve qu'une veine participe au drainage de deux segments.

Il existe deux types de scissures :

- La scissure oblique ; elle est présente sur les deux poumons, et sépare à droite le lobe inférieur des deux lobes moyen et supérieur, et à gauche le lobe supérieur du lobe inférieur
- La scissure horizontale ; absente au niveau du poumon gauche, son départ se fait à partir de la scissure oblique. Elle divise le poumon droit en lobe supérieur et lobe moyen [6].

Par ailleurs chaque lobe est fait de segments, or le poumon droit comprend un lobe supérieur où on trouve les segments antérieur, postérieur et apical, un lobe moyen constitué d'un segment latéral et un autre médial, ainsi qu'un lobe inférieur subdivisé en segments basaux (antérieur, postérieur, médial et latéral), et un segment supérieur.

Ainsi, le poumon gauche comporte un lobe supérieur avec des segments antérieur, linguaires supérieur et inférieur, et un segment apico-postérieur, en plus d'un lobe inférieur ayant la même segmentation que son analogue du poumon droit [6].

1.3 Ramification bronchique

La division bronchique se fait essentiellement par une voie dichotomique jusqu'aux alvéoles. La trachée est l'unité d'entrée qui assure l'accès au tractus pulmonaire, elle est bien exposée à l'environnement et se continue par les bronches. Les voies aériennes se ramifient pour atteindre un nombre de 23 générations, en plus les alvéoles commencent à naître dans la paroi bronchique à partir de la 17^e génération. Par ailleurs, il existe 300 millions d'unités alvéolaires qui garantissent une surface d'échange importante, allant jusqu'à 90 m² [7,8].

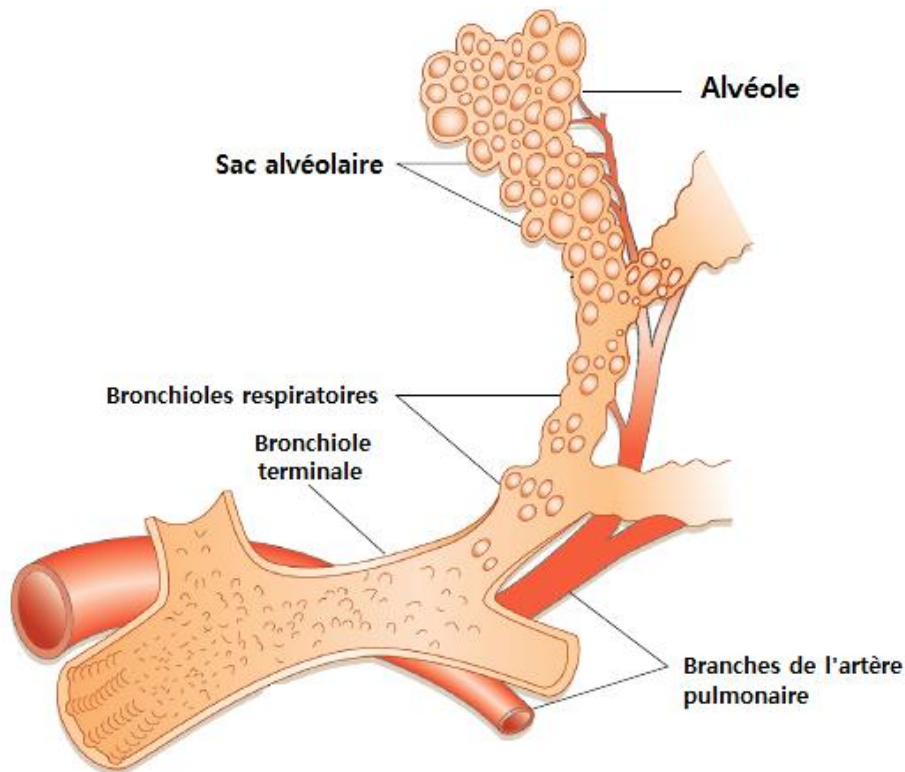


Figure 1 : Organisation de l'arbre bronchique [9]

Il existe deux types de cellules épithéliales présentes à la surface des alvéoles, le type I qui est le plus dominant et regroupe des cellules de forme aplatie et fine, et des cellules cubiques de type II moins présentes à la surface alvéolaire. Ces dernières assurent la synthèse du surfactant, et la régénérescence des cellules de type I [9].

1.4 Vascularisation

La petite circulation présente une pression basse, et permet d'assurer les échanges de gaz grâce aux artères pulmonaires. Ces dernières naissent du cône artériel situé au niveau du ventricule droit suite à la bifurcation du tronc pulmonaire en deux artères droite et gauche, qui vont posséder au niveau pulmonaire un rythme de ramification identique à celui des voies aériennes, ainsi qu'un autre système de ramification occupant un rôle nutritif des unités alvéolaires péri bronchiolaires [9].

Avec un diamètre de 30 mm, le tronc pulmonaire donne une artère qui se dirige vers le poumon droit, elle a un diamètre de 22 mm et plus volumineuse que l'artère pulmonaire gauche qui ne

dépasse pas 18 mm de diamètre. Leurs artères collatérales sont satellites des voies bronchiques et représentent une variabilité au niveau du nombre et du topographie des branches. L'ensemble de ces artères correspond à la circulation pulmonaire afférente [6].

Par ailleurs la composante veineuse a comme fonction le transport du sang riche en O₂ provenant des poumons vers le cœur par l'implication de 4 veines pulmonaires soit une paire pour chaque poumon. Ces veines ont une longueur de 15 mm, leur origine est constituée par la confluence de réseaux capillaires sous pleural, péri bronchiolique ainsi que du réseau péri alvéolaire. Elles traversent le péricarde et prennent un trajet horizontal, pour s'aboucher à la face postérieure de l'atrium gauche [6].

Le système lymphatique est fait par deux parties : l'une pleurale, et l'autre plus profonde là où il suit les vaisseaux et les voies bronchiques. Il existe pour chaque poumon 3 territoires de drainage lymphatique : supérieur, moyen et inférieur, et dont la majorité (poumon droit et poumon gauche dans sa moitié inférieure) est drainée par les nœuds trachéo-bronchiques [6].

L'innervation des poumons est assurée par le plexus pulmonaire qui comporte des rameaux issus du nerf vague pour le côté parasympathique, et des fibres sympathiques en provenance des ganglions thoraciques [6].

2. Physiologie

Le processus de la respiration n'est pas limité à l'inspiration et l'expiration, il englobe également deux opérations importantes pour le métabolisme des cellules, à savoir les respirations externe et interne ou cellulaire. Cette dernière consiste à produire de l'énergie par l'utilisation d'O₂ et des nutriments. Par ailleurs, la forme externe désigne l'ensemble des échanges du gaz carbonique et d'O₂ entre la cellule et le milieu atmosphérique. Dans ce cadre le système respiratoire participe essentiellement à la ventilation, et assure les échanges gazeux entre le sang des capillaires et les alvéoles [10].

En plus des échanges gazeux, l'appareil respiratoire a d'autres missions :

- Il assure les fonctions de déglutition, de parole, et l'exécution d'autres sons

- Conditionnement de l'air par la garantie d'une humidification qui va faciliter les échanges
- Il joue le rôle d'une pompe permettant le retour veineux
- Il rentre dans le cadre des équilibres acido-basiques
- Ainsi, les voies aériennes représentent une barrière contre les agents pathogènes et toxiques, elles utilisent plusieurs mécanismes parmi lesquels : la clairance muco ciliaire, et des facteurs mécaniques comme la toux [10].

L'arbre respiratoire se caractérise par la présence d'un film de bio polymères et d'eau sous la forme de mucus, ayant pour but l'empêchement des conséquences délétères des microorganismes et des polluants. Ainsi, la toux est un autre processus physiologique de défense qui assure des débits d'air assez suffisants pour l'épuration des bronches.

Ces deux mécanismes connaissent des altérations au cours des affections respiratoires par l'élévation de la synthèse du mucus, et la diminution de l'efficacité de la toux, ce qui augmente le risque de l'exposition aux atteintes infectieuses [11]

II. Caractéristiques du microbiote pulmonaire

1. Concept du microbiote

Le terme « microbiote », connu anciennement sous le nom de microflore a été associé à la découverte et l'analyse des microorganismes existantes dans le tractus intestinal normal [12].

Le corps de l'être humain comprend un nombre très important de microorganismes dans ses zones exposées à l'environnement, ça peut aller jusqu'à 10^4 unités microbiennes, qui se répartissent en 400 à 1000 espèces variables. La grande partie du microbiote humain se localise dans le milieu intestinal, surtout dans le cadre colique [12].

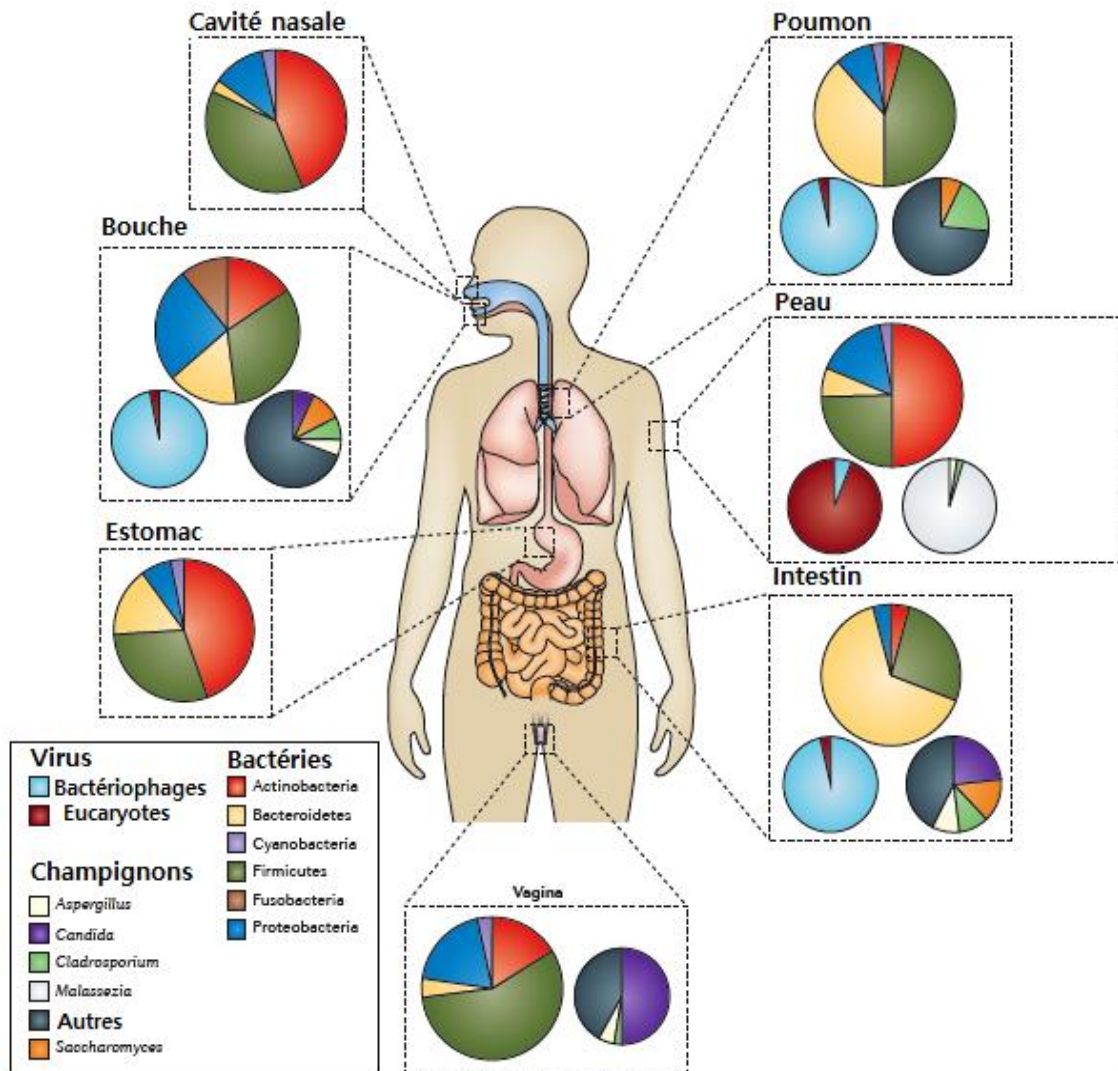


Figure 2 : Composition microbienne dans les différents sites corporels [13]

Le microbiote et le microbiome sont deux termes qui s'utilisent de manière interchangeable, mais qui ont des définitions différentes. Le premier désigne les microorganismes qui résident dans un milieu exposé à l'extérieur tel que l'intestin qui a bénéficié d'un nombre assez important de recherches, la cavité buccale, le vagin, la peau et le poumon. La relation entre le microbiote et son hôte est appelée symbiose [14].

Par ailleurs, le microbiome a surtout une définition génétique, il regroupe les génomes des différents microorganismes présents dans un environnement particulier. Selon la définition donnée par Whipps et ses collaborateurs en **1988**, il peut s'expliquer par un théâtre d'activité des cellules virales, bactériennes et fongiques [15].

Tableau I : Termes utilisés dans le domaine du microbiote humain [16,17]

Microbiote	L'ensemble de microorganismes existants dans une zone particulière du corps
Microbiome	Les génomes d'un microbiote donné, et son interaction avec l'environnement
Acide ribonucléique ribosomique 16s (ARN 16s)	L'ARN de la petite sous unité du ribosome présents chez toutes les espèces bactériennes. Le gène qui code pour cet ARN est utilisé pour identifier les caractères phylogénétiques
Métagénome	Les informations génétiques d'un microbiote, prises par séquençage haut débit
Unité taxonomique opérationnelle (OTU)	Un groupe d'espèces qui partage une séquence d'ADN similaire
Dysbiose	Déséquilibre dans la composition du microbiote causé par la modification des conditions du milieu
Richesse d'un microbiote	La quantité des espèces variables existantes dans un microbiote

Les phylas les plus retrouvés dans le microbiote bactérien des zones corporelles sont principalement représentés par : les bacteroidetes, les firmicutes et les actinobactéries [18].

Tableau II : Classification taxonomique des microorganismes [18]

Domaine	Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèce
Bactérie	Firmicute	<i>Bacili</i>	<i>Lactobacillale</i>	<i>lactobacilleaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>

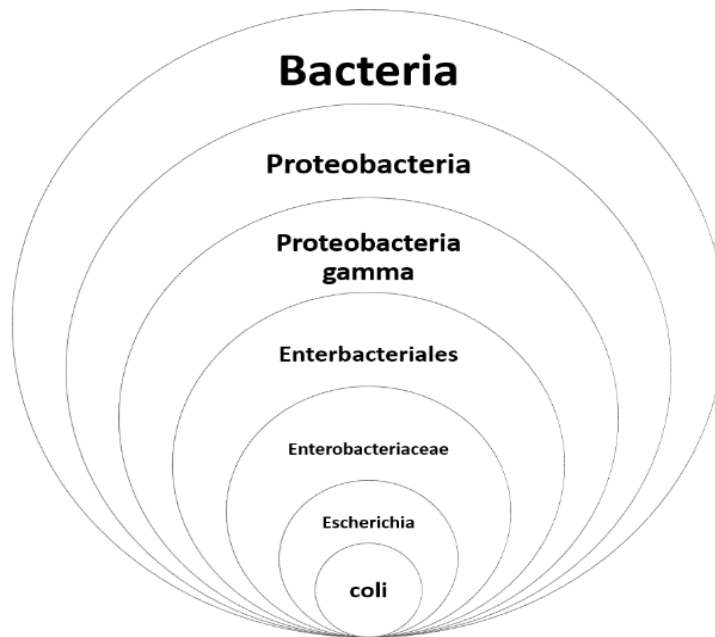


Figure 3 : Classification taxonomique de *Escherichia coli* [19]

Le rôle du microbiote dans le développement de certaines maladies inflammatoires chroniques est actuellement en voie de recherche et de confirmation pour plusieurs pathologies, comme ce qu'on a comme question par rapport aux liens existants entre le microbiote intestinal et certaines affections parmi lesquelles la maladie de Crohn, ainsi que le microbiote cutané avec la dermatite atopique et le psoriasis.

Dernièrement, les maladies chroniques intéressant le tractus respiratoire ont eu leur place dans le domaine du microbiote, des modifications du microbiote pulmonaire ont été détectées chez les sujets atteints de pathologies comme l'asthme, la mucoviscidose et la BPCO. Par ailleurs, la présence d'une dysbiose microbienne est caractéristique de ces maladies, malgré que son rôle comme cause ou conséquence de l'affection est encore mal connu [13].

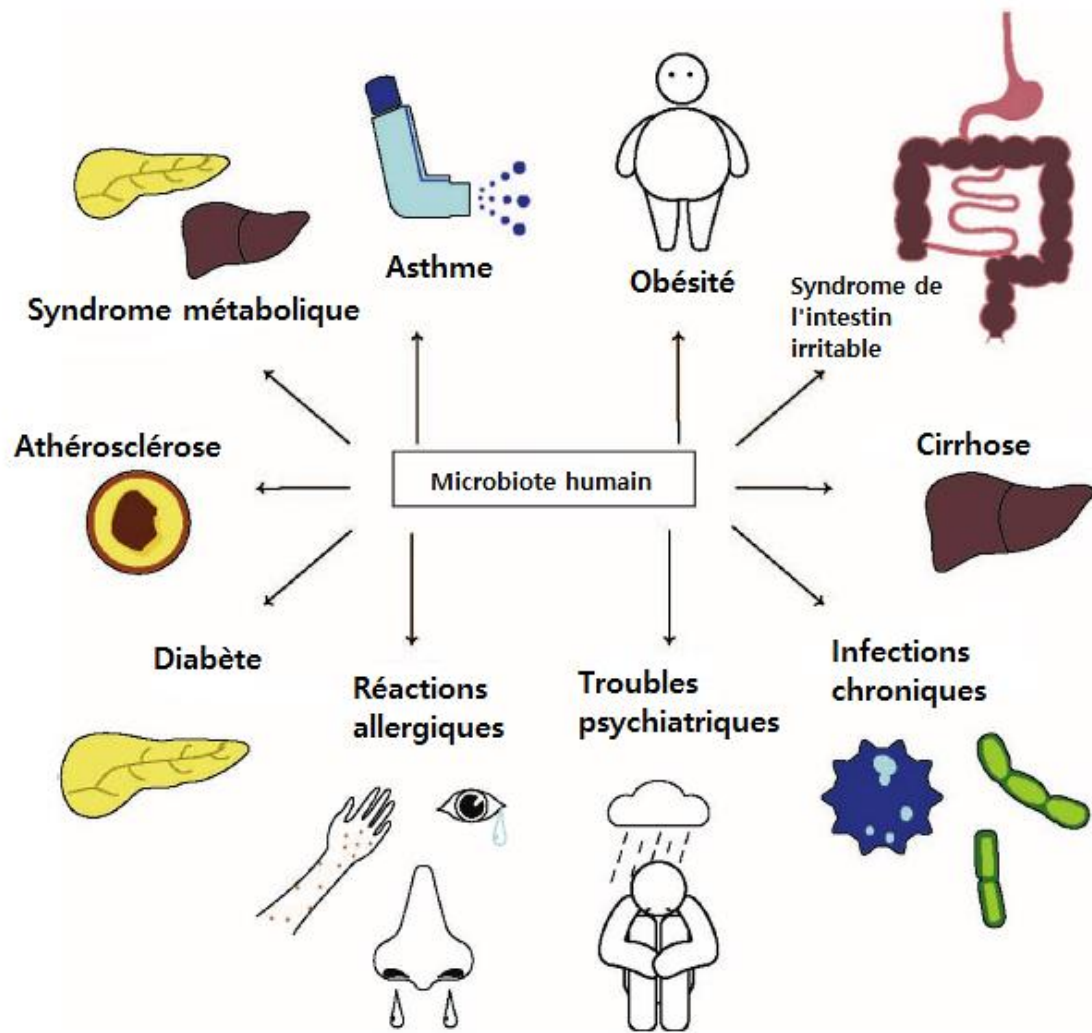


Figure 4 : Maladies en association avec le microbiote de l'être humain [20]

2. Historique

Grâce à la remarque de Louis Pasteur qui a posé l'hypothèse qui dit que l'être vivant ne peut pas vivre sans germes, on a pu avoir la naissance des expériences sur les animaux pour pouvoir analyser et confirmer cette hypothèse [21].

Les difficultés technologiques des méthodes dépendantes de la culture ont limité nos connaissances sur les microorganismes qui colonisent le corps humain pendant des décennies. Avec ce type de techniques, en prenant un échantillon fécal d'un homme adulte, uniquement

24% du microbiote ont été analysé, ce pourcentage est plus élevé et peut atteindre 61% dans le lavage broncho alvéolaire (LBA) des sujets sains [5,8].

La révolution des techniques indépendantes de la culture, notamment le séquençage à haut débit, a permis aux chercheurs de bien étudier les différentes caractéristiques du microbiote. Les deux projets qui sont présentés par le programme américain du microbiome humain HMP lancé par Turnbaugh et son groupe en **2007**, et le projet européen Meta Hit ont été associés pour l'étude d'un nombre important de prélèvements, afin d'enregistrer des données de base sur la matière génétique du microbiote de plusieurs zones du corps humain dans des états pathologiques et d'autres sains [5].

Grâce à ces analyses, on a pu avoir une connaissance sur le nombre de bactéries existantes au sein de l'organisme humain qui est estimé à $3.8 \cdot 10^{13}$ cellules bactériennes, dépassant le nombre de cellules humaines par $0.8 \cdot 10^{13}$. Ce chiffre de bactéries commensales a fait ressortir l'intérêt d'étudier les gènes de ces communautés pour savoir leur impact sur la santé ainsi que leur rôle dans l'évolution pathologique [5].

Ces programmes se sont initialement concentrés sur l'étude du tractus intestinal, cutané et urogénital et bannir les voies respiratoires inférieures, vu que ces dernières étaient connues comme stériles. En **2010**, ils ont commencé à s'intéresser au microbiote pulmonaire et supprimer le dogme de stérilité en se basant sur les techniques de séquençage [22].

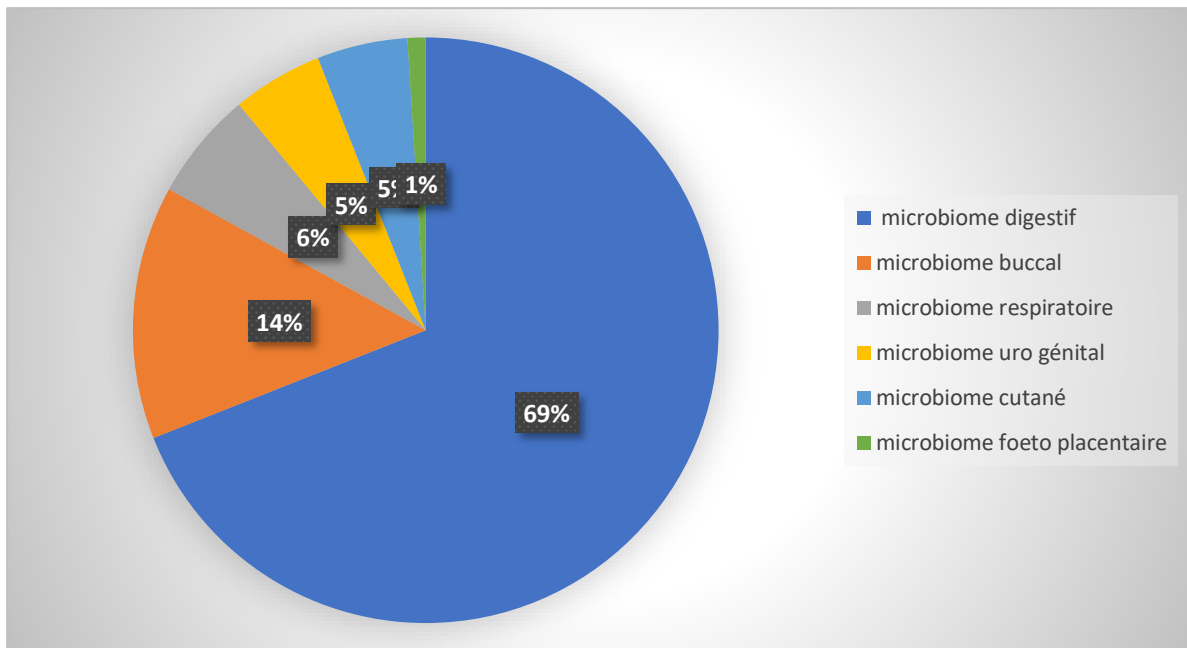


Figure 5 : Répartition des travaux publiés pour le terme « microbiome » selon la région écologique [23]

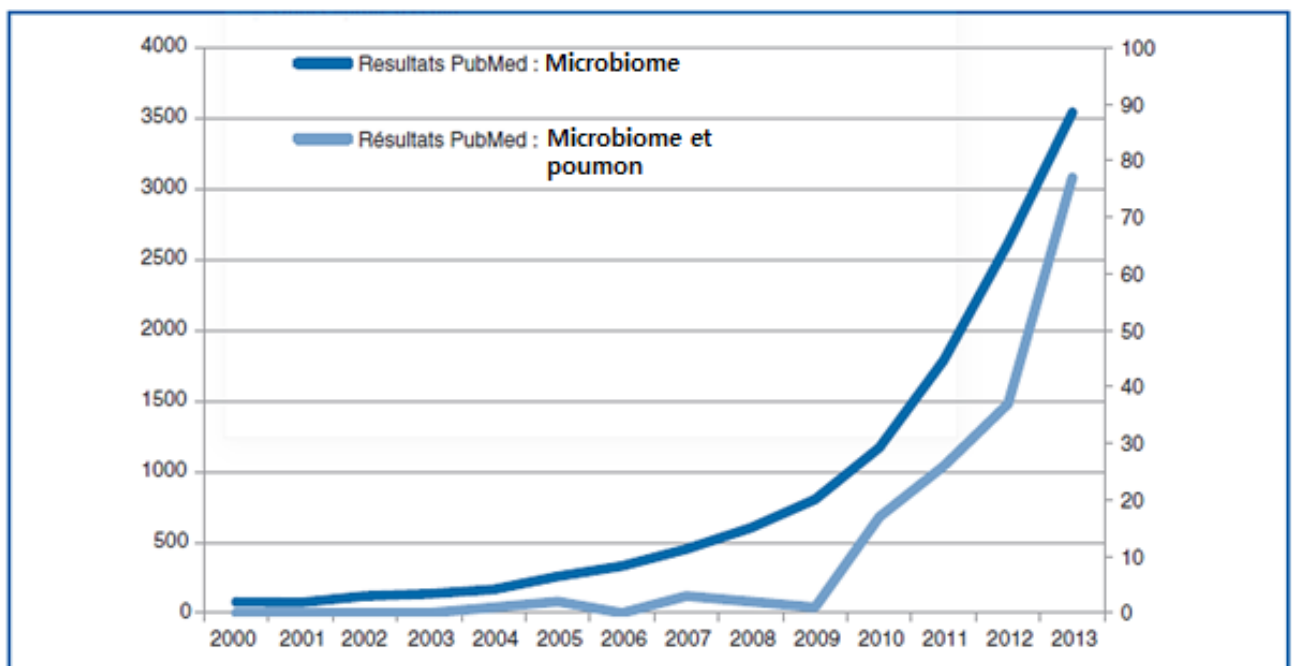


Figure 6 : Résultats de la recherche pour les termes « microbiome » et « microbiome et poumon » sur la plateforme PubMed [24]

3. Etude du microbiote pulmonaire

Pendant des décennies, les microorganismes ont été adhérents aux infections chroniques ou aiguës, mais la découverte des espèces commensales a changé notre vue scientifique des cellules microbiennes. Actuellement l'étude du microbiote est vivement enrichie grâce à l'analyse moléculaire indépendante de la culture, ça lui a donné une bonne intégration dans le domaine médical et pharmacologique, où on a connu un nombre assez important de recherches pour mieux comprendre la fonction du microbiote et son rôle dans le développement et la progression de certaines maladies [20].

3.1 Techniques de prélèvement

L'échantillonnage est une étape très importante pour l'exploration du microbiote pulmonaire, elle a connu l'utilisation de méthodes variables, invasives ou non, avec ou sans bronchoscopie, ce qui a abouti à obtenir des résultats différents d'une technique à l'autre [5].

Les méthodes non invasives comme les crachats induits permettent d'avoir un nombre important de prélèvements, tout en préservant le soulagement des patients, par ailleurs ce type présente un grand risque de contamination par les voies aériennes supérieures (VAS) et par conséquence de fausser les résultats obtenus [5].

Par ailleurs, la bronchoscopie est un outil qui a prouvé son utilité pour éviter la contamination par le microbiote oropharyngé, il est principalement utilisé pour les prélèvements du LBA, ce dernier est obtenu par l'introduction d'une bronchoscope souple chez un patient sous anesthésie générale ou locale [25].

Les autres techniques sont représentées par : le prélèvement distal protégé, l'échantillonnage pharyngé par écouvillonnage, l'examen cytbactériologique des crachats, l'aspiration bronchique, et la biopsie pulmonaire par un geste chirurgicale [26].

3.2 Méthodes d'analyse du microbiote pulmonaire

Le séquençage haut débit est la pierre angulaire de l'analyse du microbiote pulmonaire, il a permis aux scientifiques d'avoir une étude plus détaillée des populations microbiennes

résidentes dans les différents sites corporels, afin de créer une bonne source de bases de données pour mieux avancer dans ce domaine [27].

Il s'agit d'une technique moléculaire, qui a eu naissance en **2000**, et représenté initialement par les séquenceurs de première génération. L'évolution a été marquée par l'apparition du séquençage de deuxième génération qui a permis d'augmenter le nombre de séquences, et de diminuer le coût de ces opérations, par conséquent ces séquenceurs de nouvelle génération sont de plus en plus utilisés par les laboratoires de recherche [28].

Cette méthodologie moléculaire a éliminé les difficultés et les limites que la culture ait représentées pendant des années, un nombre important de bactéries non cultivables a été détectées, ainsi que les autres populations virales et fongiques [24].

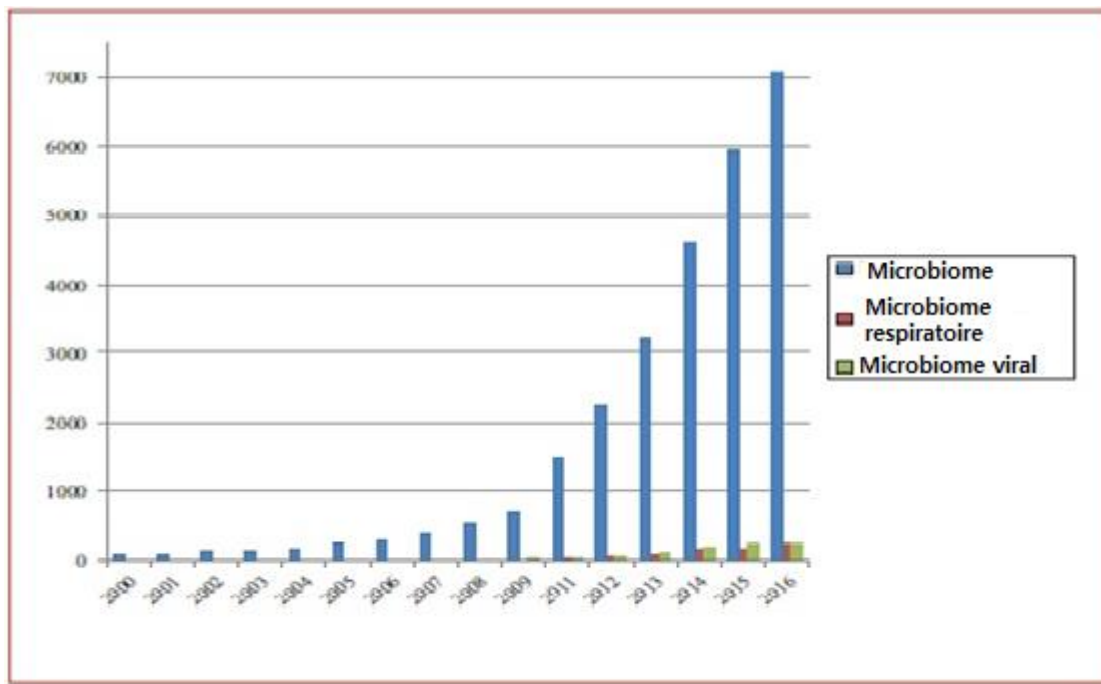


Figure 7 : Evolution des données concernant le microbiome respiratoire entre les années 2000 et 2016 [23]

Les plateformes qu'on trouve actuellement sont plus puissantes et donnent un nombre énorme de séquences, n cite par exemple le roche 454, le système SOLID, ainsi que la plateforme

ILLUMINA qui est la plus utilisée, et avec laquelle les séquences obtenues par opération peuvent atteindre 6.10^9 [24,29].

Tableau III : Comparaison entre deux systèmes de séquençage : Roche 454 et ILLUMINA [30]

	Roche 454	ILLUMINA
Technique d'amplification	PCR en émulsion	PCR en pont
Séquençage	Pyro-séquençage	Synthèse
Durée de séquence/run	10 heures	26 heures
Capacité (Mégabases)	50	1500
Taille moyenne de l'amplicon (paires de bases)	400	150
Coût (Euro/run)	800	550

Tableau IV : Avantages et limites des séquenceurs de nouvelle génération [30]

Bénéfices	Limites
<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité analytique très importante • Techniques adaptées à tous les types de prélèvements • Séquençage de tout le génome existant dans un échantillon • Durée d'analyse réduite 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'une expertise pour l'interprétation des données • Performance variable entre les plateformes • Importance d'avoir des institutions pour le stockage de données

En se basant sur la méthode sus décrite, deux techniques initiales sont utilisées, la première est l'amplification de l'ARNr 16s qui rentre dans le cadre des études métagénomiques ciblées parce qu'elle s'intéresse à une région précise du génome bactérien, et par conséquent elle exclut les communautés virales et fongiques. La deuxième est le « Shotgun sequencing » qui assure un

séquençage complet de tout l'acide désoxyribonucléique (ADN) présent dans un prélèvement, y compris celui des virus et des champignons [26].

3.2.1 Métagénomique ciblée

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) de l'ARNr 16s est une opération enzymatique qui a comme but l'amplification du gène qui code pour l'ARNr 16s (31). Ce gène est existant chez toutes les bactéries, caractérisé d'avoir une longueur de 1.5 kilobases, et 19 régions dont 10 sont fixes, et 9 variables permettant la distinction entre les différentes espèces bactériennes [23,32].

Suite à cette première étape, on obtient un produit d'amplification qui passe à une autre phase de séquençage, les séquences résultantes seront comparées aux bases de référence existantes dans les banques de données. On dit qu'une espèce est homologue à une séquence présentée par la banque s'il y a une similitude supérieure ou égale à 99%, pour faire une comparaison au dépend du genre l'homologie doit être supérieure ou égale à 97% (32). Ce pourcentage d'homologie permet d'assembler les séquences en ce qu'on appelle OTU [33].

Cette technique présente quelques limites, elle n'est pas toujours performante dans le cas de certaines espèces bactériennes où on aura besoin d'amplifier et séquencer des gènes plus spécifiques. De plus c'est une méthode qui n'est pas informative pour étudier les autres microorganismes à savoir les virus, les phages, et les champignons, cette dernière population a comme matière génique l'ARN ribosomique 18s [26].

3.2.2 Métagénomique plein génome

C'est une technique récente présentée essentiellement par le « shotgun sequencing », elle vient pour remplir les lacunes que la PCR de l'ARNr 16s ait laissé, elle est plus complexe mais reste performante en ce qui concerne l'analyse des populations non bactériennes [26].

Elle repose sur l'extraction et le séquençage de la totalité de l'ADN contenu dans un prélèvement au contraire des méthodes de la métagénomique ciblée, ce qui va nous amener à étudier l'ensemble des communautés existantes. Elle est également informative sur la fonction génique, ce qui va donner aux chercheurs l'opportunité de bien comprendre le comportement et la dynamique des différentes populations microbiennes à l'états sain et pathologique [26,34]

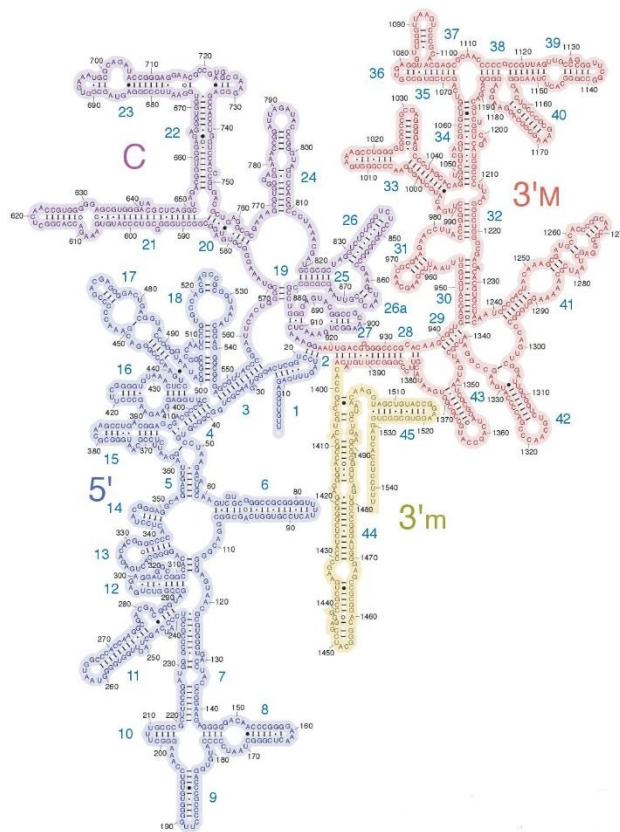


Figure 8 : Structure secondaire de l'ARNr 16s de *E. coli* [35]

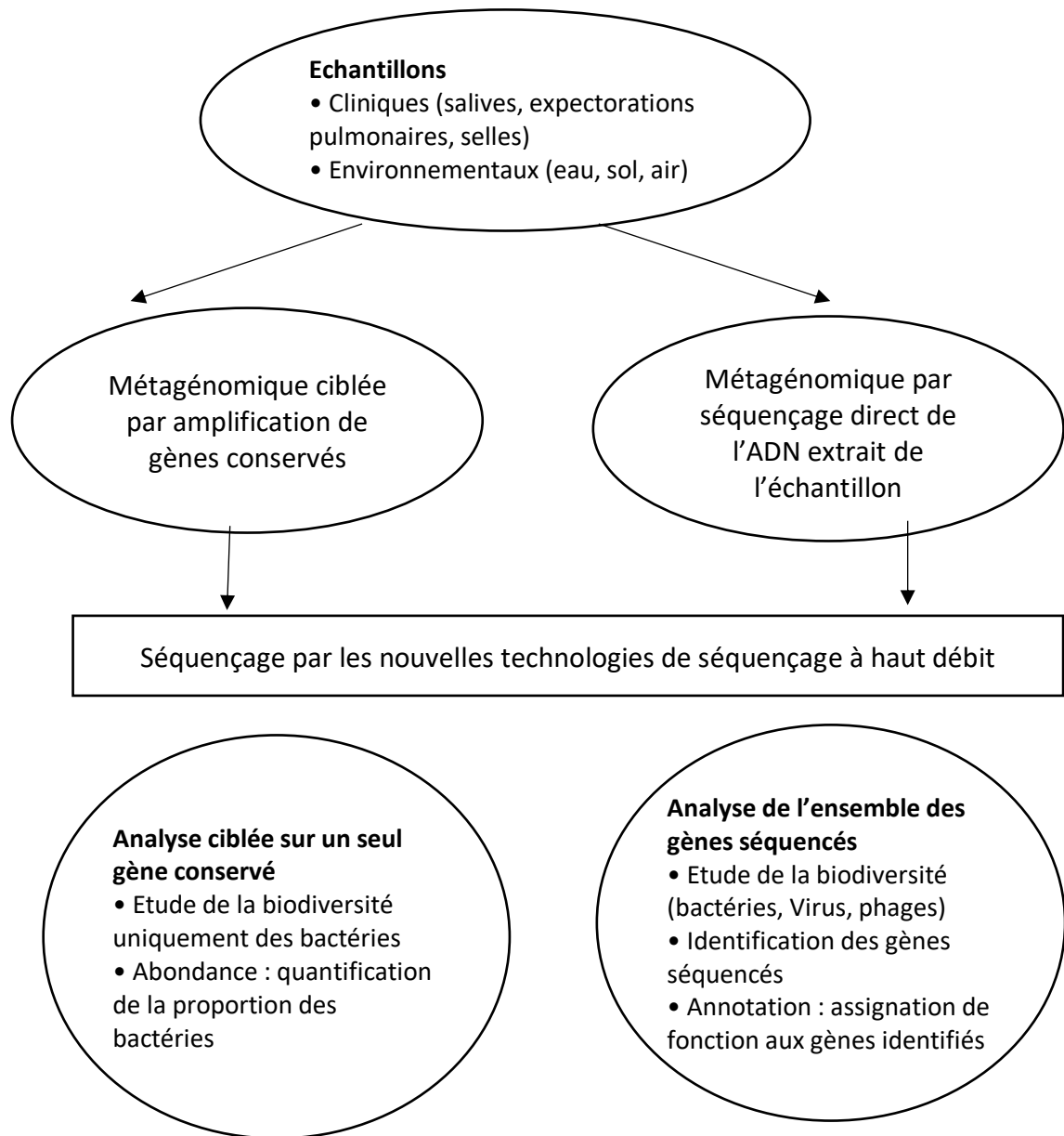


Figure 9 : Différentes étapes et applications de la métagénomique [34]

4. Caractéristiques du microbiote pulmonaire

4.1 Dynamique des populations

Le tractus pulmonaire est un milieu exposé au microbiote pharyngé. Ce site a une surface de 75 m², une production de mucus d'environ 100 Ml par jour, et qui est moins importante par rapport

à celle des intestins. Il est également caractérisé par une proportion faible en nutriments. En plus de ces deux facteurs, le pH du milieu, la température, la concentration en oxygène et les caractéristiques des cellules épithéliales jouent un rôle dans la composition microbienne des poumons [33,36]. On note que ces éléments sont moins influençant par rapport à deux phénomènes à savoir l'immigration et l'élimination qui contrôlent en grande partie la dynamique des communautés du poumon normal [36].

A l'état sain, le microbiote pulmonaire est essentiellement formé grâce à la balance de trois facteurs : on cite en premier le phénomène de l'immigration, l'élimination des microorganismes, et en fin la reproduction microbienne qui est principalement influencée par les conditions locales des voies aériennes inférieures (VAI). Par conséquent ces phénomènes doivent être conservés pour éviter toute altération de la composition du microbiote pulmonaire [37].

En commençant par le premier déterminant, l'immigration peut être due à l'exposition aux microbes de l'air atmosphérique, malgré que ce processus ait encore besoin d'études pour confirmer son application dans la formation du microbiote pulmonaire [38].

Par ailleurs, la micro aspiration représente le principal mécanisme qui assure la migration des microorganismes du tractus oro-pharyngé vers les poumons. Depuis **1920**, on a démontré que c'est un processus qui existe même chez les personnes saines [33].

L'élimination des microbes chez les individus en bonne santé repose sur un groupe de mécanismes différents, on cite parmi lesquels :

- Le système mucociliaire qui permet la propulsion régulière des microorganismes
- La toux : elle favorise l'expectoration des microbes ou leur passage dans le pharynx. A noter que ce mécanisme est présent même s'il n'y a pas d'infection
- Enfin, le système immunitaire assure par ses deux barrières innée et adaptative la sélection des agents à éliminer

Le taux de reproduction des communautés, influencé par les conditions locales suscitées n'a pas un grand impact sur la dynamique de l'écosystème pulmonaire, cette dernière est essentiellement basée sur l'existence d'un équilibre entre l'immigration et l'élimination [33].

Au cours des maladies pulmonaires, on assiste à différents changements de la dynamique par la modification des mécanismes sus cités. Par exemple les maladies respiratoires qui se manifestent par une toux aiguë ou chronique, vont aboutir à l'élévation du taux des microorganismes éliminés. La dilatation des bronches et la bronchite chronique sont des pathologies qui attaquent la fonction mucociliaire, par conséquence le processus de l'élimination s'altère [33].

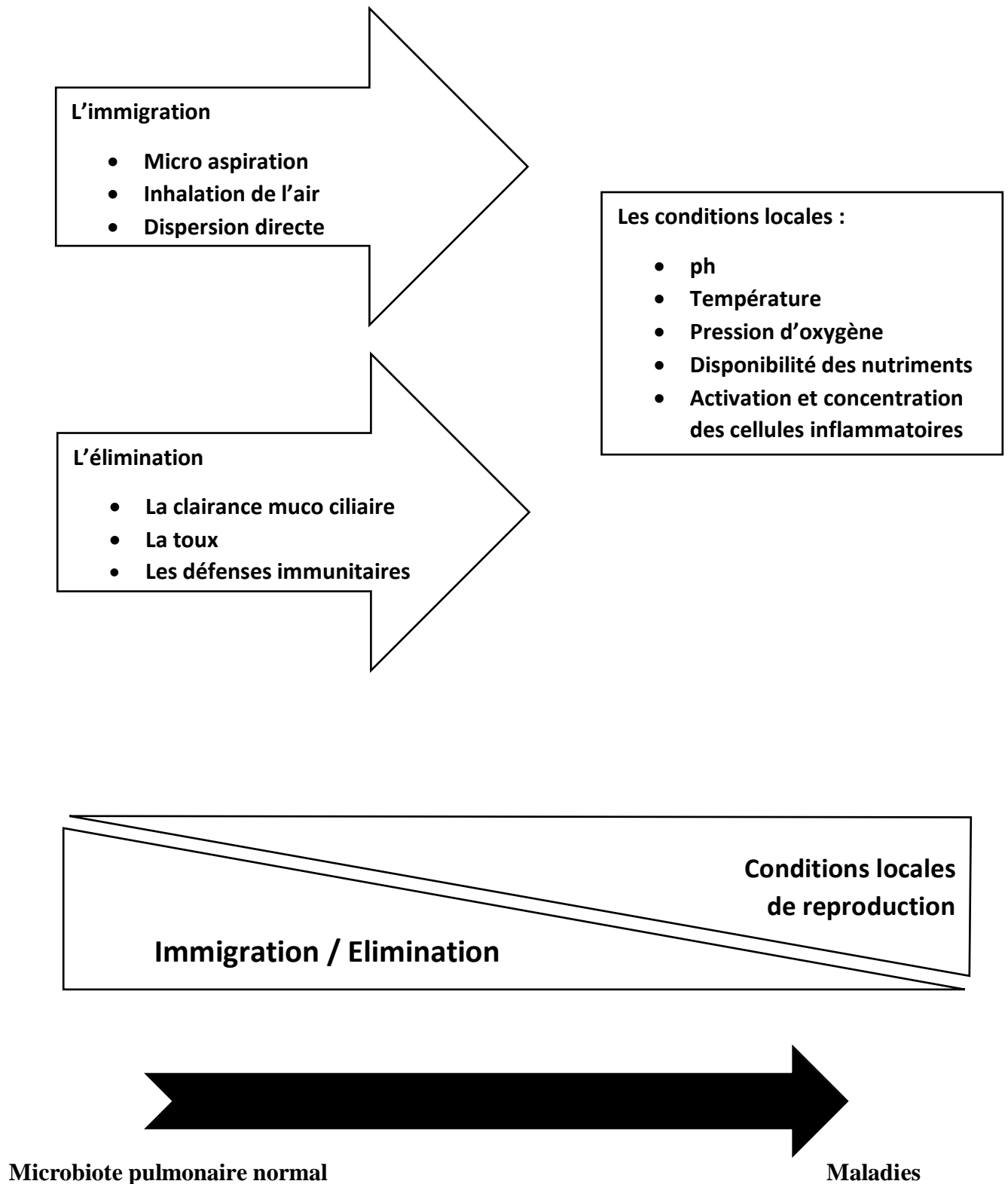


Figure 10 : Facteurs déterminants la composition du microbiote pulmonaire [33]

4.2 Composition

4.2.1 Microbiote bactérien

La révolution des techniques de séquençage a ouvert la porte de la découverte et l'étude des communautés microbiennes existantes dans les poumons sains, qui étaient pour des années considérés comme stériles [3].

Grâce à ces séquenceurs, beaucoup des études ont été réalisées afin de trouver la source du microbiote des VAI. Il a été démontré que le microbiote pulmonaire a une composition très proche de celle présente dans le tractus oro-pharyngé, cette analyse a été bien confirmée par l'utilisation de la bronchoscopie pour l'échantillonnage. Par contre, le microbiote nasal est différent, il ressemble le plus aux communautés de la peau. Dans ce cadre, on note que toutes les zones exposées à l'extérieure partagent les mêmes taxons de phylums, la différence va essentiellement toucher l'abondance de ces phylums, ainsi que la composition en espèces et en genre [13]

Tableau V : Comparaison des phylums, genres et espèces entre les VAI et la cavité buccale [39]

Phylum	Cavité buccale	VAI
Bacteroidetes	Bacteroidetes <i>Prevotellaceae</i> <i>Prevotella, Capnocytophaga</i>	Bacteroidetes <i>Prevotellaceae</i> <i>Prevotella,</i> <i>Porphyromonas</i>
Firmicutes	Firmicutes <i>Streptococcaceae</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonellaceae</i> <i>Veillonella</i> <i>Acidaminococcaceae</i> <i>Lachnospiraceae</i>	Firmicutes <i>Streptococcaceae</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonellaceae</i> <i>Veillonella</i>
Protéobacteria	Proteobacteria <i>Neisseriaceae</i> <i>Neisseria</i> <i>Pasteurellaceae</i> <i>Campylobacteraceae</i> <i>Xanthomonadaceae</i>	Proteobacteria <i>Neisseria</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Haemophilus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>
Actinobacteria	<i>Rothia, Corynebacterium</i>	Minoritaire
Fusobacteria	Fusobacteria Minoritaire	Minoritaire <i>Fusobacterium</i>

Concernant le microbiome pulmonaire, le nombre de cellules bactériennes varie selon la technique d'échantillonnage utilisée, il se situe entre 4.5 et 8.25 logarithmes de copies par MI dans le LBA, alors que la biopsie pulmonaire donne un chiffre de 10 à 1000 bactéries pour chaque 1000 cellules somatiques [13].

A l'état pulmonaire normal, les firmicutes et les bacteroidetes sont les phylums les plus représentés, suivis des actinobactéries, protéobactéries et fusobactéries qui sont moins abondants. Pour les genres les plus répandus on cite : *Streptococcus*, *Prevotella* ainsi que *Veillonella*. En plus de ces taxons, des études ont montré la présence de *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Porphyromonas*, et *Actinomyces* dans le microbiome pulmonaire des sujets sains [5,13].

Par ailleurs, *Tropheryma whipplei* est la bactérie responsable de la maladie de Whipple, elle a été détectée dans les poumons des sujets en bonne santé, et ne représente que 1% de la population bactérienne du microbiote pulmonaire. Dans une cohorte, des prélèvements du LBA et du contenu gastrique par aspiration sont étudiés par un séquençage spécifique. Ce travail a démontré la présence de *T. whipplei* dans le LBA de 5% des personnes saines, en parallèle ces sujets de résultats positifs avaient une susceptibilité élevée d'avoir le *T. whipplei* dans le liquide gastrique [3,4,33].

Tableau VI : Bactéries présentes dans le microbiome respiratoire indépendamment de l'état pulmonaire sain ou pathologique du sujet [23]

Localisation anatomique	Tractus respiratoire supérieur			Tractus respiratoire inférieur	
	Cavité buccale	Nasopharynx	Oropharynx	Trachée	Poumon
Mode d'échantillonnage	Ecouvillonnage nez-gorge	Aspiration nasopharyngée		Aspiration trachéo-bronchique	Lavage broncho-alvéolaire
Bactéries généralement retrouvées	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Haemophilus</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Propionibacterium</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Moraxella</i>	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Haemophilus</i> <i>Fusobacterium</i>	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Cloacibacterium</i> <i>Helicobacter</i>	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Fusobacterium</i>

4.2.2 Membres négligés : mycobiome et virome

Bien que la population bactérienne ait eu une grande place dans les études faites sur le microbiome pulmonaire, les articles et les recherches effectués au profit des deux autres composantes virale et fongique sont encore en voie d'évolution. Le mycobiote désigne l'ensemble des populations fongiques existantes dans un milieu, par ailleurs le mycobiome représente la matière génétique du mycobiote [40].

Le mycobiome est présent sous forme de 75 genres, son nombre est moins important par rapport aux bactéries mais sa variabilité est plus marquée dans le temps. Il est influencé en grande partie par l'exposition à l'environnement et le régime alimentaire, il a un grand impact sur le système immunitaire, et peut détériorer les communautés bactériennes [13]. Leur analyse est faite grâce aux techniques de la PCR de l'ARNr 18s ou 28s, ou par le séquençage plein génome. Ils ont permis la mise en évidence des champignons présentes dans le microbiote pulmonaire et qui sont des éléments habituellement présents dans l'environnement [26].

Selon le travail de plusieurs scientifiques, comme Charlson et al, Marsland et Gollwitzer, Van Woerden et son groupe, ainsi que Underhill et Iliev, on a déterminé les champignons les plus répandues dans le mycobiome pulmonaire des personnes saines, et qui sont représentées par les *Aspergillus*. Pour les genres prédominants, on cite : *Cladosporium*, *Penicillium*, *Davidiellaceae*, et *Eurotium*. Par ailleurs, *Eremothecium sincaudum* et *Cladosporium cladosporioides* sont les espèces fongiques les plus abondantes [40].

Il y a plusieurs arguments qui laissent penser que le mycobiome a une importance dans certaines pathologies telles que l'asthme, la mucoviscidose et la BPCO :

- Le système respiratoire de l'être humain est exposé de manière continue aux spores existantes dans l'environnement, ces spores sont marquées par leur petite taille. L'air respiré par un adulte est de 15 m², pour ce volume on y trouve de 10² à 10⁵ spores.
- Les données épidémiologiques de la mucoviscidose montrent une prévalence élevée de la survenue de l'aspergillose broncho pulmonaire allergique (ABPA), par ailleurs on a démontré que les taxons les plus fréquemment trouvés dans le mycobiome pulmonaire sont les *aspergillus*.
- La grande prise d'antibiothérapie ou de traitement immunosuppresseur est associée à l'apparition des infections fongiques de gravité différente selon la progression de la maladie et l'états du patient
- Des résistances aux antibiotiques peuvent apparaître suite aux interactions bactérienne et fongique [41].

La composante virale ou virome est l'ensemble des virus présentés chez l'être humain, c'est la partie la plus difficile à étudier, ce qui explique la rareté des recherches faites jusqu'à maintenant. La limite essentielle que représente cette population est qu'elle ne possède pas des gènes conservés comme le gène codant pour l'ARN ribosomique 16s chez les bactéries. Les autres contraintes sont présentées par le nombre bas de bases de données virales, ainsi que la petite taille de la matière génique des virus rendant l'identification plus complexe [42].

Avec l'association des techniques moléculaires et d'enrichissement viral, il est devenu possible d'analyser les séquences génomiques des différents sites anatomiques, rendant ce domaine une voie de recherche très importante pour mieux comprendre la relation du virome avec les maladies chroniques et leurs exacerbations [42].

Les infections virales sont la principale cause dans les exacerbations des pathologies respiratoires chroniques comme la BPCO et l'asthme, ce qui laisse penser que le microbiote viral peut être un facteur important de la prédisposition aux exacerbations. Le virome est essentiellement composé des eucaryotes et de bactériophages, mais il a encore besoin d'études plus approfondies afin de mieux comprendre ses caractéristiques dans l'écosystème [26].

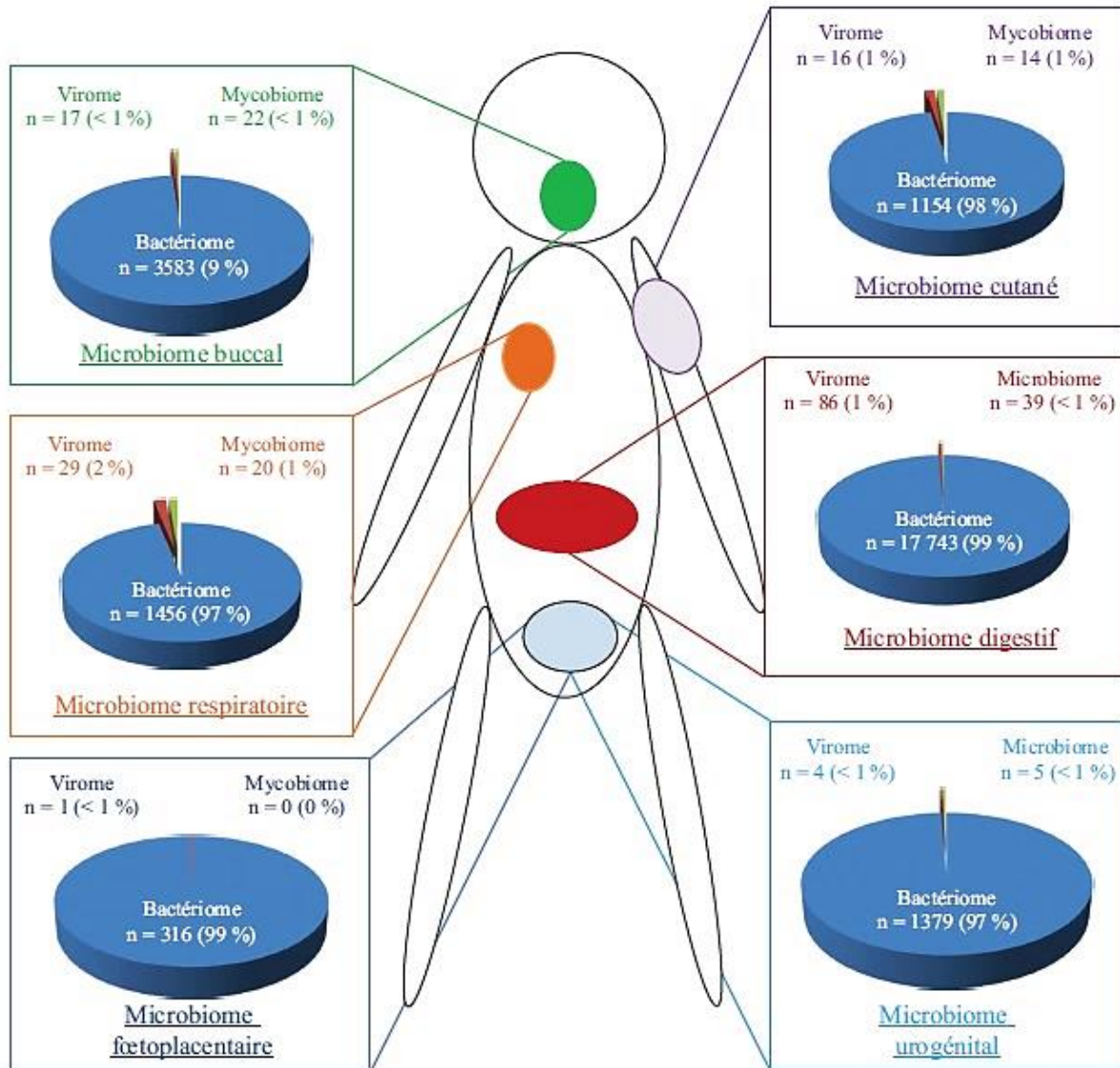


Figure 11 : Répartition des publications en fonction des différentes composantes bactériennes, virales et mycotiques du microbiome [23]

III. Microbiote pulmonaire et l'asthme

1. Généralité sur l'asthme

1.1 Définition et épidémiologie

L'asthme est défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes, son étiologie reste encore mal connue, il a une symptomatologie variable avec le risque de présenter des exacerbations d'intensité changeable [43].

L'exacerbation de l'asthmatique est un motif de consultation très fréquent en unité des urgences, elle nécessite une prise en charge immédiate et adaptée vue la sévérité des symptômes et le risque de mortalité. Elle peut être liée à plusieurs facteurs tels que le tabagisme, la pollution, l'exposition à un allergène, ou la survenue d'une infection virale [44].

Selon les données de l'organisation mondiale de la santé (OMS), en **2016** il y avait 339 millions de sujets atteints de l'asthme dans le monde, et 417 918 décès causés par cette maladie. L'asthme n'épargne aucun pays, mais le taux de mortalité est élevé dans les pays qui ont un revenu intermédiaire ou faible [45].

Le Maroc a participé à deux phases de l'enquête ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), qui permet la détection des sujets atteints via le lancement d'un questionnaire. L'étude de la première phase a eu comme résultats les taux suivants : 6% à Rabat, et 12% à Casablanca chez des enfants de 13 à 14 ans. Par ailleurs la troisième phase a enregistré une prévalence intermédiaire de 10 à 15% [46].

1.2 Physiopathologie

C'est une pathologie plurifactorielle où on trouve une interaction génétique et environnementale. L'individu peut présenter un facteur génétique qui lui prédispose à la maladie. Par ailleurs le facteur exogène est très fréquemment retrouvé, permettant le déclenchement de l'asthme [47].

La maladie asthmatique est définie par l'existence conjointe de deux éléments : l'hyperréactivité bronchique, et l'inflammation chronique. Cette dernière est la conséquence de

la sécrétion cellulaire de médiateurs inflammatoires, déclenchée le plus souvent par un agent responsable, elle connaît une participation accrue de cellules telles que : les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les éosinophiles, les mastocytes et les cellules dendritiques. L'inflammation bronchique détermine l'état de gravité, ainsi que la progression de la maladie [43].

Par ailleurs, l'hyperréactivité bronchique est un processus qui accompagne l'inflammation, il est défini par la contraction du muscle lisse des bronches, ce qui limite le débit aérien à ce niveau [43].

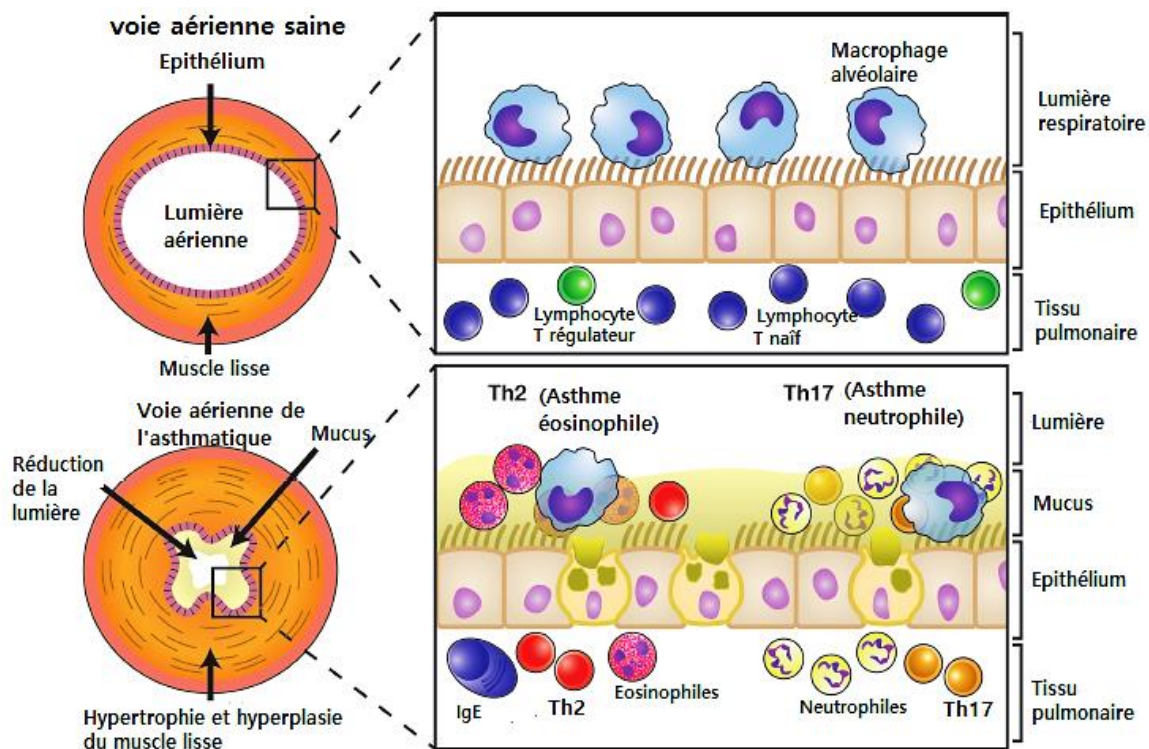


Figure 12 : Comparaison des voies aériennes normales et en cas d'asthme [48]

1.3 Diagnostic

Le diagnostic de l'asthme est fait de l'association de paramètres cliniques et paracliniques fonctionnels du patient [49].

Cliniquement : il se manifeste le plus souvent la nuit, par des signes variables dans le temps et l'intensité

- Sensation d'oppression thoracique
- Sifflement expiratoire
- La toux
- La dyspnée

Sur le plan fonctionnel : l'examen clé est l'EFR qui montre un trouble ventilatoire obstructif, cela signifie que le trouble ventilatoire obstructif (TVO) = volume expiratoire maximale par seconde (VEMS)/capacité totale forcée < 0.7

Ce trouble obstructif est réversible : la réversibilité est complète si le VEMS est supérieur à 80% de la valeur théorique ou si le VEMS/CVF > 0.7

Elle est dite partielle si le VEMS augmente de 200 ml ou de 12% de la valeur initiale [49].

Les autres examens paracliniques : sont représentés par

La radiographie thoracique qui se fait pour éliminer les diagnostics différentiels ou si on suspecte une complication lors de l'exacerbation

Le DEP peut être utilisé en ambulatoire, il permet de montrer une obstruction bronchique par la comparaison des valeurs prises avec celles attendues du patient [49].

1.4 Prise en charge thérapeutique

Le traitement de l'asthme est représenté par deux volets : le traitement de fond de longue durée permettant le contrôle de la symptomatologie, et le traitement des crises qui assure le soulagement des signes aigus.

Dans la première étape de la Global Initiative For Asthma (GINA), un bêta agoniste de courte durée d'action (BACA) est envisagé selon les besoins du malade. Un corticostéroïde inhalé (CSI) peut être prescrit en association avec les BACA [50].

Cette thérapie qui se base le plus souvent sur l'utilisation isolée de BACA a donné des effets indésirables comme l'augmentation des exacerbations, et un risque élevé de décès. La GINA 2019 a mis à jour ses recommandations principalement pour les étapes 1 et 2, elle a envisagé l'ajout d'une dose de formotérol et de CSI en cas de la prise de BACA : << le CSI doit être pris à chaque prise de BACA >> [51].

Tableau VII : Recommandations de la GINA 2018 et 2019 pour les étapes 1 et 2 [51]

Etapes	Options de contrôle	GINA 2018	GINA 2019
Etape 1	Préférée	BACA selon les besoins sans traitement de contrôle	Prise de CSI à faible dose avec formotérol, selon le besoin
	Autres	Faible dose quotidienne de CSI	Dose faible de CSI à chaque prise de BACA
Etape 2	Préférée	Faible dose quotidienne de CSI	Faible dose quotidienne de CSI ou association de CSI faible dose avec formotérol, selon le besoin
	Autres	Dose quotidienne d'anti leucotriène	Dose faible de CSI à chaque prise de BACA ou prise quotidienne d'anti leucotriène

2. Rôle du microbiote pulmonaire dans l'asthme

2.1 Composition du microbiote pulmonaire des sujets asthmatiques

Il est actuellement évident que l'étude du microbiome ait une bonne intention des scientifiques. Le travail sur le microbiote pulmonaire chez les sujets asthmatiques en fait partie, afin de mieux comprendre le rôle des populations dans le développement et la progression de cette pathologie respiratoire. Dans ce cadre, il existe des études réalisées au profit des VAI des patients asthmatiques ayant des stades de gravité et un phénotypage différents. Cette diversité phénotypique va être associée à une variabilité de composition du microbiote pulmonaire [52].

Il existe quelques essais et des observations en faveur de l'existence d'une relation entre le microbiote pulmonaire et le développement des maladies allergiques et asthmatiques. Une interaction entre le microbiote pulmonaire (par l'intermédiaire d'une dysbiose), et le système immunitaire peut engendrer des états inflammatoires au niveau des VAI, et par conséquent faciliter le développement d'une allergie ou de l'asthme [19]. Il y a toujours une problématique concernant cette liaison, est de savoir si la dysbiose au niveau du microbiote pulmonaire est le résultat de la maladie asthmatique ou la cause de son développement [26].

2.1.1 Microbiote bactérien

Il est important de noter que l'asthme présente une hétérogénéité clinique et physiopathologique, selon le degré de sévérité, et le type cellulaire de l'inflammation. Dans ce cadre, on identifie deux types d'asthme ; le phénotype éosinophilique Th2, sensible aux corticostéroïdes, caractérisé par la présence de cytokines Th2, interleukine (IL) 13, et IL5 et chez qui l'utilisation des anticorps anti récepteurs IL5 en cas d'asthme sévère a montré des bénéfices. Le deuxième phénotype est non éosinophilique, appelé également non Th2, il présente à son tour deux types : l'asthme neutrophile et l'inflammation granulocytaire [52]. Cette hétérogénéité joue un rôle majeur dans la description du microbiote pulmonaire chez le sujet asthmatique, puisqu'on a observé que sa composition diffère d'un phénotype clinique ou physiopathologique à l'autre, et varie selon le stade de sévérité et l'âge [53].

Il est bien démontré que les communautés bactériennes chez la personne asthmatique présentent une différence par rapport au microbiome des sujets sains. Il existe une prédominance de protéobactéries aux dépens des bacteroidetes et des firmicutes. La prédominance de ce phylum concerne essentiellement le genre *Haemophilus influenza*, ainsi *Neisseria*, *Moraxella*, *Pseudomonas* et des unités de la famille des *Enterobacteriaceae* peuvent être retrouvés. Cette composition semble plus caractéristique de l'asthme non sévère, tandis que le type sévère est différent (5,48), elle comporte un microbiote pulmonaire riche en actinobactéries et en firmicutes particulièrement le genre *Streptococcus*, ainsi que des taxons de la famille des *Pseudomonadaceae*, et des espèces comme *Klebsiella spp* [5,52].

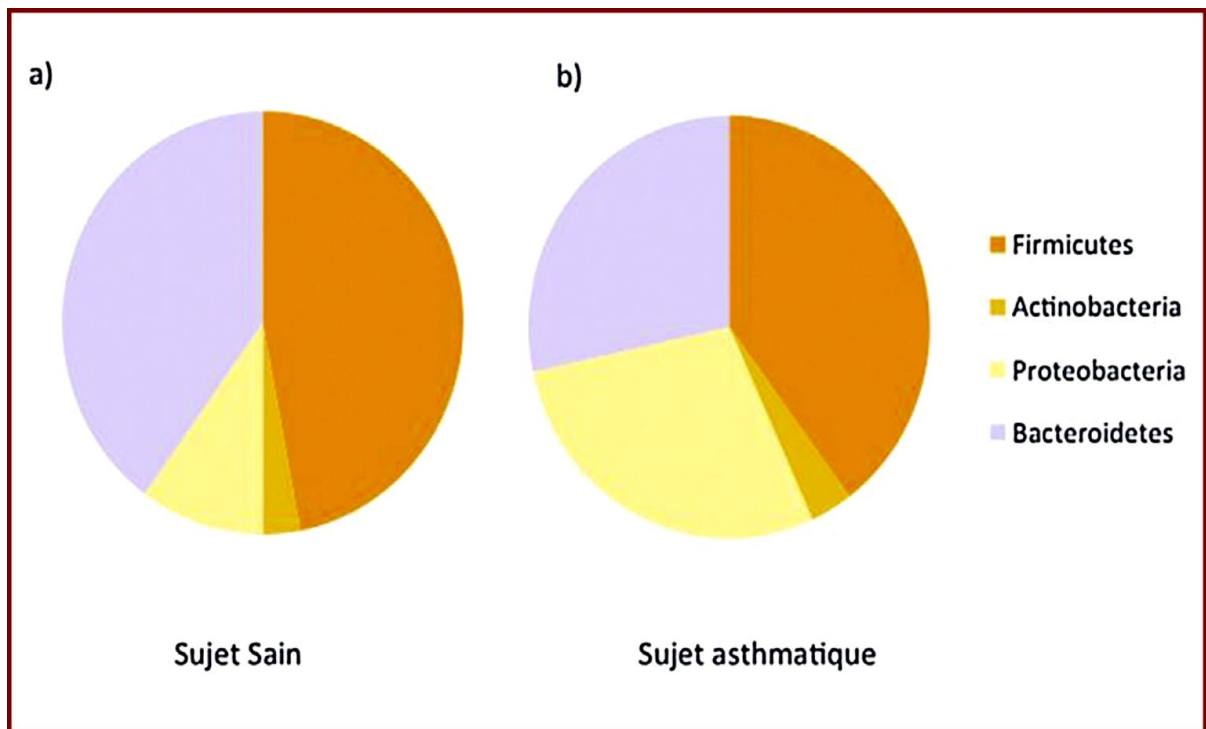


Figure 13 : Composition du microbiote respiratoire chez le sujet sain et chez le sujet asthmatique [31]

Par ailleurs, l'asthme éosinophile et neutrophile ont été l'objectif de plusieurs cohortes qui ont démontré la différence qui existe au niveau du microbiote pulmonaire de ces deux phénotypes. Le premier est associé à une prévalence élevée des actinobactéries surtout le genre des *Actinomyces*, à une présence marquée de *T. whipple*, et à la réduction des firmicutes et de certaines protéobactéries telles que *Moraxella*. Pour l'asthme neutrophile, on a observé une diminution dans des phylums comme les actinobactéries et les firmicutes, et une majoration des *H. influenza* et *Moraxella* [5].

2.1.2 Microbiote fongique : mycobiote

Très peu d'études ont abordé le sujet de la relation entre la composante fongique du microbiote pulmonaire avec l'asthme.

Une étude a été faite en comparant des échantillons en provenance des expectorations pulmonaires des sujets asthmatiques et des témoins, a montré l'existence de 136 espèces fongiques, 90 de ces champignons sont les plus répandues au cours de l'asthme [36].

Les espèces fongiques les plus fréquentes dans le microbiote pulmonaire de l'asthmatique sont présentées par : *Malassezia pachydermatis*, *Psathyrella candolleana*, *Grifola sordulenta*, et *Termitomyces clypeatus*, alors que chez les personnes saines on trouve les espèces suivantes : *Systemostrema alba*, *E. sinecaudum*, *Vanderwaltozyma polyspora*, et *C. cladosporioides* [36]. Une autre étude a été réalisée par Wheeler et ses collègues dans le but d'examiner l'effet des médicaments antifongique sur le microbiote chez les souris, ils ont démontré que ces médicaments agissent sur les communautés bactériennes existantes et entraînent une dysbiose qui va être la cause de l'élévation de pathologies respiratoires comme l'asthme [36].

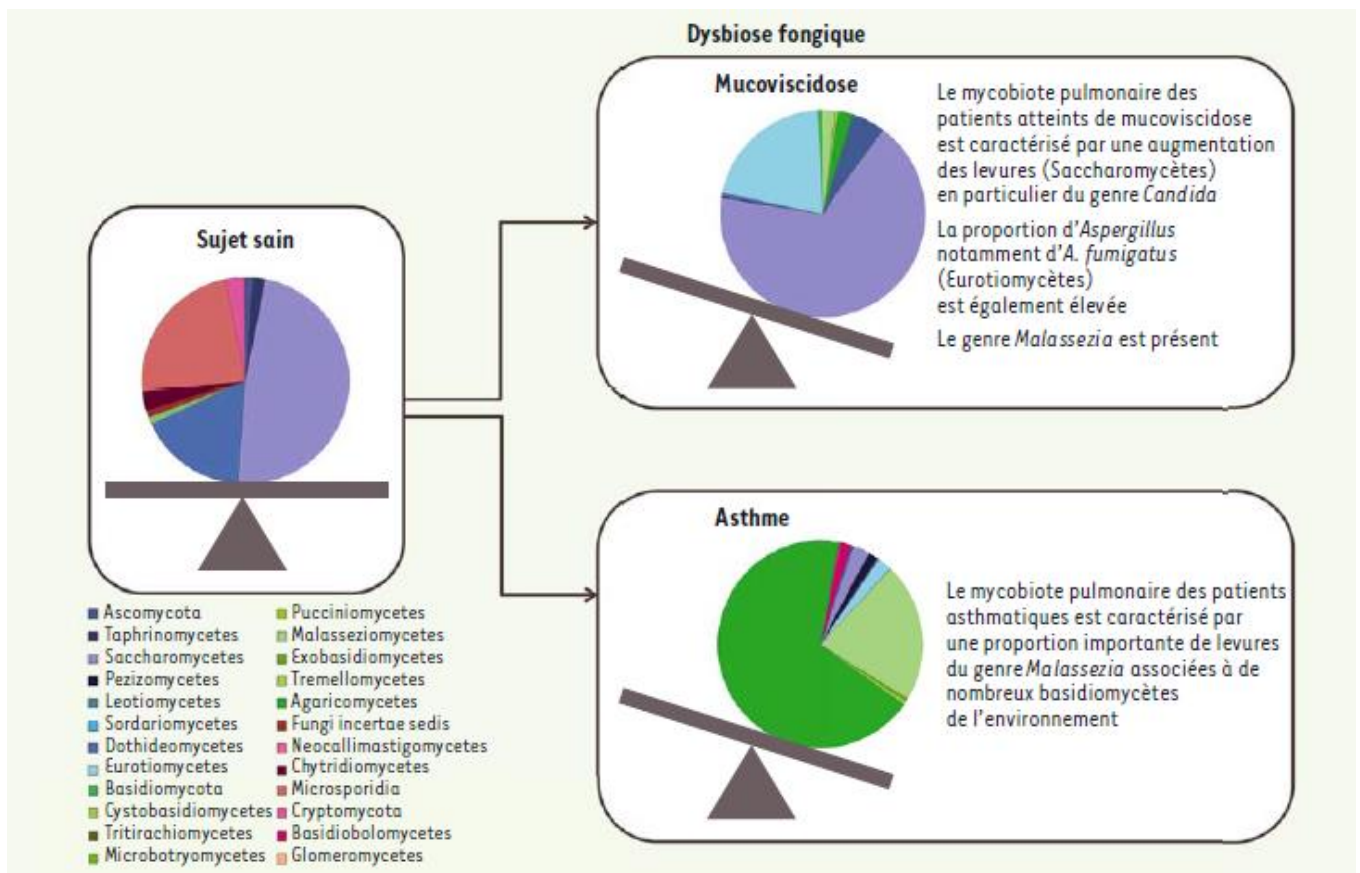


Figure 14 : Dysbiose du mycobiote au cours de l'asthme et la mucoviscidose [41]

2.2 Axe intestin poumon

Ce concept a été proposé à partir de la découverte des liaisons existantes entre le microbiote intestinal et les réactions immunitaires au niveau des VAI.

Il a été démontré par des expériences humaines et animales que le microbiote intestinal ait une interaction avec l'hôte, et particulièrement avec le système immunitaire au niveau de plusieurs zones parmi lesquelles les VAI. Cette relation existe à partir des produits structuraux des bactéries et leurs métabolites qui agissent sur les lymphocytes et la production de cytokines. Le cycle d'intervention en cas d'attaque des poumons consiste à l'activation de cellules dendritiques par le microbiote intestinal, qui vont influencer la sécrétion de cytokines, l'activation de lymphocytes et leur migration vers les VAI [5,26].

Dans ce cadre plusieurs observations ont soutenu l'implication du microbiome intestinal dans le développement des allergies et de l'asthme. La sensibilisation d'un groupe de souris sans germes a été associée à la survenue d'une réaction inflammatoire accentuée, cette réaction est supprimée lorsque ce type de souris s'expose aux germes avant la sensibilisation [5].

Chez l'homme, les situations qui ont été accompagnées à un risque élevé d'avoir des réponses allergiques ou l'asthme sont :

- La prise de l'antibiothérapie par la mère au cours de la grossesse
- L'exposition aux antibiotiques durant les premiers mois de la vie
- L'accouchement par voie haute
- L'allaitement artificiel
- L'absence de contact avec des animaux pendant l'enfance. Le contact continu avec des sources microbiennes comme dans les milieux agricoles va être associé à la diminution du risque de développement des allergies et de l'asthme [5,19]

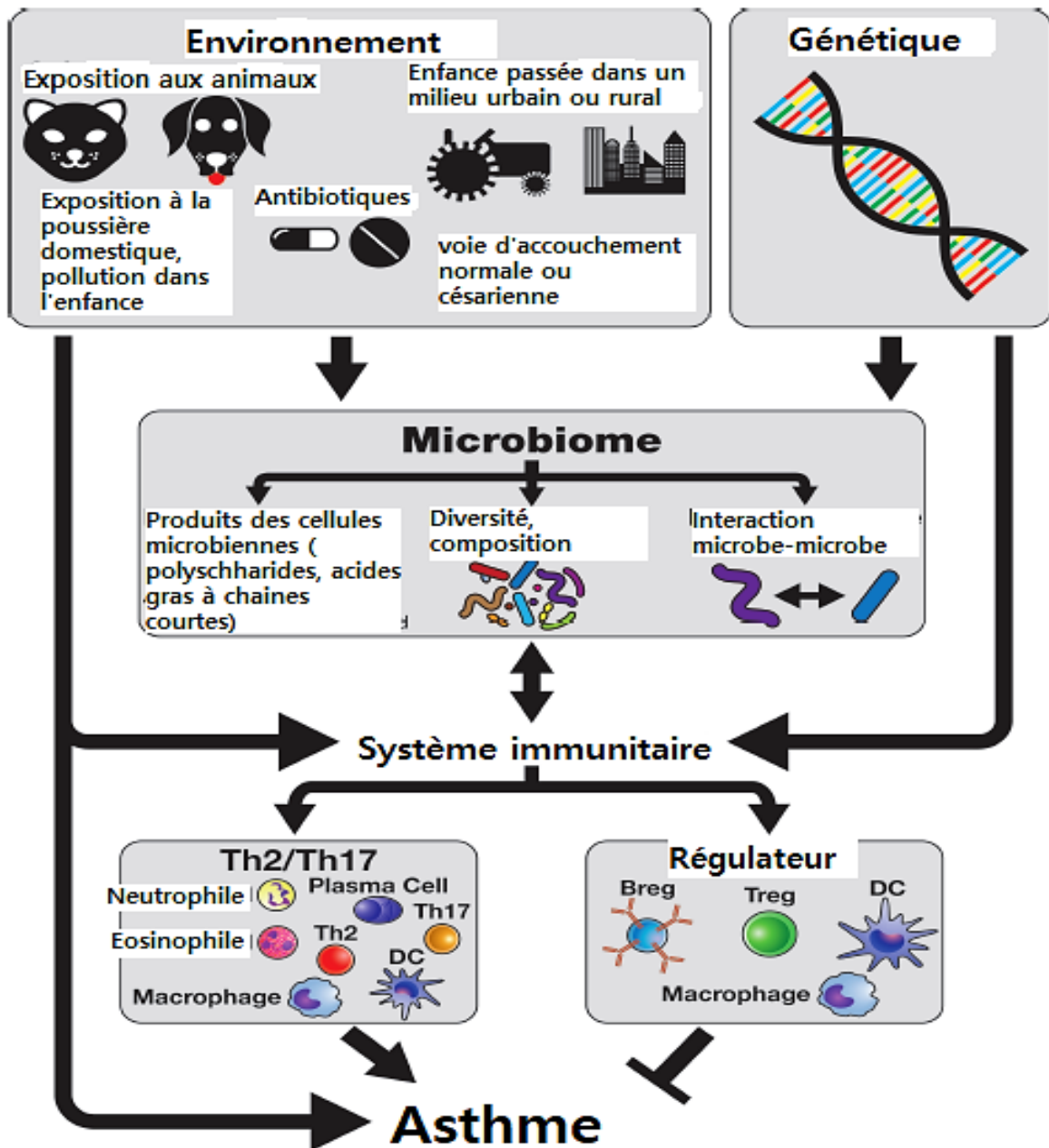


Figure 15 : Relation entre l'environnement, le microbiote, l'immunité et l'asthme [48]

2.3 Microbiote et réponse immunitaire

Concernant la population des VAI, le nombre des études effectuées est incomparable à celui du microbiote intestinal, mais il y a quelques travaux qui supportent le rôle du microbiote pulmonaire dans la genèse de l'asthme.

Hermeljin et ses collègues ont observé que l'absence du microbiote pulmonaire chez des souris a été adhérent à l'accentuation de la réponse des cellules Th2, par conséquent il y aura une réaction allergique par la sécrétion des IL4 et IL5 (20). On a également détecté chez des souris qu'au cours des premiers 15 jours de vie, il y a une modification de la composition du microbiote pulmonaire qui se change d'une population riche en protéobactéries à un microbiome à prédominance de bacteroidetes. Cette modification se caractérise par la baisse des réactions immunitaires aux allergènes, et une interaction des lymphocytes avec une protéine Programmed death-ligand 1 (PD-L1) de la mort cellulaire. Dans le cas contraire de l'absence des germes chez la souris, la protéine PD-L1 reste inactive et la réponse aux allergènes semble plus persistante. En fin, l'existence de *H. Influenza* a été adhérent à des réactions pro-inflammatoires [19,26].

Par ailleurs une cohorte danoise a trouvé que la présence des espèces comme *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella cathaliss* ou *H. Influenza* dans le tractus oro-pharyngé au cours du premier mois de la vie extra utérine, a été corrélée à un risque élevé de devenir asthmatique à l'âge de 5ans. Une autre cohorte d'origine australienne a retrouvé un lien entre la colonisation nasale par *Streptococcus* à l'âge de deux mois et la susceptibilité d'avoir l'asthme [26].

IV. Microbiote pulmonaire et la mucoviscidose

1. Généralités

1.1 Définition et épidémiologie

La mucoviscidose appelé également fibrose kystique du pancréas, est une maladie génétique ayant une transmission autosomique récessive, caractérisée par l'affection de toutes les glandes exocrines, due principalement à une mutation d'un gène situé sur le bras long du chromosome 7 codant pour une protéine transmembranaire : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) [54].

C'est une maladie fréquente dans les populations caucasiennes, par contre elle est peu présente dans les pays du Maghreb et en Asie. Un nourrisson sur 2500 est touché par la mucoviscidose en Amérique du nord et en Europe. Par ailleurs il existe 2 millions de sujets hétérozygotes en France avec un incidence variable selon chaque région [55].

Au Maroc, la mucoviscidose est une maladie exceptionnelle, et les données sur sa prévalence sont insuffisantes.

Dans une étude de l'ADN de 150 sujets marocains qui ne rapportent aucune symptomatologie de la mucoviscidose, on a trouvé des porteurs hétérozygotes. En se basant sur ce travail, la prévalence au Maroc peut être situé entre 1/1680 et 1/4150 [56].

1.2 Génétique et physiopathologie

Le gène CFTR codant pour la protéine responsable de la maladie a été connu grâce à une technique de clonage positionnel. La mutation la plus fréquente est une délétion F508del, il s'agit d'une perte de la phénylalanine en position 508

On note la présence d'autres mutations mais moins fréquentes. Actuellement 1800 mutations sont répertoriées, leur type et leur fréquence sont variables selon l'origine ethnique et géographique.

Ces 1800 mutations du gène CFTR sont réparties en six classes, l'impact sur la fonction de la protéine que code ce gène est différent d'une classe à l'autre, par exemple les trois dernières

classes sont associées à des manifestations modérées de la mucoviscidose car le dysfonctionnement protéique est partiel [57,58].

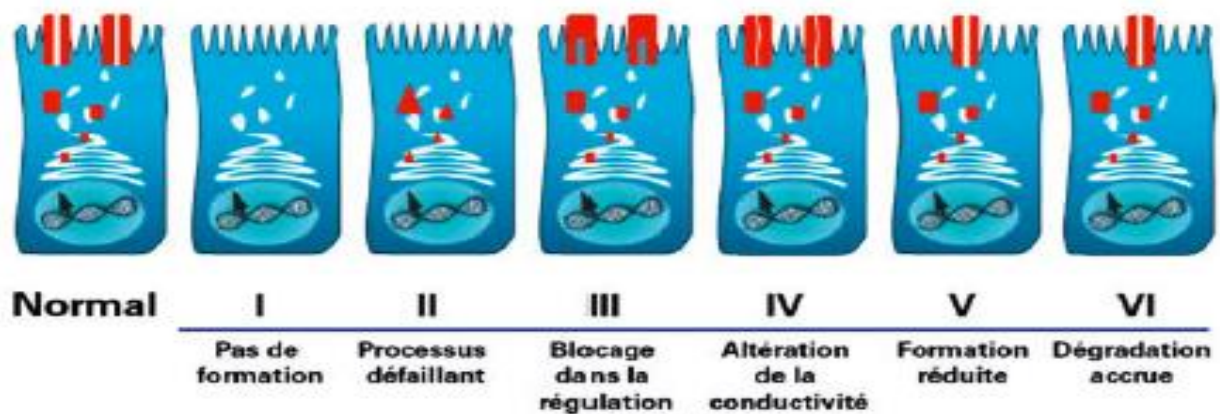


Figure 16 : Différentes classes de la mutation CFTR et résultats sur le canal du chlorure [59]

Cette protéine comporte 1480 acides aminés, elle a une principale fonction qui est la régulation du transport hydroélectrolytique (58), la mutation de son gène codant entraîne des anomalies ioniques du chlorure, ce qui donne des états de déshydratation associés à un déséquilibre mucociliaire aboutissant à l'accumulation du mucus. Ces altérations agissent sur les canaux de différents organes et engendrent des obstructions et des dysfonctionnements viscéraux au niveau respiratoire, pancréatique et biliaires [60,61].

Sur le plan respiratoire, les poumons se caractérisent par la survenue des infections initialement récidivantes, devenant chroniques par la suite. Elles influencent l'apparition des réactions inflammatoires accentuées et persistantes. Cette cascade de phénomènes infectieux et inflammatoires favorise la destruction des bronches, et l'insuffisance respiratoire progressive [61].

Tableau VIII : Classes de la mutation du gène CFTR et les anomalies protéiques [58]

Mutations	Conséquences pour la protéine CFTR
I	Mutations non-sens (codon stop). Absence de synthèse protéique
II	Mutation entraînant un trouble de la maturation protéique. La protéine ne migre pas à la surface apicale cellulaire et est dégradée dans le cytoplasme (exemple : F508del)
III	Une quantité normale de protéine arrive à la surface cellulaire, mais reste non fonctionnelle (exemple : G551D)
IV	Mutations donnant naissance à une protéine à la conformation anormale avec une diminution de la conductance (exemple : R117H)
V	Mutations responsables d'une quantité diminuée de protéine fonctionnelle
VI	Mutations responsables d'une protéine fonctionnelle mais à la demi-vie diminuée à la surface cellulaire

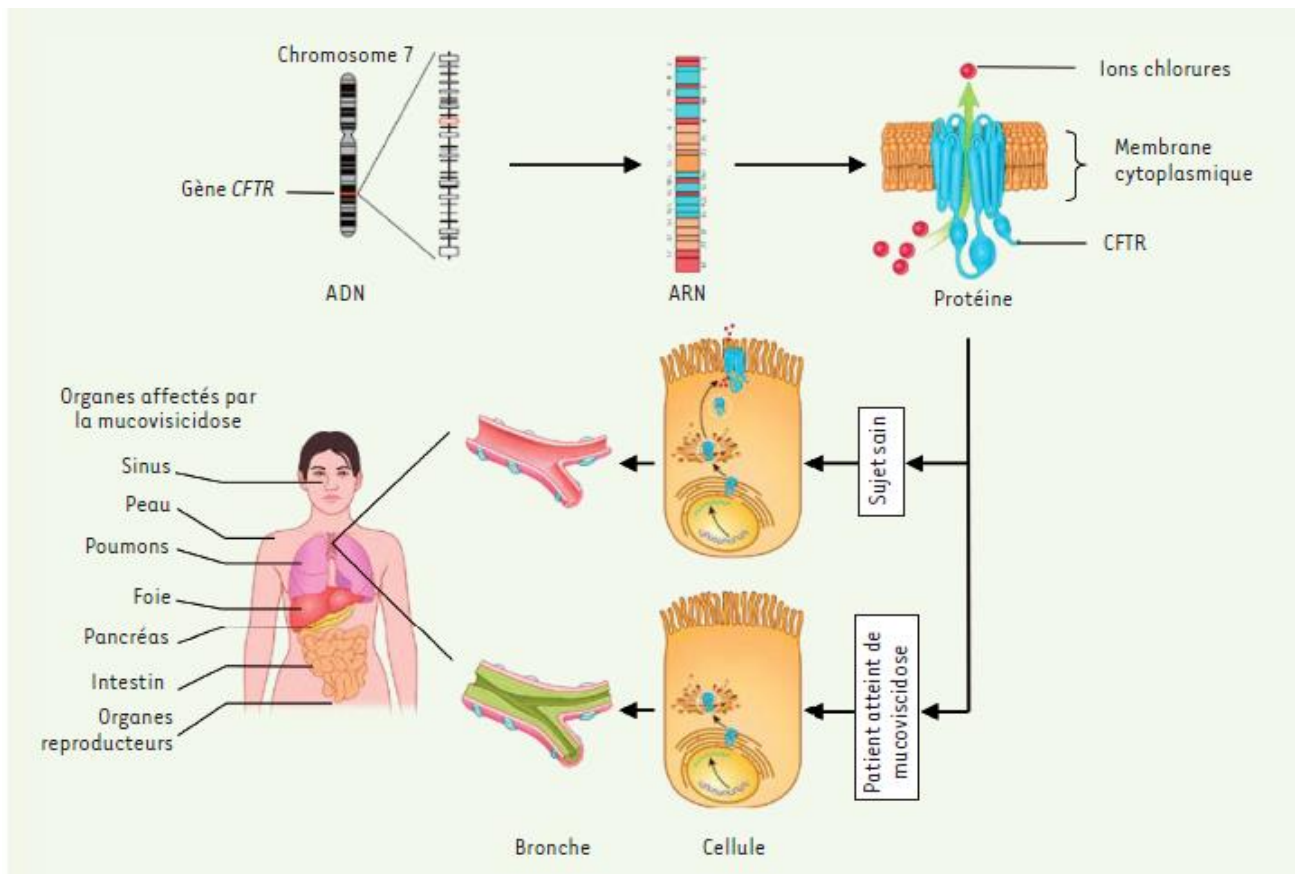


Figure 17 : Expression du gène CFTR [60]

1.3 Diagnostic

Cette maladie est caractérisée par des manifestations multiviscérales qui peuvent apparaître au cours de l'enfance ou s'attarder jusqu'à l'adolescence. Il peut s'agir d'une bronchectasie, une pancréatite, une sinusite, ou encore une infertilité exclusivement chez l'homme [59].

Tableau IX : Signes cliniques et complications de la mucoviscidose [59]

Age	Signes respiratoires	Signes gastro-intestinaux/ autres
Quel que soit l'âge	Toux productive, expectorations Infections des voies respiratoires avec pathogènes typiques (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Stéatorrhée, diarrhée, stagnation du poids, douleurs abdominales Ballonnements, carence en vitamines liposolubles, alcalose métabolique hypochlorémique
Nouveau-né		Iléus méconial, hyperbilirubinémie, atésie intestinale
Enfant	Pneumonie, toux chronique récidivante	Syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal, hypoprotidémie, invagination, cholestase, déshydratation, anémie
Adolescent/ adulte	Mêmes signes que les enfants, avec : Bronchiectasies, pneumothorax, ABPA, hémoptysie, infection par mycobactéries atypiques, rhino sinusite chronique, hippocratisme digital, anosmie, polypose naso sinusienne	Mêmes signes que les enfants, plus : Pancréatite aiguë, diabète sucré, hépatopathie, hypertension portale, arthrite, absence congénitale bilatérale des canaux déférents

La première étape du diagnostic après la collecte des signes typiques de la mucoviscidose, est le test de la sueur qui présente un déterminant universel et standard pour le diagnostic biochimique de l'altération de la protéine CFTR. C'est un test qui repose sur des prélèvements de la sueur, et l'identification par ionophorèse de la concentration du chlorure. Son interprétation doit être accompagné d'une détermination de la conductivité en utilisant d'autres ions [59].

Une concentration supérieure ou égale à 60 mmol/L de chlorure, et une valeur de conductivité supérieure ou égale à 80 mmol/L sont l'équivalent d'un résultat positif de la mucoviscidose. Dans ce cas, il doit être complété par un deuxième test, ainsi que la mesure de la lactase dans les selles et l'identification génétique de la mutation du gène CFTR [59].

D'autres techniques peuvent être utilisées en cas de doute diagnostique, malgré qu'ils ne soient pas toujours disponibles. Il s'agit du calcul de la différence du potentiel nasal (DPN), ainsi que la détermination du courant de court-circuit intestinal [59].

Selon le groupe de consensus de la fondation de la mucoviscidose, les critères de diagnostic sont les suivants :

- L'existence d'un ou de plusieurs traits phénotypiques compatibles avec la maladie :
Une maladie sinusienne ou pulmonaire chronique, une atteinte uro génitale chez l'homme avec comme conséquence une azoospermie obstructive, un syndrome de perte de sel

Ou

- Présence d'un test de dépistage néonatal positif

Ou

- Antécédent de la mucoviscidose dans la fratrie

Et

- Identifier deux mutations du gène CFTR, ou trouver un résultat positif du test de la sueur à deux reprises, ou une DPN évocateur [62].

1.4 Traitement

La prise en charge de la mucoviscidose s'améliore progressivement, et l'espérance de vie s'élève avec l'évolution des moyens thérapeutiques et du dépistage néonatal.

Elle est basée sur un ensemble de traitements symptomatiques permettant aux patients de mieux vivre avec cette maladie, et d'autres plus pertinents qui s'intéressent particulièrement à la correction des fonctions de la protéine altérée [58,63].

Après avoir posé le diagnostic de la mucoviscidose, les patients doivent rester sous surveillance clinique et fonctionnelle, avec un contrôle microbiologique et nutritionnel.

La cause initiale des exacerbations au cours de cette maladie est l'infection, dans ce cas l'antibiothérapie par ses deux voies intraveineuse ou orale doit être utilisée afin de mieux gérer l'exacerbation. La voie inhalable a montré son utilité pour diminuer le risque des poussées en cas de colonisation par des agents pathogènes comme *P. aeruginosa* [58].

Il existe plusieurs aérosols utilisés, contenant la colymicine ou la tobramycine, ainsi que l'astréonam qui est présente sous forme de solution à inhaler

Par ailleurs, les troubles mucociliaires ont nécessité la mise en œuvre de traitements comme le sérum salé hypertonique, ou le pulmozyme. Il existe également les préparations à base du mannitol notamment le bronchitol, qui permettent d'assurer la réhydratation des voies aériennes [58].

Tableau X : Moyens symptomatiques du traitement de la mucoviscidose [58]

Sur le plan respiratoire	Sur le plan nutritionnel
Antibiothérapie inhalée (Tobramycine, Colimycine)	Vitamines liposolubles : A D E K
Azithromycine	Enzymes pancréatiques
Pulmozyme (aérosol quotidien)	Compléments nutritionnels
Bronchodilatateurs	
Kinésithérapie de drainage	

Les traitements ciblés qui se basent sur le génome du patient et le type de la mutation CFTR ont connus plusieurs travaux afin de pouvoir ressortir une restauration plus spécifique de la mucoviscidose. Ils sont représentés par les modulateurs CFTR qui sont des petites molécules divisées en deux types, des molécules correcteurs et d'autres potentialisateurs [57].

L'ivacaftor en étant un potentialisateur est utilisé chez les sujets ayant une mutation du genre G551D, il se prend par voie orale et commercialisé sous le nom de Kalydeco. Cette molécule permet d'intensifier le fonctionnement de la protéine CFTR en augmentant la durée d'ouverture de son canal de chlorure [58,64].

Cette thérapie a donné des bénéfices même chez les individus qui sont mucoviscidosiques depuis plus de six ans. Selon plusieurs études, elle a démontré une amélioration des paramètres respiratoires comme le VEMS, la réduction du taux des exacerbations, l'élévation de l'indice de masse corporelle (IMC), ainsi que la diminution des valeurs de chlorure dans la sueur.

Par ailleurs, l'ivacaftor a connu un échec quant à son utilisation seul en cas de mutation F508del qui est la plus couramment retrouvée dans la mucoviscidose. Il doit être combiné avec d'autres molécules essentiellement correctrices, celles-ci sont représentées par le lumacaftor qui assure une bonne amélioration des opérations de traduction et de maturation de la protéine CFTR, permettant d'agir efficacement chez les sujets F508del [58,64].

Tableau XI : Corrections envisagées de certaines mutations retrouvées dans la mucoviscidose [58]

Classe	I	II	III
Défaut	Synthèse	Maturation	Régulation
Exemple	G542X	F508del	G551D
Fréquence globale	4%	73%	3%
Correction	Lecture forcée	Protection de la dégradation	Restauration du fonctionnement
Molécules	Ataluren	Lumacaftor + Ivacaftor	Ivacaftor

2. Microbiote pulmonaire chez les patients mucoviscidosiques

2.1 Composition

Au cours de la mucoviscidose, la mutation du gène CFTR entraîne l'altération de plusieurs mécanismes physiologiques comme la clairance mucociliaire, l'hydratation des muqueuses, et peut également affecter l'immunité innée. Ces affections vont favoriser la survenue des infections bactériennes chroniques au niveau respiratoire, ce qui va endommager de façon progressive et irréversible le fonctionnement pulmonaire. Le principal agent responsable de l'infection bactérienne chronique chez les adultes porteurs de la mucoviscidose est le *P. aeruginosa* [65].

Les techniques d'analyse basées sur la culture sont capables de mettre en évidence les espèces bactériennes responsables de l'infection, ces bactéries sont principalement représentées par : le *P. aeruginosa*, le *S. aureus*, *Burkholderia cepacia*, et le complexe *Mycobacterium Avium* [38]. Toujours dans le cadre des méthodes moléculaires indépendantes de la culture, bien évidemment le séquençage des produits d'amplification de l'ARNr 16s, les scientifiques ont eu la capacité d'analyser le microbiote pulmonaire des patients atteints de la mucoviscidose, et de montrer la différence entre les deux tractus respiratoires supérieur et inférieur.

L'existence des espèces en dehors de *P. aeruginosa* et les autres agents pathogènes a permis de poser des questions sur leur impact dans l'expression clinique et l'évolution de cette maladie [66]. Malgré que leur rôle dans la genèse de la maladie soit mal connu, ces organismes qui constituent le microbiote pulmonaire existent en plusieurs genres, on cite parmi lesquels : *Neisseria*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Gemella*, et *Atopobium*, ainsi que des anaérobies comme *Veillonella*, *Prevotella*, *Porphyromonas spp* et *fusobacterium* [65].

Enfin, des agents fongiques ont été également détectés dans les expectorations des sujets adultes porteurs de cette maladie et dont l'état clinique est stable, ils sont essentiellement présentés par *Aspergillus fumigatus* et *Candida albican*. On note que cette composante est faiblement présentée chez les patients ayant un état clinique détérioré, une faible fonction pulmonaire et un IMC diminué [67].

Dans ce cadre, en 2012 deux types d'échantillons, à savoir les expectorations et le LBA obtenus des sujets atteints de différentes pathologies parmi lesquelles la mucoviscidose, ont été analysés

par les techniques de séquençage. Les microorganismes détectés sont essentiellement représentés par : *C. albicans* qui est l'espèce prédominante, *Aspergillus spp*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, et *Eurotium* [40].

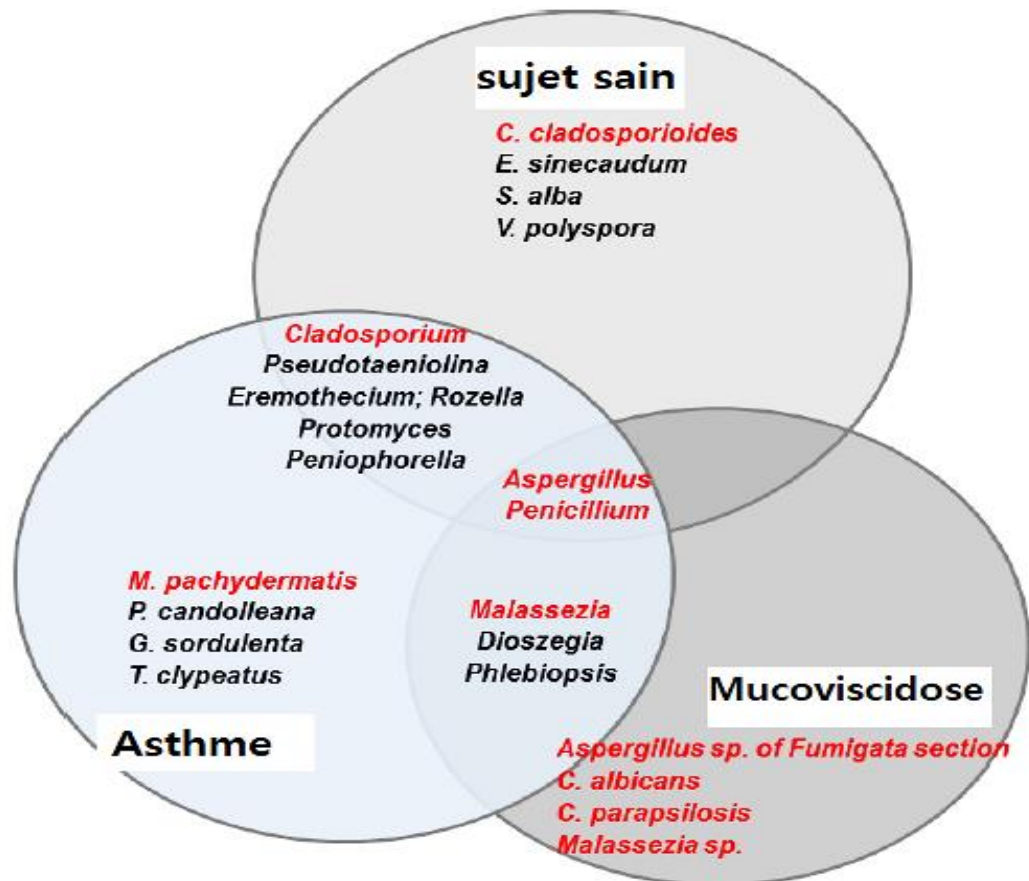


Figure 18 : Composition du mycobiome respiratoire chez les sujets sains, les patients atteints de l'asthme et de la mucoviscidose [40]

Renwick et al sont parmi les premiers qui ont effectué des analyses pour montrer que le microbiote respiratoire des sujets atteints diffère dans sa composition par rapport à celui des personnes saines. Dans ce cadre, Prevaes et al ont détecté la différence existante entre le microbiote nasopharyngé des malades et des sujets en bonne santé. Les communautés microbiennes prédominantes dans les trois premiers mois de la vie sont *S. aureus*, et *Corynebacterium*, elles seront ensuite marquées par *Streptococcus mitis*, d'une autre part les

nourrissons sains ont un microbiote nasopharyngé dominé par *H. influenzae*, *Moraxella* et *S. pneumoniae* [48].

En **2003**, pour la première fois et dans le cadre du développement des techniques de biologie moléculaire, Rogers et al ont détecté des nouvelles espèces bactériennes autre que le *P. aeruginosa* et les autres agents habituellement connus par l'analyse des échantillons des expectorations prises par bronchoscopie chez des patients atteints de la mucoviscidose. Parmi ces bactéries, on cite : *Prevotella oris*, *Bacteroides fragilis*, et *Fusobacterium gonidiformans* [54].

Certaines études publiées à savoir celle faite par Harris et son équipe en **2007**, ainsi que Cox et al en **2010** ont effectivement prouvé la présence d'un microbiote pulmonaire spécifique, ayant des caractéristiques particulières chez les personnes atteintes de cette pathologie. Cox et ses collaborateurs ont également montré l'existence d'une relation entre l'âge du patient et la composition du microbiote pulmonaire, à savoir le nombre de phylums existants, ainsi que la distribution des membres.

Ils ont également dévoilé l'association présente entre la composition des communautés bactériennes et l'état fonctionnel des voies aériennes au cours de la maladie [54].

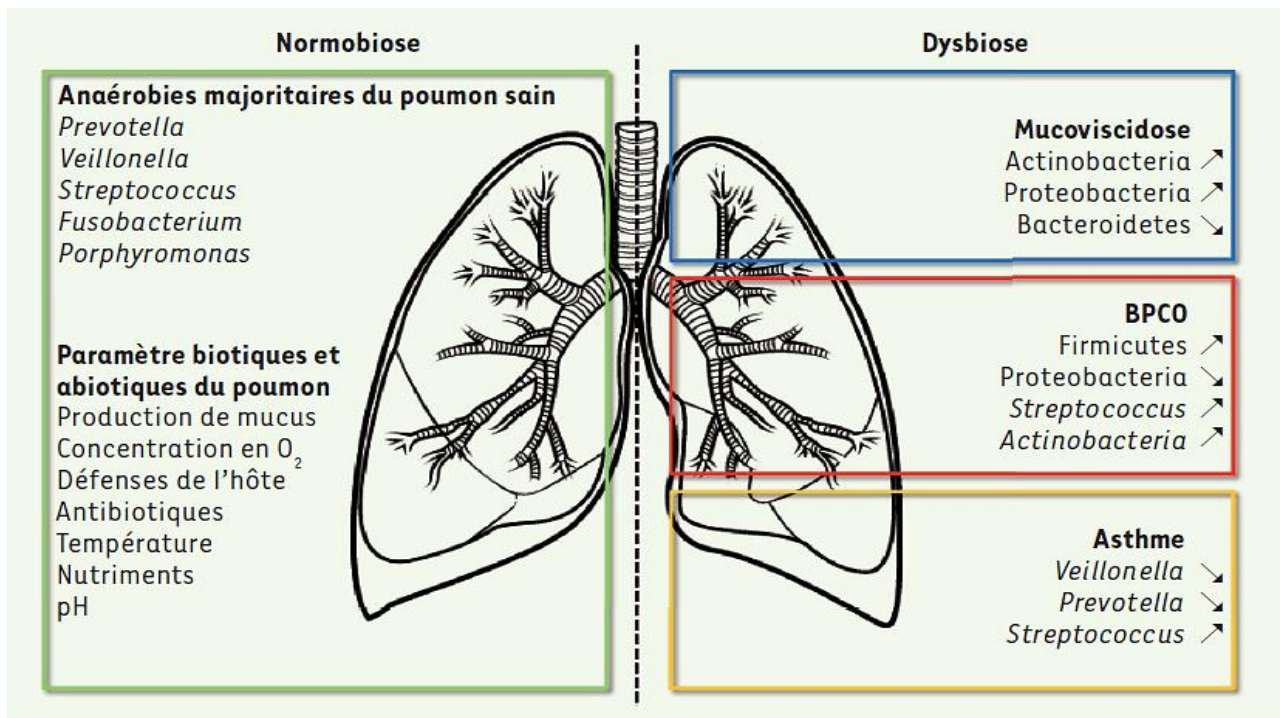


Figure 19 : Populations microbiennes anaérobies du poumon sain et changements détectés dans la BPCO, la mucoviscidose, et l'asthme [68]

Tableau XII : Principales études du microbiote pulmonaire dans des pathologies respiratoires chroniques [41]

Pathologies	Patients	Résultats	Année
Mucoviscidose et BPCO	8 non-fumeurs 8 fumeurs 8 BPCO GOLD4 8 mucoviscidoses	Microbiome du patient mucoviscidosique plus abondant et moins divers ; moins d' <i>acinetobacteries</i> dans la mucoviscidose, plus de <i>Firmicutes</i> dans la BPCO	2012
Mucoviscidose	Patients à différents stades de la mucoviscidose	<i>P.aeruginosa</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> sont des marqueurs du probable déclin du VEMS	2014

Mucoviscidose	23 patients	Stabilité du microbiote pendant les périodes d'exacerbation ; lien entre la faible diversité et la diminution de la fonction ventilatoire	2012
Mucoviscidose	Patients avec mucoviscidose stable	Lien entre la faible diversité et la diminution de la fonction ventilatoire, le S-K score et l'indice de masse corporelle	2012
Mucoviscidose	Enfants avec mucoviscidose suivis entre la naissance et 21 mois	Lien entre facteurs nutritionnels, microbiote digestif et évolution du microbiote pulmonaire du patient avec la mucoviscidose	2012
Mucoviscidose	Mucoviscidose : prélèvements à 6 ans <i>versus</i> 8-9 ans	Evolution du microbiote avec l'âge : diminution de la diversité bactérienne avec prédominance de la famille des <i>Pseudomonadaceae</i>	2012
Mucoviscidose	Mucoviscidose de l'enfant à l'adulte de 72 ans	Rôle de l'âge sur l'augmentation en richesse et la diminution de la diversité du microbiome ; lien mutation CFTR et microbiome pulmonaire	2010

2.2 Relation entre l'âge et les changements du microbiote pulmonaire

Il a été démontré que la composition du microbiote pulmonaire des malades mucoviscidosiques est influencée par plusieurs facteurs parmi lesquels : l'exposition aux antibiotiques, la gravité de la maladie, et comme on a sus décrit il se modifie avec l'âge. Ces changements sont représentés par une diversité importante, et une faible charge bactérienne chez les nourrissons

atteints de cette pathologie. Par opposition, à un âge avancé les communautés microbiennes deviennent moins variables, avec des membres plus abondants [66].

Dans une étude faite par Zemanick et son groupe, des échantillons du LBA provenant de 146 sujets atteints de la mucoviscidose et 45 témoins ont été analysés par séquençage de l'ARNr 16s. Ils ont observé que la plupart des sujets de moins de deux ans présentent un microbiote riche en *Prevotella*, *Veillonella* et *Streptococcus*, alors que les sujets âgés se caractérisent par un microbiote pulmonaire dominé par des espèces reconnues comme pathogènes telles que *P.aeruginosa*. On note également que la diversité dans leur microbiote reste moins importante par rapport aux sujets jeunes [66].

Dans une autre étude ayant comme but la détermination de la relation entre la diversité des communautés pulmonaires avec l'âge et la gravité de la pathologie, un grand travail intéressant 269 sujets ayant l'âge de 60 ans et atteints de la mucoviscidose a été réalisé. On a pu détecter les genres prédominants qui sont présentés par : *Prevotella*, *Rothia*, *Veillonella*, *Streptococcus*, et *Actinomyces*, ainsi que des agents pathogènes tels que : *Pseudomonas*, *Burkholderia*, et *Achromobacter*. Ces derniers ne sont pas les organismes les plus courantes, mais lorsqu'ils existent, ils prédominent le microbiote pulmonaire [67].

Il a été démontré que le microbiote pulmonaire des sujets malades de moins de 10 ans a la diversité la plus importante, avec une bonne fonction pulmonaire, contrairement aux sujets plus âgés chez qui la diversité devient de plus en plus faible.

L'analyse des échantillons provenant de personnes atteintes de la mucoviscidose de différents âges (entre 9 mois et 72 ans) a montré que chez les patients les plus âgés, la faible fonction pulmonaire est corrélée à la perte de la diversité des communautés, et en parallèle à la prédominance des espèces pathogènes telles que : *Pseudomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*, et *Burkholderiaceae* [67].

2.3 Effet des antibiotiques sur le microbiote pulmonaire

La survenue de l'exacerbation pulmonaire altère la qualité de vie des patients atteints, et entraîne à long terme la baisse du fonctionnement pulmonaire. Comme on a sus décrit l'antibiothérapie est l'une des étapes essentielles dans la thérapeutique de l'exacerbation au cours de la mucoviscidose. Parmi les facteurs qui influencent la sensibilité des agents

pathogènes envers les antibiotiques, on cite les cellules immunitaires et épithéliales, le taux d'oxygène lorsqu'il soit faible, le ph acide ainsi que le microbiote pulmonaire [65,67].

Il s'est avéré que l'utilisation des antibiotiques chez les nourrissons et les jeunes enfants malades a un impact sur la composition du microbiote pulmonaire, ils s'accompagnent d'une baisse de la densité totale des bactéries, une diminution de certains genres comme *Moraxella* et *Corynebacteria*, ainsi l'élévation des bacilles à gram négatifs détectés a été observée [67].

Dans un travail portant sur un grand nombre d'échantillons provenant de patients atteints de la mucoviscidose, on a analysé les populations microbiennes des poumons, et l'effet des antibiotiques sur leur composition.

Ces analyses ont montré que l'utilisation des antibiotiques dans les poussées de la mucoviscidose a un rôle dans le changement de l'abondance et la diversité des espèces appartenant au microbiome des malades. Cette modification est nette lorsqu'on compare le microbiote pulmonaire atteint avec celui des témoins non infectés [69].

On a observé que chez les sujets mucoviscidosiques, les communautés microbiennes sont plus abondantes, bien que la diversité devienne moins importante, ce qui est inversement détecté chez les sujets sains. Il a été également démontré que l'antibiothérapie introduite en phase d'exacerbation altère en premier les communautés commensales en réduisant leur richesse, contrairement aux espèces pathogènes comme le *P. aeruginosa* chez qui la réduction de l'abondance n'était pas significative.

Grâce à cette expérience, on a pu évaluer l'effet des antibiotiques sur le microbiote pulmonaire au cours de cette pathologie. A noter que ces stratégies thérapeutiques modifient d'une façon remarquable la composition des microorganismes pulmonaires, ce qui va détériorer les réponses immunitaires et endommager la muqueuse respiratoire, rendant ce secteur plus sensible aux espèces pathogènes [69].

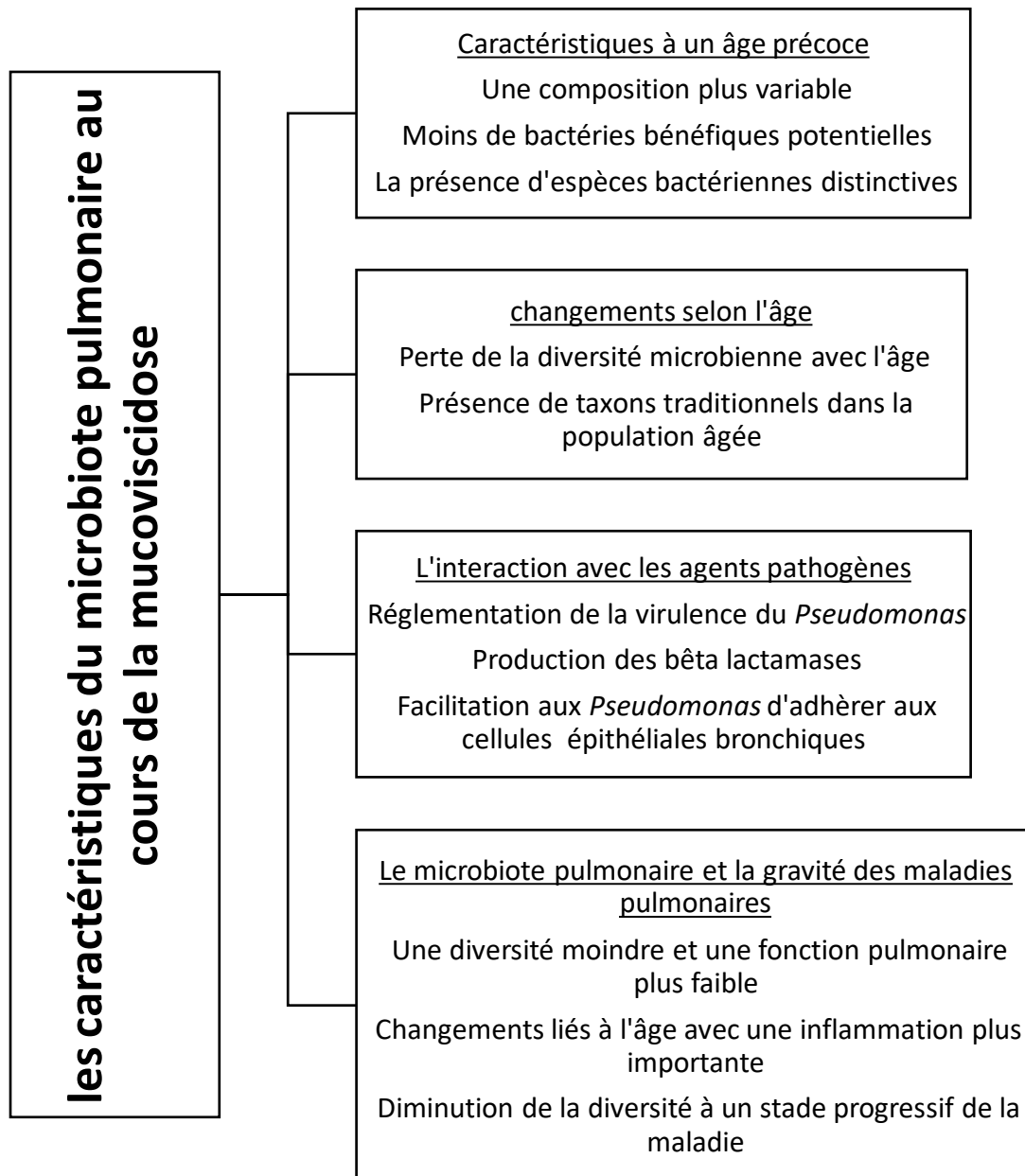


Figure 20 : Caractéristiques du microbiote pulmonaire au cours de la mucoviscidose [67]

V. Manipulation du microbiote et implications thérapeutiques

L'intérêt du microbiote et les méthodes de son utilisation dans les démarches thérapeutiques ont encore besoin d'études et d'exploration. Jusqu'à présent, on a quelques données qui renforcent l'utilité de la manipulation du microbiote intestinal et pulmonaire pour améliorer l'état des patients souffrants de maladies respiratoires chroniques. Les approches qui rentrent dans le cadre du maintien et de la restauration du microbiote sont principalement représentées par certains facteurs comme le mode alimentaire, l'accouchement et les conditions hygiéniques pendant l'enfance, ainsi que l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques [70].

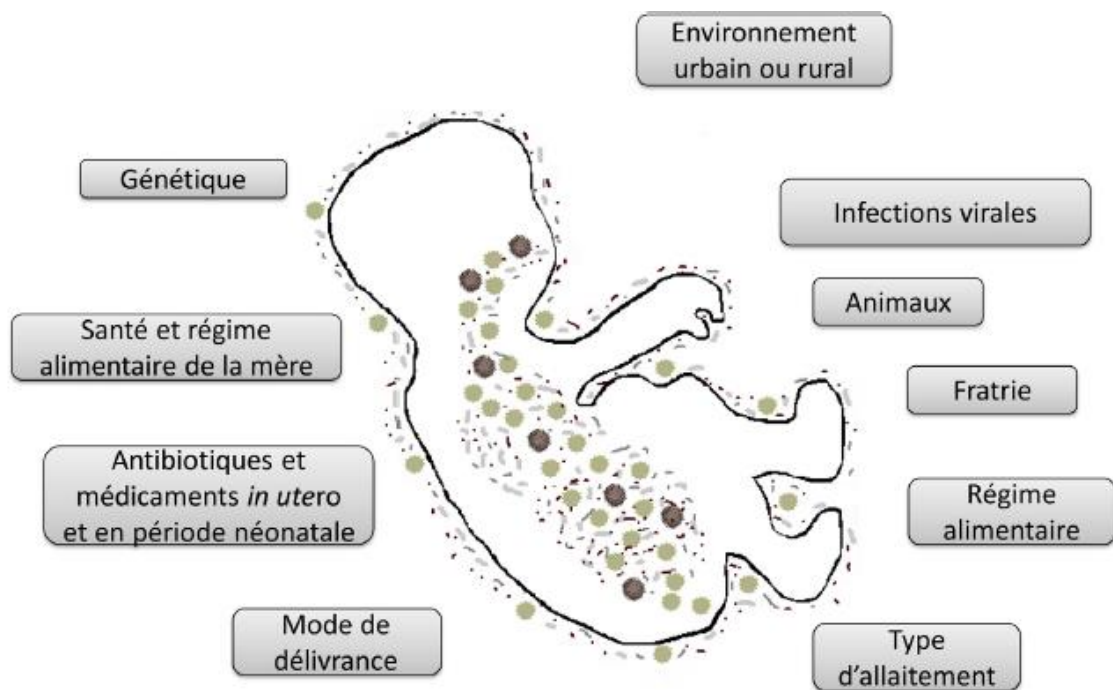


Figure 21 : Facteurs influençant le microbiote d'un nourrisson [71]

1. Facteurs environnementaux

Dans le modèle animal, un microbiote normal est capable de produire des métabolites comme les acides gras à chaînes courtes (AGCC) grâce à ses bactéries. A l'aide de ces composants, on aura une génération de lymphocytes T régulateurs (Treg) permettant de garantir une adaptation

des réactions immunitaires. Par ailleurs la détérioration du microbiote va être responsable de la survenue de réactions allergiques au niveau du tractus respiratoire dues essentiellement aux cellules invariante Natural killer T (INKT) [17].

Il y a plusieurs facteurs qui contrôlent l'homéostasie microbienne chez l'homme, la plupart ont un impact sur le microbiote intestinal et par conséquent ils participent à la maturation immunitaire, mais certains facteurs peuvent également influencer le microbiote pulmonaire [17].

Dans ce cadre on peut décrire :

- La voie d'accouchement ; le mode naturel est associé à une diversité microbienne plus importante surtout au niveau intestinal, ainsi qu'une susceptibilité réduite d'avoir l'asthme allergique [5,17].
- L'exposition à l'environnement : sur le plan théorique, les expositions microbiennes qui s'effectuent entre la période intra utérine et les premiers 12 mois de la vie d'un enfant peuvent moduler et caractériser son microbiome, ce qui peut être responsable de déterminer le risque du développement des phénomènes asthmatiques vu le rôle du microbiome dans le contrôle immunitaire [5].

Il existe des hypothèses qui supposent que le grandissement dans un milieu contenant une fratrie importante et donc moins hygiénique est associé à la diminution du développement des réactions allergiques respiratoires [3].

Dans le cadre d'une enquête européenne (GABRIEL) qui vise à déterminer les principaux facteurs génétique, immunologique et épidémiologique de l'asthme, on a observé une corrélation entre la diminution du risque de l'asthme et des atopies, et les enfants suisses résidant dans les milieux agricoles, cette corrélation a été inversé chez les sujets du zone urbaine [3,5].

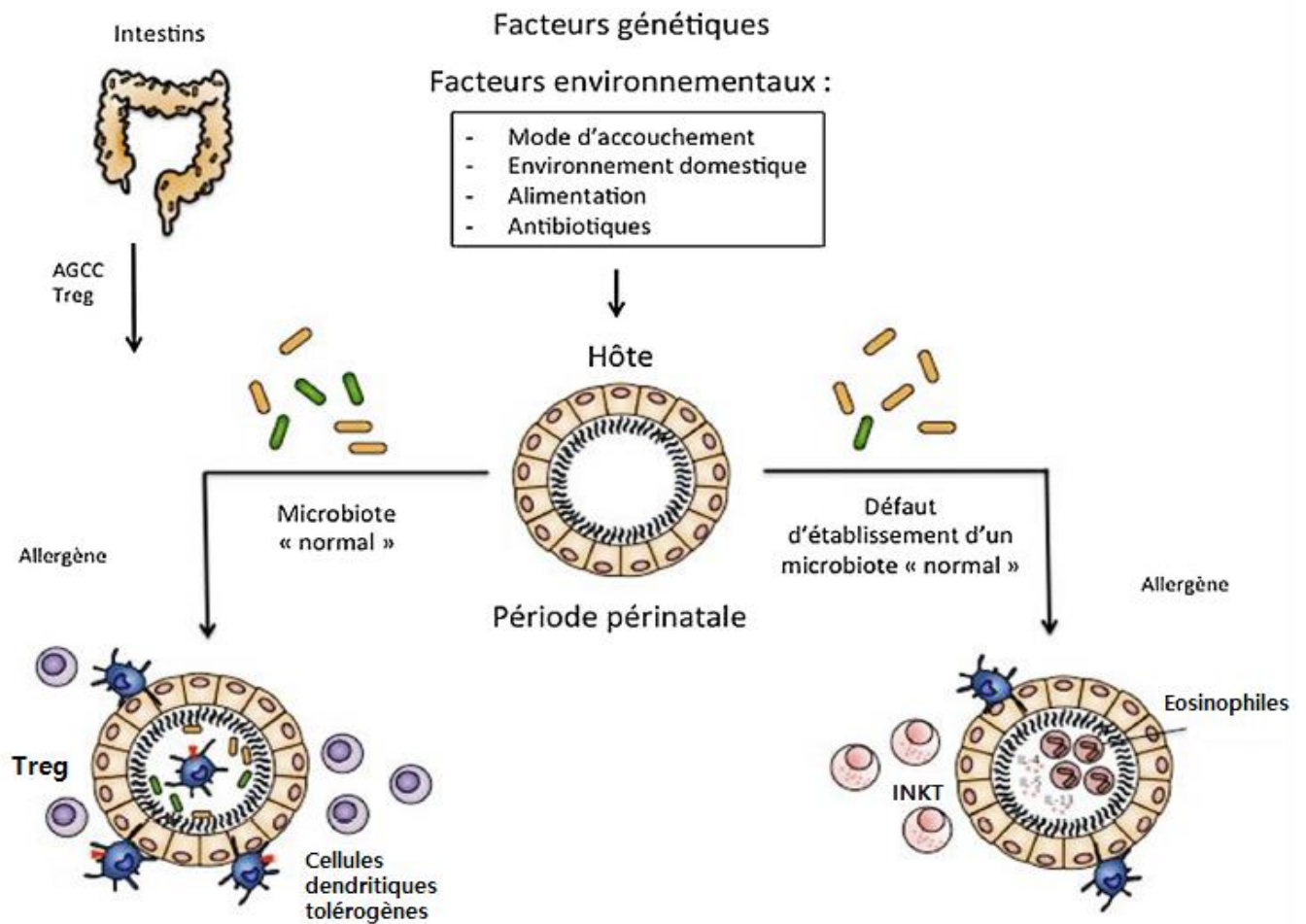


Figure 22 : Rôle du microbiote dans le développement de l'asthme au cours de la période périnatale [17]

- Le régime alimentaire ; Les recherches effectuées ont montré que l'alimentation ait un impact sur la composition et le maintien du microbiote intestinal. Ce dernier doit rester en état d'équilibre pour bien exercer son effet barrière contre les agents pathogènes, ainsi que pour ses fonctions de stimulation immunitaire et ses activités métaboliques qui

dépendent essentiellement de la proportion de glucides et de protéines non digestibles [72].

Le régime alimentaire des nourrissons va participer au contrôle du chemin de la maturation du système immunitaire et du microbiote. Ceux qui ont bénéficié d'un allaitement maternel vont avoir un microbiote intestinal riche en bifido-bactéries avec un pourcentage qui peut atteindre 90%. Ainsi, vue l'implication AGCC (produits par les bactéries bénéfiques) dans l'influence de cellules dendritiques tolérogènes, une alimentation avec beaucoup de fibres aide à générer des taux importants d'AGCC [17]. Dans ce cadre, les études faites ont très bien soutenu l'effet positif des régimes basés sur la majoration de fibres, qui permettent la réduction du risque des réactions allergiques au niveau des poumons. On note également que la consommation généreuse de fruits et de légumes, a le pouvoir de diminuer le risque d'asthme et de faciliter son contrôle. Par ailleurs, des recommandations lancées par l'académie européenne d'allergie et d'immunologie clinique ont insisté sur l'importance de la prise de végétales à titre préventif contre l'asthme chez les enfants, et pour améliorer l'état clinique des patients atteints [70].

Dans la mucoviscidose, un régime alimentaire bien adapté permet de moduler le microbiote intestinal, et par conséquence l'état nutritionnel des patients atteints

2. Probiotiques

2.1 Définition

Les probiotiques représentent l'ensemble de microorganismes (bactéries dans la majorité de cas, ou levures) qui sont vivants, ayant la capacité d'entraîner des bénéfices pour la santé lorsqu'ils se prennent en quantité adéquate. Un probiotique n'est qualifié de telle dénomination qu'avec des preuves par des analyses contrôlées sur ses avantages pour la santé de l'homme. Ses effets positifs sont principalement : le contrôle du transit intestinal, l'élimination de pathogènes, et des bénéfices pour la synthèse de métabolites [72].

Dans ce domaine, on a encore des limites pour certaines maladies quant à l'utilisation de probiotiques, et leur intégration dans les stratégies de prévention et de traitement. Par contre,

des affections telles que la diarrhée secondaire aux antibiotiques a bien trouvé sa place dans cette approche, grâce à l'utilisation de souches comme *Saccharomyces Boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus* GG [72].

Tableau XIII : Mécanismes d'action des probiotiques [73]

Au niveau microbiologique	Au niveau épithélial	Au niveau immunologique
<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de la composition du microbiote • Prévention de l'invasion de pathogènes • Production de bactériocine et la lutte contre la croissance des espèces pathogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de la barrière des cellules épithéliales • Action anti inflammatoire • Acides gras à chaînes courtes • Expression de protéines à jonction serrée 	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation de l'immunité innée • Augmentation de l'activité des cellules T régulatrices • Modulation du taux Th1/Th2

2.2 Supplémentation de probiotiques dans l'asthme

Pour l'étude de l'utilité de probiotiques dans la prévention et le traitement de l'asthme, plusieurs analyses ont été effectuées. Ces essais n'ont pas pu confirmer ou éliminé le rôle de probiotiques dans cette maladie pour certains obstacles parmi lesquels : la variabilité des souches utilisées, la durée de supplémentation, et le suivi à long terme des candidats rendant l'interprétation des résultats plus difficile et très limitée [71].

En **2013**, une revue systématique a évalué un grand nombre des essais contrôlés, ayant comme sujet la supplémentation des femmes au cours de la grossesse et des enfants afin de préciser le rôle de probiotiques dans la prévention de l'asthme. Cette méta analyse n'a pas trouvé des preuves qui supportent l'implication de probiotiques dans ces deux situations pour prévenir les enfants contre la maladie asthmatique [74].

Une autre revue récente ayant englobé 11 études pour l'analyse des effets de probiotiques chez les enfants connus comme asthmatiques, a démontré qu'avec ces produits, les enfants avaient moins d'exacerbations par rapport aux sujets de témoignage. Par contre les autres paramètres comme le VEMS, le DEP et le test de contrôle n'ont connu aucun changement [75].

2.3 Probiotiques et mucoviscidose

Environ 191 études portant sur l'effet de probiotiques chez les patients mucoviscidosiques ont été lancées entre **1985** et **2015**. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas de recommandations confirmées pour intégrer ces éléments dans les stratégies thérapeutiques de la mucoviscidose vue le nombre bas des essais contrôlés sur ce sujet [76].

Une revue systématique a permis l'évaluation de certains essais contrôlés randomisés et d'autres non contrôlés sur les effets de suppléments probiotiques chez les enfants mucoviscidosiques. Cette analyse a eu comme résultats la détection d'une diminution des exacerbations, l'évolution positive de la symptomatologie gastro intestinale et la restauration de l'équilibre microbien intestinal dans 2 essais, l'un contrôlé et l'autre non. Ces résultats obtenus ne sont pas assez performants, et ne permettent pas de confirmer le rôle de probiotiques, par conséquent d'autres études plus puissantes sont nécessaires pour répondre à cette problématique [77].

3. Prébiotiques et symbiotiques

3.1 Définition

Un prébiotique est défini pour la première fois en **1995** par Gibson et Robert-froid, ce terme désigne les aliments qui ne sont pas soumis à la digestion, ayant des bénéfices physiologiques comme l'influence de la croissance de certains microorganismes parmi lesquels les probiotiques. Ils sont essentiellement représentés par les fibres alimentaires, et les oligosaccharides [18,72,78].

Les symbiotiques sont des associations bénéfiques de prébiotiques et de probiotiques en une seule préparation [72].

3.2 Application

Les oligosaccharides ont fait parties de quelques études pour essayer le rôle de prébiotiques dans l'asthme. On a conclu de ces analyses que ce type de supplémentation quand il s'effectue tôt dans la vie garantit une protection contre l'asthme mais pour une très courte durée [48].

Chez des sujets asthmatiques porteurs d'une allergie à la poussière, la supplémentation en oligosaccharides associés aux probiotiques à savoir le *Bifidobacterium breve M* pour une durée de 4 semaines a donné une réduction de l'IL5 et l'élévation du DEP [5,79]

4. Ivicaftor et microbiote

On a bien déterminé les modifications du microbiote pulmonaire au cours de la mucoviscidose, elles sont essentiellement constituées par la diminution de la richesse en taxons et de la diversité microbienne, ainsi que par une prédominance des espèces pathogènes. L'utilisation de l'ivicaftor chez des sujets ayant la mutations G551D a été associé à court terme aux changements, comme l'élévation des deux paramètres de la richesse et la diversité, la diminution de pathogènes représentés essentiellement par *P.aeruginosa*, et l'augmentation des anaérobies, et des taxons comme *Rothia*, *Streptococcus* et *Haemophilus*.

Cette inversion dans la composition du microbiote pulmonaire qui devient plus riche et plus diversifié avec la prise de l'ivicaftor peut être caractéristique d'un milieu microbien plus sain par rapport à une faible diversité, qui selon certaines études a été corrélé à une inflammation plus importante au niveau du tractus respiratoire

Par ailleurs, les travaux de Peleg et ses collaborateurs ont montré que les effets de l'ivicaftor ne se maintiennent pas et ses bénéfices n'ont pas dépassé la durée d'un an [76].

VI. Découvertes et méconnaissances sur le microbiote

Les données existantes :

- Les méthodes de la biologie moléculaire, plus particulièrement le séquençage du gène de l'ARNr 16s ont montré l'existence de firmicutes, bacteroidetes, protéobactéries, actinobactéries et de fusobactéries dans les VAI des personnes normales
- Le microbiote pulmonaire chez les malades de l'asthme est différent par rapport à celui des sujets sains [79].
- Au cours de la mucoviscidose, le microbiote pulmonaire connaît une réduction de la diversité et la prédominance des espèces pathogènes [76].
- Les communautés intestinales jouent un rôle dans l'immunité au cours de l'enfance, ainsi ce microbiote peut influencer les réponses immunitaires au niveau du tractus respiratoire via l'axe intestin-poumon
- Sur le modèle animal, l'absence du microbiote est accompagnée d'un risque élevé de développer l'asthme allergique [79].

Les incompréhensions :

- Les différents mécanismes de l'axe intestin-poumon par lesquels il influence les réactions immunitaires
- Les voies d'implication des facteurs environnementaux pendant l'enfance dans la composition du microbiote pulmonaire
- L'existence ou non d'un impact des traitements utilisés dans l'asthme sur le microbiome
- Les façons par lesquelles la dysbiose aboutit aux différentes caractéristiques de l'asthme
- L'utilité des probiotiques et des prébiotiques dans la thérapie des maladies sus décrites, et la possibilité de les introduire dans la prévention de l'asthme [79].

A decorative rectangular border with a repeating floral or scrollwork pattern surrounds the central text.

Conclusion

Conclusion

Actuellement, il est évident que le microbiote pulmonaire existe même chez les sujets normaux, et se compose d'un nombre important de cellules bactériennes, fongiques et virales. Les deux projets HMP et MetaHIT ont bien profité de la révolution des séquenceurs pour avancer dans l'étude du microbiote pulmonaire dans l'état normal et en cas de quelques situations pathologiques, malgré que le risque de contamination des échantillons par le microbiote des tractus respiratoire supérieure pose encore un souci d'interprétation des résultats. Cette technologie a permis en premier d'analyser les populations bactériennes alors que les autres composantes du microbiome pulmonaire nécessitent plus d'études.

Il existe plusieurs facteurs environnementaux qui influencent le microbiote pulmonaire et sont représentés essentiellement par le contact avec les microorganismes au cours de la petite enfance, ce qui assure un effet protecteur vis-à-vis des réactions allergiques. Ainsi, même s'ils sont destinés aux agents pathogènes, les antibiotiques modifient également les espèces commensales du tractus respiratoire.

Le déséquilibre détecté dans les pathologies respiratoires laisse penser au rôle du microbiote dans la genèse et la progression de ces affections, et à sa manipulation pour l'introduire dans les démarches thérapeutiques et préventives. Les travaux réalisés jusqu'à présent par rapport aux effets des probiotiques et ou de prébiotiques dans l'évolution de la symptomatologie chez les sujets asthmatiques ou mucoviscidosiques ne sont pas très performants pour confirmer leur utilité.

Restaurer un microbiote équilibré pourrait aider à la prévention de certaines maladies ou améliorer l'états des patients. D'autres expériences sont souhaitables pour mieux éclaircir les mécanismes d'interaction du microbiote et ses applications sur le plan pratique.



Résumés

Résumé

Titre : Microbiote pulmonaire et ses applications dans l'asthme et la mucoviscidose

Auteur : Fadoua ELANTARI

Directeur de thèse : Professeur Yassine SEKHSOKH

Mots clés : Asthme, Microbiote pulmonaire, Mucoviscidose, Séquençage à haut débit

Le microbiote pulmonaire est l'ensemble de microorganismes existant dans le tractus respiratoire inférieur. Sa découverte a été associée aux techniques de séquençage à haut débit qui ont permis de tuer le dogme de stérilité pulmonaire, et de détecter les différentes espèces, dans les poumons normaux.

Chez les sujets sains, la population bactérienne est essentiellement composée par les firmicutes et les bacteroidetes. *Prevotella*, *Veillonella* et *Streptococcus* sont les genres prédominants dans le microbiome pulmonaire. La composante fongique est dominée par les *Aspergillus* et comporte 75 genres. En fin, le virome est principalement fait par des bactériophages et des eucaryotes.

Au cours de l'asthme, on détecte des changements faits par la prédominance des protéobactéries dans le type non sévère, ainsi que des actinobactéries et des firmicutes dans l'asthme sévère.

Dans la mucoviscidose, le microbiote pulmonaire est variable selon l'âge du patient, la gravité de la maladie, et l'exposition aux antibiotiques.

Ces changements au cours des affections chroniques font penser que la manipulation du microbiote peut être une approche efficace dans la thérapie et la prévention de certaines maladies.

Summary

Title : Pulmonary microbiota and its applications in asthma and cystic fibrosis

Author : Fadoua ELANTARI

Reporter : Professor Yassine SEKHSOKH

Keywords : Asthma, Cystic fibrosis, Lung microbiota, High throughput sequencing

The pulmonary microbiota is the set of microorganisms existing in the lower respiratory tract. Its discovery has been associated with high throughput sequencing techniques that have made it possible to kill the dogma of pulmonary sterility, and to detect the different species, in normal lungs.

In healthy subjects, the bacterial population is essentially composed of firmicutes and bacteroidetes. *Prevotella*, *Veillonella* and *Streptococcus* are the predominant genera in the pulmonary microbiome. The fungal component is dominated by *Aspergillus* and comprises 75 genera. Finally, the virome is mainly made by bacteriophages and eukaryotes.

During the course of asthma, we detect changes made by the predominance of proteobacteria in the non-severe type, as well as actinobacteria and firmicutes in severe asthma.

In cystic fibrosis, the pulmonary microbiota is variable depending on the patient's age, the severity of the disease, and exposure to antibiotics.

These changes in chronic conditions suggest that manipulation of the microbiota may be an effective approach in the therapy and prevention of certain diseases.

ملخص

العنوان: النبيت الميكروبي الرئوي ودوره في الربو والتليف الكيسي

من طرف: فدوى العنثري

المشرف: الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: التليف الكيسي، الربو، النبيت الميكروبي الرئوي، النظم الفائقة لترتيب الحمض النووي

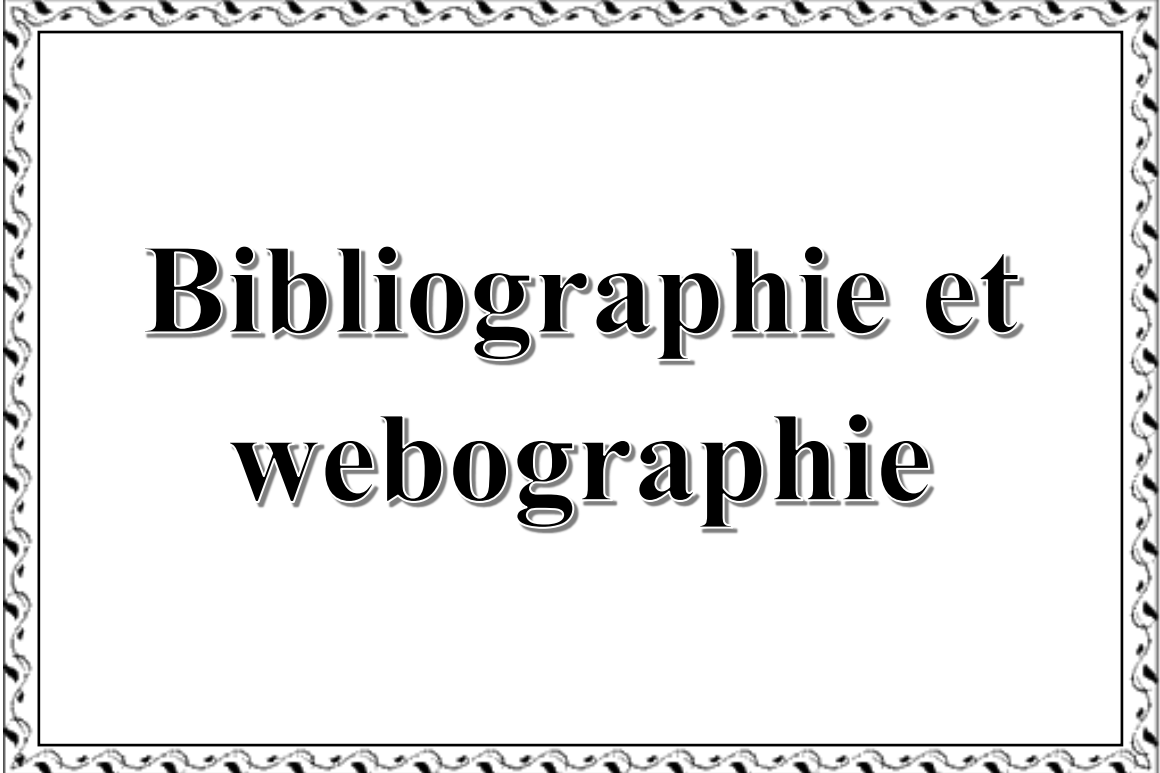
النبيت الميكروبي الرئوي هو مجموع الكائنات المجهرية المتواجدة في الجهاز التنفسي السفلي، تم اكتشافه بواسطة النظم الفائقة لترتيب الحمض النووي التي أدت إلى الغاء مبدأ اعتبار الرئة كوسط خال من الجراثيم، وإلى إيجاد أنواع مختلفة في الرئة العادية.

لدى الأشخاص السليمين، تتكون مجتمعات البكتيريا خصوصا من العصوانيات وامتينات الجدار، وتشكل بريفوتيللا، فيلونيللا والمكورات العقدية الأنواع الأكثر تواجدا في النبيت الميكروبي الرئوي. أما المكون الفطري فيحتوي على 75 نوع، ويتكون النبيت الفيروسي أساسا من ملتهمات البكتيريا وحقيقيات النوى.

يعرف النوع الطفيف للربو تغيرات مكونة من ارتفاع عدد البروتيوبيكتيريا، أما الربو الشديد فيعرف سيادة الجراثيم المشعشعة وامتينات الجدار.

في التليف الكيسي، يتغير النبيت الرئوي حسب سن المريض، درجة خطورة المرض والتعرض للمضادات الحيوية.

هذه التغيرات التي تطرأ في حالة الأمراض المزمنة تفيد بأن معالجة النبيت الميكروبي قد يمثل مقاربة ناجحة في العلاج والوقاية من بعض الأمراض.

A decorative rectangular border with a repeating floral or scrollwork pattern surrounds the central text.

Bibliographie et webographie

Bibliographie et webographie

- [1] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [Internet]. *Systems Biology*; 2016 janv [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/036103>
- [2] Marsland BJ, Trompette A, Gollwitzer ES. The Gut–Lung Axis in Respiratory Disease. 2015;12:7.
- [3] Segal LN, Blaser MJ. A Brave New World: The Lung Microbiota in an Era of Change. *Ann Am Thorac Soc*. janv 2014;11(Supplement 1):S21-7.
- [4] Huang YJ, Charlson ES, Collman RG, Colombini-Hatch S, Martinez FD, Senior RM. The Role of the Lung Microbiome in Health and Disease. A National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2013;187(12):1382-7.
- [5] Loverdos K, Bellos G, Kokolatou L, Vasileiadis I, Giamarellos E, Pecchiari M, et al. Lung Microbiome in Asthma: Current Perspectives. *J Clin Med*. 14 nov 2019;8(11):1967.
- [6] Kamina P. Anatomie clinique, 2ème édition Tome 3: Thorax et abdomen. Maloine Paris. 2007;7.
- [7] Effros RM. Anatomy, development, and physiology of the lungs. *GI Motil Online* [Internet]. 16 mai 2006 [cité 16 août 2020]; Disponible sur: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo73.html>
- [8] Verschakelen JA, De Wever W. Basic Anatomy and CT of the Normal Lung. In: *Computed Tomography of the Lung* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018 [cité 16 août 2020]. p. 3-19. (Medical Radiology). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-39518-5_2
- [9] Leslie KO, Wick MR. Lung Anatomy. In: *Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 16 août 2020]. p. 1-14.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323442848000016>
- [10] Sherwood L, Lockhart A. *Physiologie Humaine*. 2 e éd. Belg Boeck. 2006;692:565–6.
- [11] Jeulin JC, Fausser C, Pelca D. Les modèles en kinésithérapie respiratoire. *Kinésithérapie Rev*. avr 2018;18(196):30-5.
- [12] Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. *Can J Microbiol*. août 2010;56(8):611-50.
- [13] Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host–microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*. déc 2014;14(12):827-35.
- [14] D’Aversa F, Tortora A, Ianiro G, Ponziani FR, Annicchiarico BE, Gasbarrini A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. avr 2013;8(S1):11-5.

- [15] van der Meulen T, Harmsen H, Bootsma H, Spijkervet F, Kroese F, Vissink A. The microbiome-systemic diseases connection. *Oral Dis.* nov 2016;22(8):719-34.
- [16] Costa AN, Costa FM da, Campos SV, Salles RK, Athanzio RA. The pulmonary microbiome: challenges of a new paradigm. *J Bras Pneumol.* oct 2018;44(5):424-32.
- [17] Barnig C, Martin C. Asthme et microbiome. *Rev Mal Respir.* févr 2018;35(2):103-15.
- [18] Hoarau C. Chapitre 4 - Données immunologiques récentes sur les interactions entre le microbiote et les réponses allergiques. :9.
- [19] Di Cicco M, Pistello M, Jacinto T, Ragazzo V, Piras M, Freer G, et al. Does lung microbiome play a causal or casual role in asthma? *Pediatr Pulmonol.* oct 2018;53(10):1340-5.
- [20] Chellappan DK, Sze Ning QL, Su Min SK, Bin SY, Chern PJ, Shi TP, et al. Interactions between microbiome and lungs: Paving new paths for microbiome based bio-engineered drug delivery systems in chronic respiratory diseases. *Chem Biol Interact.* sept 2019;310:108732.
- [21] Debré P. Les défis du microbiote. *médecine/sciences.* nov 2016;32(11):919-20.
- [22] Voronina OL, Ryzhova NN, Kunda MS, Loseva EV, Aksenova EI, Amelina EL, et al. Characteristics of the Airway Microbiome of Cystic Fibrosis Patients. *Biochem Mosc.* janv 2020;85(1):1-10.
- [23] Pichon M, Lina B, Josset L. Caractérisation et impact du microbiote bactérien respiratoire sur les maladies virales. *Virologie.* mai 2018;22(3):161-72.
- [24] Dinh-Xuan AT, Catherinot E. Le microbiome et les microbiotes respiratoires : des germes et des hommes. *Rev Mal Respir Actual.* oct 2014;6(5):503-8.
- [25] Pasche A, Braunschweig R. Utilité clinique du lavage bronchoalvéolaire. *Rev Médicale Suisse.* 2012;7.
- [26] Ploton M-C, Abakka S, Amouyal E, Besnard C, Dufour L, El Harrif S, et al. Le microbiote pulmonaire. *Arch Pédiatrie.* juill 2017;24(7):667-74.
- [27] The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature.* juin 2012;486(7402):215-21.
- [28] Audebert C, Hot D, Lemoine Y, Caboche S. Le séquençage haut-débit: Vers un diagnostic basé sur la séquence complète du génome de l'agent infectieux. *médecine/sciences.* déc 2014;30(12):1144-51.
- [29] Bao S, Jiang R, Kwan W, Wang B, Ma X, Song Y-Q. Evaluation of next-generation sequencing software in mapping and assembly. *J Hum Genet.* juin 2011;56(6):406-14.
- [30] Ilie M, Long É, Hofman V, Lespinet V, Bordone O, Washetine K, et al. Les méthodes de séquençage de « nouvelle génération » (NGS) et le cancer broncho-pulmonaire: principales technologies, applications et limites actuelles en pathologie. *Rev Francoph Lab.* janv 2014;2014(458):51-8.

- [31] Uhel F, Zafrani L, Commission de la recherche translationnelle de la Société de réanimation de langue française. Nouvelles techniques de biologie moléculaire. *Médecine Intensive Réanimation* [Internet]. 2019 [cité 16 août 2020]; Disponible sur: <https://rea.revuesonline.com/10.3166/rea-2019-0119>
- [32] Wilhelm N, Coustumier AL, Fevrier F, Grasmick C, Grimont P. Bactéries d'identification difficile ou non cultivables en routine : Quelles solutions ? Apport du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16 S dans le diagnostic microbiologique de routine. 2005;6.
- [33] Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The Microbiome and the Respiratory Tract. *Annu Rev Physiol*. 10 févr 2016;78(1):481-504.
- [34] Diene SM, Bertelli C, Pillonel T, Schrenzel J, Greub G. Génomique et métagénomique bactériennes: applications cliniques et importance médicale [Bacterial genomics and metagenomics: clinical applications and medical relevance]. *Rev Med Suisse*. 2014;10(450):2155–2161.
- [35] Ribosome Images [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: http://rna.ucsc.edu/rnacenter/ribosome_images.html
- [36] Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, Murphy DM. The Microbiome and the Pathophysiology of Asthma. *Respir Res*. déc 2016;17(1):163.
- [37] Dickson RP, Huffnagle GB. The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. Goldman WE, éditeur. *PLOS Pathog*. 9 juill 2015;11(7):e1004923.
- [38] Britton, Cani, éditeurs. Lung Microbiota and Its Impact on the Mucosal Immune Phenotype. In: *Bugs as Drugs* [Internet]. American Society of Microbiology; 2018 [cité 16 août 2020]. p. 161-86. Disponible sur: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555819705.chap7>
- [39] Michon A-L, Marchandin H. Diversité physiopathologique du microbiote respiratoire. *Rev Francoph Lab*. févr 2015;2015(469):37-49.
- [40] Nguyen LDN, Viscogliosi E, Delhaes L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. *Front Microbiol* [Internet]. 13 févr 2015 [cité 16 août 2020];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmicb.2015.00089/abstract>
- [41] Nguyen L, Delhaes L. Un nouveau concept: Le mycobiome pulmonaire. *médecine/sciences*. nov 2015;31(11):945-7.
- [42] Foulongne V. Le virome humain. *Rev Francoph Lab*. févr 2015;2015(469):59-65.
- [43] Killeen K, Skora E. Pathophysiology, Diagnosis, and Clinical Assessment of Asthma in the Adult. *Nurs Clin North Am*. mars 2013;48(1):11-23.
- [44] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut–Lung Axis. *Int J Mol Sci*. 30 déc 2018;20(1):123.

- [45] Asthme [Internet]. [cité 16 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- [46] Bouayad Z, Aichane A, Afif A, Benouhoud N, Trombati N, Chan-Yeung M, et al. Prevalence and trend of self-reported asthma and other allergic disease symptoms in Morocco: ISAAC phase I and III. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):371–377.
- [47] Létuvé S, Taillé C. Physiopathologie de la réponse inflammatoire dans l’asthme de l’adulte. *EMC - Pneumol*. avr 2013;10(2):1-8.
- [48] Adami AJ, Bracken SJ. Breathing Better Through Bugs: Asthma and the Microbiome. :16.
- [49] McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and Management of Asthma in Adults: A Review. *JAMA*. 18 juill 2017;318(3):279.
- [50] Lommatzsch M, Stoll P. Novel strategies for the treatment of asthma. :7.
- [51] Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, Saini B, Ali IAH, Verma AK. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res*. déc 2019;20(1):183.
- [52] Chung KF. Potential Role of the Lung Microbiome in Shaping Asthma Phenotypes. *Ann Am Thorac Soc*. nov 2017;14(Supplement_5):S326-31.
- [53] Yatera K, Noguchi S, Mukae H. The microbiome in the lower respiratory tract. *Respir Investig*. nov 2018;56(6):432-9.
- [54] Lynch SV, Bruce KD. The Cystic Fibrosis Airway Microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 mars 2013;3(3):a009738-a009738.
- [55] Mucoviscidose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
- [56] Ratbi I, Sefiani A. La mucoviscidose au Maroc, mais où sont passés les malades? :4.
- [57] Férec C. La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique. :18.
- [58] Durupt S, Nove Josserand R, Durieu I. Actualité thérapeutique dans la mucoviscidose. *Rev Médecine Interne*. juin 2014;35(6):388-92.
- [59] Jung A. La mucoviscidose aujourd’hui. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 14 juin 2017 [cité 17 août 2020];17(24). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2017.02910>
- [60] Bardin P, Sonnevile F, Tabary O. Mucoviscidose : dans la ligne des miR. *médecine/sciences*. juin 2018;34(6-7):554-62.
- [61] Donaldson SH, Boucher RC. Physiopathologie de la mucoviscidose. *Ann Nestlé Ed Fr*. 2006;64(3):101-9.
- [62] Wallis C. 50 - Diagnosis and Presentation of Cystic Fibrosis. *Cyst Fibros*. :11.

- [63] Kessler L, Baltzinger P. Le diabète de la mucoviscidose : situation actuelle et prise en charge. *Médecine Mal Métaboliques*. sept 2016;10(5):445-51.
- [64] Condren ME, Bradshaw MD. Ivacaftor: A Novel Gene-Based Therapeutic Approach for Cystic Fibrosis. *J Pediatr Pharmacol Ther*. janv 2013;18(1):8-13.
- [65] Vandeplassche E, Tavernier S, Coenye T, Crabbé A. Influence of the lung microbiome on antibiotic susceptibility of cystic fibrosis pathogens. *Eur Respir Rev*. 30 juin 2019;28(152):190041.
- [66] Rogers GB. Inflammation, age and changing microbiology: the search for causation in the cystic fibrosis airways. *Eur Respir J*. nov 2017;50(5):1701935.
- [67] Rossi GA, Morelli P, Galiotta LJ, Colin AA. Airway microenvironment alterations and pathogen growth in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. avr 2019;54(4):497-506.
- [68] Guilloux C-A, Lamoureux C, Héry-Arnaud G. Les bactéries anaérobies, ces inconnues du microbiote pulmonaire. *médecine/sciences*. mars 2018;34(3):253-60.
- [69] Li J, Hao C, Ren L, Xiao Y, Wang J, Qin X. Data Mining of Lung Microbiota in Cystic Fibrosis Patients. *Manicassamy B, éditeur. PLOS ONE*. 14 oct 2016;11(10):e0164510.
- [70] Fabbrizzi A, Amedei A, Lavorini F, Renda T, Fontana G. The lung microbiome: clinical and therapeutic implications. *Intern Emerg Med*. nov 2019;14(8):1241-50.
- [71] Amat F, Houdouin V. Microbiote et développement de l'asthme. *Rev Fr Allergol*. mars 2020;S1877032020302797.
- [72] Joly F, Nuzzo A, Kapel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. *Cah Nutr Diététique*. déc 2017;52:S5-12.
- [73] Mennini M, Dahdah L, Artesani MC, Fiocchi A, Martelli A. Probiotics in Asthma and Allergy Prevention. *Front Pediatr*. 31 juill 2017;5:165.
- [74] Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, Field CJ, Ramsey CD, Becker AB, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 4 déc 2013;347(dec04 12):f6471-f6471.
- [75] Lin J, Zhang Y, He C, Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis: Probiotics in children with asthma. *J Paediatr Child Health*. sept 2018;54(9):953-61.
- [76] Héry-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L, Elborn SJ, Tunney MM. The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. janv 2019;18(1):13-21.
- [77] Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis—a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2016;175(10):1255–1266.
- [78] Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. In: Schwartz A, éditeur. *Microbiota of the Human Body* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016

[cité 17 août 2020]. p. 119-42. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 902).
Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31248-4_9

- [79] Chung KF. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol.* avr 2017;139(4):1071-81.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريض هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد.



جامعة محمد الخامس - الرباط كلية الطب والصيدلة بالرباط



أطروحة رقم: 319

سنة: 2020

النبات الميكروبي الرئوي ودوره في الربو والتليف الكيسي

أطروحة
قدمت ونوقشت علانية يوم:
من طرف
فدوى العنتري
المزادة في: 06 يناير 1995

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التليف الكيسي، الربو، النبات الميكروبي الرئوي، النظم الفائقة لترتيب الحمض
النووي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد أحمد كوزي أستاذ في طب الأطفال
	السيدة مريامة الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

