



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT



ANNEE : 2021

THESE N° : 354

LE MICROBIOTE HUMAIN ET ASTHME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../2021

PAR :

Madame Najlaa TAIE

Née le 21 octobre 1995 à Tétouan

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Asthme- Immunité- Microbiote- Dysbiose-
Axe intestin-poumon

Membres du Jury :

Monsieur Azzedine IBRAHIMI

Professeur de Biologie moléculaire/Biotechnologie

Madame Naima EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Amine EL HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Jamal – Eddine BOURKADI

Professeur de pneumo-phtisiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION:

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz nique Royale	Médecine Interne – Cli-
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed de la FMPR	Médecine Interne – Doyen
Pr. OUZZANI 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
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid Méd.Chef Maternité des	Gynécologie Obstétrique
Orangers	
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie

- Enseignant militaire

Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
de FMPT
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen**
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métaboliques

Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
teur du CHIS
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
• Enseignant militaire

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Direc-**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie **Inspecteur du**

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

- Enseignant militaire

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*
MohammedV

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal
Hôp.Ar-razi Salé

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur**

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
FMP Abulcassis

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

- Enseignant militaire

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine Hôp.Cheikh Zaid	Pédiatrie-Directeur
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Métaboliques	Endocrinologie et Maladies
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie

- Enseignant militaire

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Pr. BOUMDIN El Hassane*

Pr. CHAT Latifa

Pr. EL HIJRI Ahmed

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Pr. EL MADHI Tarik

Directeur Hôp. Des Enfants Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed

Pr. ETTAIR Said
Univ. International

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*

Pr. HRORA Abdelmalek
teur Hôpital Ibn Sina

Pr. KABIRI EL Hassane*

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Pr. LEKEHAL Brahim
phérique **V-D chargé**

Estudiantines

Pr. MEDARHRI Jalil

Pr. MIKDAME Mohammed*

Pr. MOHSINE Raouf

Pr. NOUINI Yassine

Pr. SABBAH Farid

Pr. SEFIANI Yasser
phérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anatomie

Radiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Neuro-Chirurgie

Chirurgie-Pédiatrique

Chirurgie Générale

Pédiatrie - **Directeur Hôp.**

Neuro-Chirurgie

Chirurgie Générale **Direc-**

Chirurgie Thoracique

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Vasculaire Péri-

Affaires Académiques et

Chirurgie Générale

Hématologie Clinique

Chirurgie Générale

Urologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Vasculaire Péri-

Pédiatrie

Décembre 2002

- Enseignant militaire

Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene* Métaboliques	Endocrinologie et Maladies
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUIJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik Maxillo-faciale	Stomatologie et Chirurgie
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie

- Enseignant militaire

Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *	Ophthalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah Plastique	Chirurgie Réparatrice et
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
Pr. BAHIRI Rachid Hôp. Al Ayachi Salé	Rhumatologie Directeur
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila nibilité)	Cardiologie (mise en dispo-
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

- Enseignant militaire

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
nétiqne
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogé-
nétiqne
Gynécologie Obstétriqne

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
laire

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vascu-
laire

Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech

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

Gynécologie Obstétriqne
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie

- Enseignant militaire

Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
ratrice
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
• Enseignant militaire

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et répa-
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique

Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Hôp.des Spécialités
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
phérique
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie **Directeur**

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Péri-

Hématologie clinique
Chirurgie Générale

- Enseignant militaire

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 *

Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phthisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufik*
ERSSM
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 Abdennasser*

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

- Enseignant militaire

Pr. EL MAZOUZ Samir
ratrice

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie Plastique et Répa-

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

- Enseignant militaire

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha matologie	Chimie Analytique et Bro-
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Anesthésie Réanimation Pr. Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie

- Enseignant militaire

Pr. IRAQI Hind
métaboliques

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 Houda

Pr. OUKABLI Mohamed*

Pr. RAHALI Younes
Doyen à la Pharmacie

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*

Endocrinologie et maladies

Microbiologie

Psychiatrie

Radiologie

Médecine Interne

Pharmacologie

Neuro-chirurgie

Oncologie Médicale

Pharmacognosie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Pharmacie Galénique **Vice-**

Génétique

Neurologie

Ophthalmologie

Neurologie

Physiologie

Rhumatologie

Anatomie Pathologique

Gastro-Entérologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Gastro-Entérologie

Chirurgie Pédiatrique

Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

- Enseignant militaire

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *
Maxillo-faciale

Stomatologie et Chirurgie

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam
Cytogénétique

Histologie- Embryologie-

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

- Enseignant militaire

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal
Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*
publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Noureddine*

Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation Pr.
Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

O.R.L

O.R.L

Microbiologie

- Enseignant militaire

Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi* publique et Hyg.	Médecine préventive, santé
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid publique et Hyg.	Médecine préventive, santé
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane publique et Hyg.	Médecine préventive, santé
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

- Enseignant militaire

Pr. AMELLAL Mina

Pr. SOULY Karim

Pr. TAHRI Rajae
togénétique

Anatomie

Microbiologie

Histologie-Embryologie-Cy-

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*

Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
tique

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid

Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*

Pr. BASSIR RIDA ALLAH

Pr. BOUATTAR TARIK

Pr. BOUFETTAL MONSEF

Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *

Pr. BOUZELMAT HICHAM*

Pr. BOUKHRIS JALAL*

Pr. CHAFRY BOUCHAIB*

Pr. CHAHDI HAFSA*

Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*

Pr. DAMIRI AMAL*

Pr. DOGHMI NAWFAL*

Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR

Pr. EL ANNAZ HICHAM*

Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*

Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*

Pr. EL KAOUI HAKIM*

Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*

Pr. EN-NAFAA ISSAM*

Néphrologie

Chirurgie réparatrice et plas-

Radiothérapie

Gynécologie-Obstétrique

Anatomie

Néphrologie

Anatomie

Chirurgie-Générale

Cardiologie

Traumatologie-Orthopédie

Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique

Neuro-chirurgie

Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation

Pharmacie-Galénique

Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

- Enseignant militaire

Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie
Maxillo-faciale	
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
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

- Enseignant militaire

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed macie Chimique	Chimie Organique et Phar-
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz tiques	Applications Pharmaceu-
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine technologie	Biologie moléculaire/Bio-
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
• Enseignant militaire	

Pr. OUADGHIRI Mouna

Pr. RAMLI Youssef

Pr. SERRAGUI Samira

Pr. TAZI Ahnini

Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie

Chimie

Pharmacologie

Génétique

Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines FMPR

- Enseignant militaire



DEDICACES



A ALLAH,

Louange à Dieu tout puissant, de m'avoir donné l'audace pour dépasser toutes les difficultés, 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 serai..

A MES TRÈS CHERS PARENTS

Mme MAZID MILOUDA ET Mr TAIE ALI

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point vous remercier comme il se doit.

Vous êtes la source de mes joies, et secret de mon courage. Vous serez toujours le modèle, Papa, par votre détermination, votre force et votre honnêteté ; Maman, par votre bonté, votre patience et votre dévouement envers nous.

Je ne saurais exprimer par tous les mots du monde l'immense amour que je vous porte, ni la reconnaissance profonde que je ressens pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez cessé de faire pour mon éducation et mon bien-être.

Ce fut grâce à vos encouragements que je suis arrivée à choisir cette noble profession, et grâce à vos conseils bienveillants et judicieux que je suis devenue ce que je suis.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne de votre nom, de votre éducation et de votre confiance.

Ce travail est le fruit de toutes les années de patience et de sacrifices consentis à mon égard.

Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon éternelle gratitude et de mon amour infini. Que Dieu tout puissant vous protège et vous accorde santé, bonheur et longue vie afin que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

J'espère ne jamais vous décevoir.

Je vous aime.

***A MA PLUS BELLE RENCONTRE,
MON TRÈS CHER ÉPOUX HIYAB SOUHAIB***

Je remercie Dieu d'avoir fait converger nos chemins. Aucun mot ne suffira à exprimer ma gratitude et mon profond attachement pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as entourée...

Je tiens à te remercier pour ta présence tout au long de la préparation de ce travail, pour ta patience dans les moments difficiles, pour ton écoute quand les problèmes surgissent, et aussi pour tes encouragements qui ne cessent de me faire progresser.

Je te dédie ce travail, qui est aussi le tien, en priant DIEU le Tout Puissant de préserver notre attachement mutuel, et de nous accorder une longue vie de bonheur, de prospérité et de succès, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.

Je t'aime.

A MA TRÈS CHÈRE SŒUR

TAIE OUMAIMA

En t'écrivant ces mots, j'ai le sourire aux lèvres, ce sourire que tu as toujours eu le talent de faire apparaître même dans mes moments les plus difficiles.

T'avoir eu à mes côtés durant ces longues années de médecine, était sans que je le sache, la meilleure chose qui aurait pu m'arriver.

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard.

Ensemble, on a étudié, stressé, et réussi.

Ensemble on s'est disputé, entraidé et amusé.

Chère sœur, on a bel et bien survécu aux études médicales.

Je te dédie ce travail, en espérant lire bientôt le tien, qui donnera naissance à un très bon médecin, heureuse et fière : TAIE Oumaima

Je t'aime sœurette

A MA TRÈS CHÈRE PETITE SŒUR

ET TRÈS CHER PETIT FRÈRE

TAIE SOUNDOUS ET TAIE MOHAMED ADIB

En souvenir d'une enfance où nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments, pour toute la complicité et la bonne entente qui nous unissent, ce travail est le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels.

Puissent l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Que dieu vous bénissent et vous apportent succès et bonheur.

Je vous aime.

A MES TRÈS CHÈRES GRAND-MÈRES

Mme YAMINA MAZID ET Mme MIMOUNT FILALI

Le succès de ce travail est une transmission d'un amour que vous avez éprouvé pour moi, directement ou à travers vos enfants, qui sont mes très chers parents.

Vous êtes ma fierté, mes origines et la lumière qui ne s'éteint jamais.

Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel.

Merci pour tout et que Dieu vous accorde bonne santé et longue vie.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

TAIE MOHAMED ET MAZID KADDOUR

Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme.

Que dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A MA TRÈS CHÈRE TANTE MAZID NAJAT

Tu es une personne formidable avec un grand cœur.

Merci de m'avoir protégé et rassuré, de m'avoir aidé à surmonter tant d'obstacles.

Je te remercie pour ta tendresse et ton attention.

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

***À TOUS MES ONCLES, MES TANTES, LEURS ÉPOUSES ET ÉPOUX,
À MES COUSINES ET COUSINS***

Il me serait difficile de vous citer tous. 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.

À MES BEAUX-PARENTS

Mme HALMIMALIKA ET Mr HIYAB MUSTAPHA

À MA BELLE-SŒUR HIYAB MERIEM

À MES BEAUX-FRÈRES

Je remercie Dieu de ce beau destin qui nous a réunis. Je vous remercie de m'avoir accueillie les bras ouverts. Je vous dédie ce travail témoignant de mon grand respect et mon estime envers vous.

Pour vos conseils et votre soutien moral.

J'implore Dieu qu'il vous apporte santé et bonheur.

***A MES FIDÈLES AMIES : MARIA, ROUFAIDA, HOUNAIDA,
WALAE, RIM***

Je vous suis reconnaissante pour le soutien moral et les encouragements que vous m'avez accordé tout au long de mon chemin. Merci pour toutes ces années d'amitié sincère et pour tous les moments passés à vos côtés. Merci pour tous les souvenirs que je partage avec vous. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour pour vous. Puisse Dieu maintenir notre amitié solide et durable. Je vous adore.

A tous mes enseignants tout au long de mes études

A tous mes amis de stages d'externat et d'internat

A toute la promotion 2013 de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

A tous mes amis du Lycée

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

À tous ceux qui ont pour mission cette noble tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

Je vous dédie ce travail



REMERCIEMENTS



**À MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE
THÈSE**

**MR LE PROFESSEUR AZZEDINE IBRAHIMI
CHEF DU LABORATOIRE DE BIOTECHNO-
LOGIE**

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de siéger à la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veillez considérer ce modeste travail, cher maître, comme l'expression de notre reconnaissance et notre respect.

À MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MME LE PROFESSEUR NAÏMA EL HAFIDI

PROFESSEUR DE PÉDIATRIE

IMMUNO-ALLERGOLOGIE

PNEUMOLOGIE PÉDIATRIQUE

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives, vos judicieux conseils, votre écoute et votre compétence.

Malgré vos obligations professionnelles, vous nous avez toujours accueillis avec sympathie, sourire et cordialité.

Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre disponibilité et votre extrême gentillesse.

Veillez accepter, l'assurance de ma profonde estime et ma vive reconnaissance.

À MON MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

MR LE PROFESSEUR AMINE EL HASSANI

PROFESSEUR DE PÉDIATRIE

DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'HÔPITAL CHEIKH ZAÏD

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter et adapter vos occupations afin de juger ce travail.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la bienveillance et la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JAMAL-EDDINE BOURKADI
PROFESSEURE DE PNEUMO-PHTISIOLOGIE
DIRECTEUR DE L'HOPITAL MOULAY YOUSSEF RABAT

Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons bénéficié, sur les bancs de la faculté et lors de notre stage au sein de votre service, de votre enseignement clair et précis. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration.

Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, chère maître, notre dévouement et notre éternelle reconnaissance.



ABBREVIATIONS



Abréviations

ABL	:	Abelson kinase
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AGCC	:	Acides gras à chaîne courte
AHR	:	Récepteur d'aryl d'hydrocarbone
AJ	:	Jonction d'adhésion
AKT	:	Protéine kinase B
ANG-1 / 2	:	Angiopoïétines 1 / 2
ANTI – IL 4	:	Anti interleukines 4
ANTI – IL 5	:	Anti interleukines 5
APC	:	Cellule présentatrice d'antigène
ARN	:	Acide ribonucléique
ARN db	:	Acide ribonucléique double brin
ARN m	:	Acide ribonucléique messenger
CCR3	:	Récepteur des chimiokines C-C de type 3
CD	:	Cellules dendritiques
CD c	:	Cellules dendritiques classiques
CD p	:	Cellules dendritiques plasmacytoïdes
CEP	:	C-terminally encoded peptide
CMH	:	Complexe majeure d'histocompatibilité
CML	:	Cellule musculaire lisse
CPA	:	Cellules présentatrices d'antigènes
CPG	:	Cytosine polyguanine
CRTH2	:	Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells
CS	:	Césarienne
CSI	:	Corticostéroïdes inhalés

CSM	: Cellules souches mésenchymateuses
CXCL	: Le ligand de chimiokine à motif C-X-C
CysLT	: Cystéinyl-leucotriènes
DA	: Dermatite atopique
DGGE	: L'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant
DP	: D prostanoid
DPP	: Dipeptide
DTP	: Dipeptide
ECP	: La protéine éosinophile cationique
EDN	: Neurotoxine dérivée des éosinophiles
EGF	: Facteur de croissance épidermique
EPO	: La peroxydase d'éosinophile
EPS	: Exopolysaccharides
ERC	: Essai randomisé contrôlé
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: L'hybridation fluorescente in situ
FOXA2	: La protéine A2 de Forkhead box
FOXP3	: Forkhead box P3
FXR	: Farnesoid X receptor
GATA	: Trans-acting T-cell-specific transcription factor
GM-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages
HDM	: House dust mite (acariens de la poussière domestique)
HRB	: Hyperréactivité bronchique
IgE	: Immunoglobuline e
IL	: Interleukines
IL-1RAcP	: IL-1 receptor accessory protein
IL9	: Interleukines 9
ILC2	: Cellules lymphoïdes innées 2
ILL	: Innate like lymphocyte

Intégrine Mac-1	: L'antigène macrophage-1
IRF4	: Facteur 4 régulateur de l'interféron
l'IFN γ	: Interféron γ
LBA	: Lavage broncho-alvéolaire
LEF1	: Facteur de liaison aux amplificateurs lymphoïdes 1
LGG	: Lactobacillus rhamnosus
LTE4	: Leucotriène e4
LTi	: Cellules inductrices de tissu lymphoïde
MAIT	: Mucosal-associated invariant T cells = Lymphocytes T invariants associés aux muqueuses
MALDI – TOF	: Désorption/ionisation laser assistée par matrice - temps de vol
MAPK	: Mitogen-activated protein kinases
MAV	: Maladie allergique des voies respiratoires
M-BAR	: Le récepteur des acides biliaires membranaires
MBP	: La protéine basique majeure
MEC	: Matrice extra cellulaire
MEP	: Matrice extra cellulaire pulmonaire
MEROPS	: Database des peptidases
MLCK	: Myosine kinase de la chaîne légère
MP	: Macrophages
MR1	: MHC-Related protein 1
MUC2	: Mucine intestinale
MUC5AC	: La mucine 5AC
NEB	: Corps neuroépithéliaux
NGS	: Le séquençage de nouvelle génération
NK	: Natural killer (cytotoxiques naturels)
NKG2D	: The natural killer group 2d
NKP	: Précurseurs des cellules NK (Natural Killer)
NOD	: Nucleotide-binding and oligomerization domain
OPP	: Oligopeptide

OVA	: Ovalbumine
OX40L	: Le ligand d'ox40
PBMC	: Les cellules mononuclées du sang périphérique
PC	: Concentration de provocation
PDGF	: Facteur de Croissance Dérivé des Plaquettes
PGD 2	: Prostaglandine 2
PNEC	: Les cellules neuroendocrines pulmonaires isolées
PRTP	: PI-type proteinase
RAG2 / IL2RG	: Gène activant la recombinaison 2 / Récepteur d'interleukine-2 gamma
RANTES	: Regulated upon activation, normal T cell expressed and se- creted
RORγT	: Récepteur orphelin lié au rétinoïde gamma t
SHP2	: Protéine tyrosine phosphatase 2
SICAM-1	: Molécule d'adhésion intercellulaire soluble
SNP	: Polymorphismes des mononucléotides
SP	: Sphingolipides
ST2	: Suppression de la tumorigénicité
T reg	: Lymphocytes T régulateurs
T-Bet	: Facteur de transcription T-box
TEM	: Migration trans-endothélial
TG2	: Transglutaminase 2
TGF-β	: Facteur de croissance transformant
Th17	: T helper 17
Th2	: T helper 2
Th9	: T helper 9
TJ	: Tight junctions (jonction serrée)
TLR	: Toll like receptor
TMAO	: Triméthylamine N-oxyde
TNF	: Facteur de nécrose tumorale

T-RFLP	: Polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux
TSLP	: Lymphopoïétine stromale thymique
TSLPR	: Récepteur de la lymphopoïétine stromale thymique
VCAM-1	: Molécule d'adhésion des cellules intégrines/vasculaires
VEGF	: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEGFR	: Récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEMS	: Volume expiratoire maximal en une seconde
VRS	: Virus respiratoire syncytial



LISTE DES FIGURES



Figure 1 : Hôte & microbiote - un superorganisme	5
Figure 2 : Schéma de la composition du microbiome, comprenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et son "champ d'activité"	9
Figure 3 : Le microbiote intestinal.....	10
Figure 4 : Diagramme schématique de la métagénomique et d'autres démarches communautaires.	13
Figure 5 : Abondance moyenne des phyla bactériens dans le microbiote intestinal	16
Figure 6 : Facteurs influençant le microbiote intestinal au cours du développement et des premières années de la vie.....	19
Figure 7 : Résumé des effets bénéfiques des acides gras à chaîne courte (AGCC).....	25
Figure 8 : Métabolisme protéique via le microbiote intestinal.....	27
Figure 9 : Interaction microbiote intestinal-immunité dans l'homéostasie.	33
Figure 10 : Principaux genres de bactéries et espèces du microbiome d'un adulte dans les voies respiratoires supérieures.	37
Figure 11 : Facteurs internes et externes qui conduisent à une dysbiose du microbiote pulmonaire.	43
Figure 12 : L'évolution du microbiome des voies respiratoires supérieures au cours de la vie humaine et le risque de maladies respiratoires.....	49
Figure 13 : Interaction entre le mycobiome et le système immunitaire.....	55
Figure 14 : Les facteurs influençant le microbiome pulmonaire.....	58
Figure 14 : L'axe intestin-poumon	62
Figure 15 : test de provocation bronchique direct à la métacholine	67
Figure 16 : Principales sous- populations lymphocytaires T et leurs cytokines engagées dans la physiopathologie de l'asthme	72
Figure 17 : Effets de la signalisation PGD2-CRTH2 dans l'asthme	74
Figure 19 : Mécanismes du remodelage du muscle lisse bronchique dans l'asthme (D'après Bara I. et al. ; Eur Respir J 2010 [111]).	87

Figure 20 : Distribution des ILL et ILC dans les poumons de l'homme	
.....	88
Figure 21 : Synthèse sur les types de cellules lymphoïdes innées (ILC), leurs voies d'activation et fonctions	
.....	91
Figure 22 : Le contrôle de l'engagement des lignées de cellules souches mésenchymateuses (MSC) dans l'asthme par la signalisation RhoA/Rho-kinase	
.....	95
Figure 23 : Perceptions de l'asthme au fil du temps : du dogme Th2 à la médecine personnalisée	
.....	101
Figure 24 : Rôle présumé du microbiote dans le développement de l'asthme au cours de la période périnatale	
.....	110
Figure 26 : Le rôle potentiel de l'axe intestin-poumon dans l'asthme	
.....	115
Figure 27 : Le réseau d'associations entre les caractéristiques de l'asthme à l'âge adulte et les membres du microbiote des voies aériennes	
.....	116
Figure 28 : A- classification des organismes dans une classification hiérarchique (à gauche) et classification taxonomique exemplaire de Moraxella ssp selon la taxonomie bactérienne (à droite)	
.....	119
Figure 29 : Contributions du microbiote dans la réponse à la corticothérapie	
.....	122
Figure 30 : Associations entre le microbiote respiratoire et les caractéristiques cliniques de l'asthme	
.....	125



LISTE DES TABLEAUX



Tableau 1 : Étymologie de microbiome/microbiote.....	8
Tableau 2 : Techniques utilisées pour caractériser le microbiote intestinal	14
Tableau 3 : Aperçu des glucides accessibles au microbiote intestinal colique et de leurs principaux utilisateurs bactériens	24
Tableau 4 : Principaux genres de bactéries et de champignons du microbiome des voies respiratoires inférieures de personnes adultes.....	41
Tableau 5 : Tests de provocation d’hyperréactivité bronchique non spécifique par le mécanisme direct et indirect.....	67
Tableau 6 : Genres bactériens associés à la dysbiose du microbiote intestinal et à l'asthme	109
Tableau 7 : Genres bactériens associés à la dysbiose du microbiote pulmonaire et à l'asthme	112



TABLE DES MATIÈRES



Introduction	1
Première Partie :Le Microbiote Humain	4
I. Notion du microbiote humain :	5
1. Définition du microbiome et du microbiote :.....	6
1.1 Microbiome :.....	6
1.2 Microbiote :.....	7
II. Microbiote intestinal :	10
1. Définition du microbiote intestinal :	10
2. Composition du microbiote intestinal :.....	11
2.1 Les techniques d'analyse de la composition du microbiote intestinal :.....	11
2.2 Divers micro-organismes composant le microbiote intestinal :.....	16
2.3 Régulation de la composition du microbiote intestinal :	18
2.3.1 Développement et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie :.....	18
2.3.2 Les facteurs indépendants de l'âge pouvant influencer le microbiote intestinal :	22
3. Les fonctions du microbiote intestinal :.....	22
3.1 Fonctions métaboliques et nutritionnelles :	22
3.1.1 Métabolisme des glucides :.....	23
3.1.2 Métabolisme des protéines :	25
3.1.3 Métabolisme des lipides :	27
3.1.4 Synthèse vitaminique :.....	29
4. Effet de barrière :	29
5. Fonction immunitaire :.....	31

III.	Le microbiote pulmonaire :	34
1.	Définition du microbiote pulmonaire :	34
2.	Microbiotes respiratoires et situations physiologiques :	35
2.1	Microbiote des voies aériennes supérieures :	35
2.2	Microbiote des voies aériennes inférieures :	40
2.3	Déséquilibres du microbiote : dysbiose	42
2.3.1	Définition du dysbiose (dysmicrobisme) :	42
2.3.2	Facteurs à l'origine de dysmicrobismes respiratoires :	43
2.3.3	Dysmicrobisme et troubles respiratoires :	46
3.	Méthodes d'analyse et caractéristiques du microbiote respiratoire :	50
3.1	Etude chez l'homme et modèles animaux	50
3.2	Caractérisation du microbiote	51
3.2.1	Techniques d'analyse moléculaire :	51
3.2.2	Les éléments du microbiote pulmonaire :	52
4.	Développement et variabilité du microbiote pulmonaire :	56
IV.	Rapports entre divers microbiotes :	60
1.	Liens entre les différents sites :	60
2.	Axe intestin-poumon avec l'immunité pulmonaire innée :	60
 Deuxième Partie : Immunopathologie De L'asthme		64
I.	L'asthme et physiopathologie :	65
1.	Hyperréactivité bronchique :	65
1.1	Définition :	65

1.2	HRB non spécifique :	66
1.3	HRB spécifique :	68
2.	Mécanismes immunologiques à médiation cellulaires impliqués dans l'inflammation bronchique	69
2.1	Rôle de la cellule dendritique dans l'initiation de la réponse allergique :	69
2.2	Rôle du lymphocyte T dans l'initiation de la réponse allergique :	70
2.3	Rôle des cellules inflammatoires non lymphocytaires.....	73
2.3.1	Le mastocyte :.....	73
2.3.2	Le polynucléaire éosinophile.....	74
2.3.3	Le polynucléaire neutrophile	75
2.3.4	Le macrophage et le monocyte	76
2.4	Rôle des cellules résidentes	77
2.4.1	La cellule épithéliale bronchique.....	77
2.4.2	La cellule endothéliale.....	79
3.	Remodelage bronchique :	80
3.1	Epithélium bronchique :	80
3.2	Membrane basale et matrice extra-cellulaire :	81
3.3	Glandes séro-muqueuses :	82
3.4	Angiogenèse :	83
3.5	Muscle lisse bronchique :	85
II.	Nouveaux protagonistes de l'immunopathologie de l'asthme :	88
1.	Cellules lymphoïdes innées :	88
2.	Lymphocytes Th9 :	92
3.	Petites protéines G	93

4.	Interleukines 17 :	95
5.	Cytokines dérivées de l'épithélium :	97
III.	De l'immunopathologie à la modification de l'immunité innée par le microbiote humain : 99	
1.	Du dogme Th2 aux phénotypes de l'asthme :	99
2.	Des phénotypes aux biothérapies de l'asthme :	101
3.	Des biothérapies à l'étude du microbiote humain :	103
Troisième Partie : Impact du microbiote humain dans le développement de l'asthme et les différentes perspectives thérapeutiques.		105
I.	La contribution du microbiome dans l'apparition de l'asthme :	106
1.	Le Microbiome intestinal :	107
2.	Le microbiome respiratoire :	111
3.	Mécanismes cellulaires impliqués :	114
II.	Microbiome respiratoire chez l'asthmatique :	116
1.	Dysbiose dans l'asthme :	116
2.	Réponse au traitement par les corticoïdes :	120
3.	Microbiome respiratoire lors des exacerbations d'asthme :	123
III.	Perspectives thérapeutiques et préventives :	126
1.	En régulant le microbiome intestinal :	127
2.	En régulant le microbiome pulmonaire :	131
3.	Perspectives d'avenir :	133
CONCLUSION.....		137
Résumés.....		139
BIBLIOGRAPHIE		143



Introduction



Il est vrai que les techniques moléculaires modernes ont prouvé que le poumon, longtemps considéré comme stérile, est colonisé par une myriade de micro-organismes. En effet, l'ensemble des voies respiratoires, du poumon aux cavités naso-pharyngée et nasales, est colonisé par des microorganismes bactériens, viraux et fongiques qui composent le microbiome pulmonaire. Par ailleurs, le contrôle et la modification du microbiome peuvent donner lieu à des interventions thérapeutiques visant à réduire la gravité des infections respiratoires, à prévenir l'apparition de sifflements et d'asthme, et à réduire les exacerbations d'asthme.

L'asthme est une inflammation chronique des bronches due à une interaction complexe de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques. Parmi ces facteurs, le rôle du microbiome est particulièrement préoccupant par son interaction avec le système immunitaire ce qui provoque une inflammation.

Les infections précoces par des virus, tels que le Virus Respiratoire Syncytial, peuvent altérer la composition du microbiome pulmonaire en favorisant l'émergence de Protéobactéries, un phylum également lié à la gravité de l'asthme.

La prévalence croissante de l'asthme au cours des dernières décennies, en particulier dans les pays industrialisés, a conduit à croire que les facteurs liés au mode de vie contribuent au développement de la maladie. Les hypothèses d'hygiène supposent qu'une réduction de l'exposition aux microbes environnementaux durant l'enfance, nuit à la maturation du système immunitaire et contribue au dysfonctionnement et au développement de maladies allergiques, y compris l'asthme.

En outre, des études ont montré que le microbiote humain est crucial pour la bonne expression et au fonctionnement corrects des lymphocytes T régulateurs, liant ainsi étroitement le microbiote au développement de l'asthme, ce qui nous amène à donner une importance à la recherche scientifique dans ce domaine.

Enfin, les antibiotiques peuvent altérer le microbiote intestinal et pulmonaire et perturber potentiellement la relation entre le microbiote et l'hôte. Par conséquent, les antibiotiques devraient être prescrits avec une sensibilisation accrue à leur effet nocif potentiel sur le microbiote chez

les jeunes enfants atteints ou non d'asthme. Le potentiel des probiotiques et des prébiotiques sur le microbiome pulmonaire reste inconnu.

Pour dénouer le rôle du microbiote humain dans le développement de l'asthme, nous allons tout d'abord détailler la composition du microbiote humain, à savoir le microbiote intestinal et pulmonaire, ses fonctions, et les différentes méthodes permettant son étude. Ensuite, nous exposerons les mécanismes immunologiques de l'asthme. Puis, nous expliquerons dans un troisième temps le principe selon lequel le microbiote humain peut influencer le développement de l'asthme. Enfin, nous conclurons par un aperçu des éventuelles perspectives thérapeutiques.



Première Partie :
Le Microbiote Humain



I. Notion du microbiote humain :

Le corps humain abrite toute une communauté de micro-organismes : bactéries, virus, parasites, et champignons non pathogènes, dits commensaux. Aujourd'hui, regroupés sous le terme de «microbiote», ils participent à de nombreuses fonctions biologiques. Les bactéries sont de loin les membres les plus nombreux du microbiote humain : la population bactérienne à elle seule est estimée entre 75 000 et 200 000 milliards d'organismes individuels, tandis que le corps humain tout entier est constitué d'environ 50 000 à 100 000 milliards de cellules corporelles. L'abondance microbienne suggère que le corps humain est en fait un « superorganisme », un ensemble de cellules et de gènes humains et microbiens et, par conséquent, un mélange de traits humains et microbiens (Figure 1) [1] .

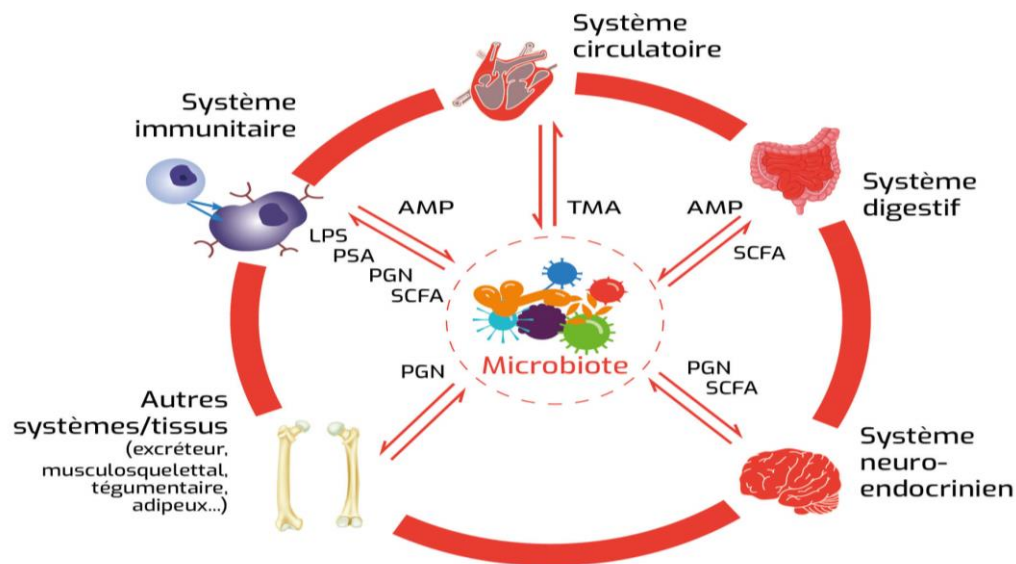


Figure 1 : Hôte & microbiote - un superorganisme

Tout au long du XXe siècle, un certain nombre d'autres micro-organismes ont été isolés des voies nasales, des cavités buccales, de la peau, du poumon, du tractus gastro-intestinal et du tractus urogénital et caractérisés comme faisant partie du microbiote humain.

La plupart des membres du microbiote humain sont bénéfiques pour les humains en leur fournissant des traits qu'ils ne posséderaient pas autrement. Certains microorganismes présents dans l'intestin humain, par exemple, obtiennent des nutriments à partir des aliments ingérés en contrepartie de leur contribution à la dégradation des aliments ou à la prévention de la colonisation de l'intestin par des bactéries nocives. Toutefois, de nombreux micro-organismes présents dans le microbiote humain sont étroitement liés à des organismes pathogènes (causant des maladies) ou sont eux-mêmes capables de devenir pathogènes. Parmi les exemples, on peut citer les espèces bactériennes des genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Neisseria*.

1. Définition du microbiome et du microbiote :

1.1 Microbiome :

Les communautés microbiennes ont été communément définies comme la collection de micro-organismes vivant ensemble. Plus précisément, les communautés microbiennes sont définies comme des assemblages multi-espèces, dans lesquels les (micro-)organismes interagissent les uns avec les autres dans un environnement contigu.

Le microbiome a été décrit comme une combinaison des mots "micro" et "biome", désignant comme "champ d'activité" une "communauté microbienne caractéristique" dans un "habitat raisonnablement bien défini qui présente des propriétés physicochimiques distinctes". Cette définition représente un progrès substantiel de la définition d'une communauté microbienne, car elle définit une communauté microbienne aux propriétés et fonctions particulières et ses

interactions avec son environnement, aboutissant à la formation de niches écologiques spécifiques. Cependant, il existe de nombreuses autres définitions du microbiome qui ont été publiées au cours des dernières décennies.

La définition la plus citée actuellement, celle de Lederberg, décrit les microbiomes dans un contexte écologique, comme une communauté de microorganismes commensaux, symbiotiques et pathogènes dans un espace corporel ou un autre environnement. Marchesi et Ravel se sont concentrés dans leur définition sur les génomes et les modèles d'expression génétique microbienne (et virale) et les protéomes dans un environnement donné et ses conditions biotiques et abiotiques dominantes [2]. Toutes ces définitions impliquent que les concepts généraux de la macro-écologie pourraient être facilement appliqués aux interactions microbe-microbe ainsi qu'aux interactions microbe-hôte.

1.2 Microbiote :

Le microbiote comprend tous les membres vivants formant le microbiome. L'étymologie et les différences entre les deux termes sont expliquées dans le tableau 1. Les bactéries, les archées, les champignons, les algues et les petits protistes doivent être considérés comme des membres du microbiome [2]. L'intégration des phages, des virus, des plasmides et des éléments génétiques mobiles est l'un des points les plus controversés de la définition du microbiome. Lorsqu'il s'agit d'utiliser des termes spécifiques, une différenciation claire entre microbiome et microbiote permet d'éviter la controverse concernant les membres d'un microbiome (Figure 2).

Tableau 1 : Étymologie de microbiome/microbiote

Microbiome	Les mots "micro" et "biome" sont d'origine grecque ancienne. "Micro" (μικρος) signifie petit, tandis que le terme "biome" est composé du mot grec bíos (βίος, vie) et modifié par la terminaison "ome" (anglicisation du grec).
Microbiote	Les mots "micro" et "biote" sont également d'origine grecque ancienne. Il s'agit d'une combinaison de "Micro" (μικρος, petit), avec le terme "biota" (βιοτα), qui désigne les organismes vivants d'un écosystème ou d'une zone particulière.

Le microbiote est généralement défini comme l'assemblage de micro-organismes vivants présents dans un environnement défini [2]. Comme les phages, les virus, les plasmides, les prions, les viroïdes et l'ADN libre ne sont généralement pas considérés comme des micro-organismes vivants, ils n'appartiennent pas au microbiote.

Le terme "microbiome", comprend non seulement la communauté des micro-organismes, mais aussi leur "champ d'activité" [3]. Ce dernier comprend l'ensemble des molécules produites par les microorganismes, y compris leurs éléments structurels (acides nucléiques, protéines, lipides, polysaccharides), leurs métabolites (molécules de signalisation, toxines, molécules organiques et inorganiques), ainsi que les molécules produites par les hôtes coexistants et structurées par les conditions environnementales voisines. Par conséquent, tous les éléments génétiques mobiles, tels que les phages, les virus et l'ADN extracellulaire, devraient être inclus dans le terme microbiome, mais ne font pas partie du microbiote (Figure 2).

De plus, à cet égard, il est important de considérer les aspects méthodologiques pour différencier l'ADN des organismes vivants et de leur environnement. Le terme microbiome est aussi parfois confondu avec le métagénome. Le métagénome est cependant clairement défini comme une collection de génomes et de gènes provenant des membres d'un microbiote [4].

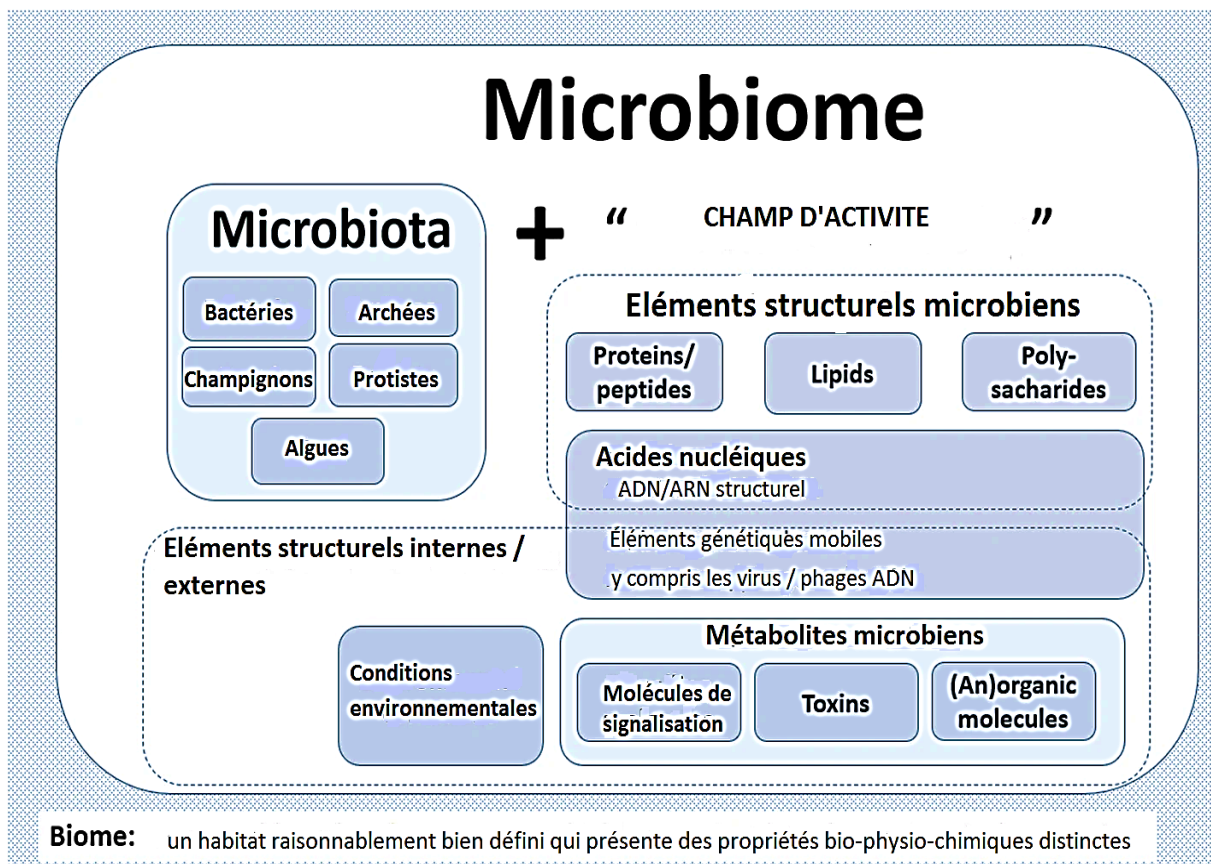


Figure 2 : Schéma de la composition du microbiome, comprenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et son "champ d'activité"

II. Microbiote intestinal :

1. Définition du microbiote intestinal :

Le tube digestif abrite la communauté microbienne la plus importante et la plus complexe du corps humain, le microbiote intestinal, qui comprend environ 800 espèces de bactéries différentes. La distribution de cette microflore est inégale, les concentrations les plus élevées se trouvent dans le côlon (Figure3).

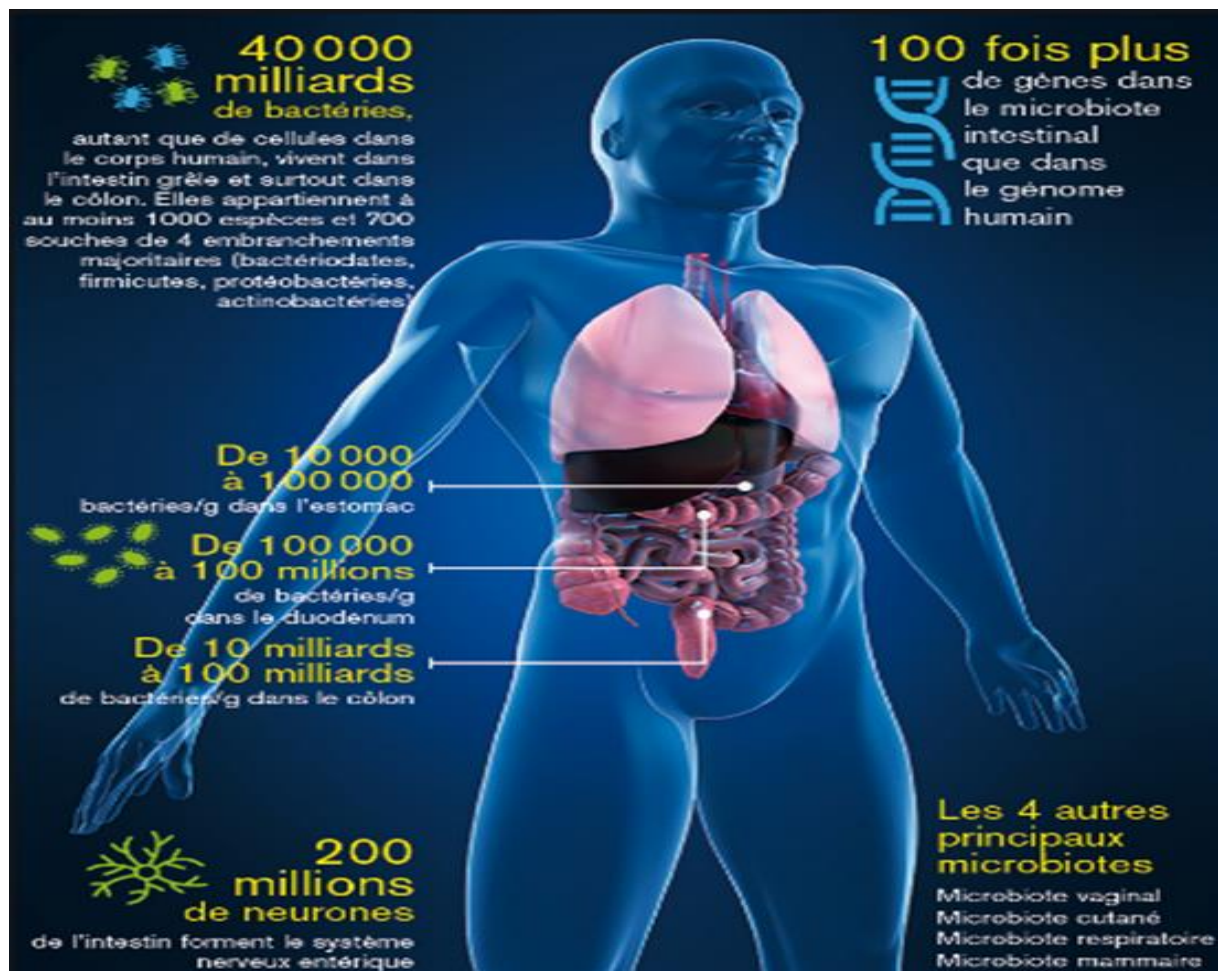


Figure 3 : Le microbiote intestinal

La colonisation bactérienne de l'intestin humain par des microbes environnementaux, qui commence immédiatement après la naissance, devient plus complexe avec l'âge, avec un degré élevé de variabilité entre les individus humains.

Le tractus gastro-intestinal est le principal site où les micro-organismes et les antigènes environnementaux interagissent avec l'hôte. Le microbiote intestinal est essentiel au développement de l'intestin, à l'homéostasie et à la protection contre les attaques pathogènes. De plus, les microbes intestinaux sont impliqués dans les réactions métaboliques, ils ont également des effets trophiques sur l'épithélium intestinal, en favorisant le développement des microvillosités intestinales, et jouent un rôle fondamental dans la maturation des réponses immunitaires innées et adaptatives de l'hôte.

2. Composition du microbiote intestinal :

2.1 Les techniques d'analyse de la composition du microbiote intestinal :

Pendant de nombreuses années, la culture et le typage moléculaire ont été les standards de référence pour l'identification des espèces bactériennes. Bien que l'identification bactérienne par culture soit relativement peu coûteuse, elle exige beaucoup de travail et la culture seule donne une vision limitée de la diversité du microbiote intestinal car <30% des membres du microbiote intestinal ont été cultivés à ce jour. Ils peuvent en fait être cultivables, mais les conditions de croissance permissives pour ces organismes n'ont pas encore été développées ou découvertes. Cependant, les techniques indépendantes de la culture ont révolutionné notre connaissance du microbiote intestinal, car elles sont capables de donner un " aperçu " plus représentatif de ce créneau. Ces techniques sont basées sur les divergences de séquence de la petite sous-unité de l'ARN ribosomique (ARNr 16S), et sont capables de démontrer ce qui suit : premièrement, la diversité microbienne du microbiote intestinal ; deuxièmement, des informations qualitatives et quantitatives sur les espèces bactériennes ; et troisièmement, les changements dans le microbiote intestinal en relation avec la maladie.

Des exemples de ces techniques comprennent l'électrophorèse sur gel en gradient dénaturant (DGGE), le polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminaux (T-RFLP), l'hybridation fluorescente in situ (FISH), les puces à ADN et le séquençage du gène ARNr 16S de nouvelle génération (Tableau 2).

Bien que l'utilisation de la technologie de l'ARNr 16S ait considérablement fait progresser notre connaissance de la composition du microbiote intestinal et permis d'établir des comparaisons entre la bonne santé et diverses maladies, elle n'a pas répondu à la question la plus importante, à savoir la signification biologique ou clinique de l'association entre un modèle microbien donné et un état pathologique. S'agit-il d'une cause ou d'un effet ? La métagénomique (également connue sous le nom de génomique environnementale ou génomique communautaire) représente le développement le plus récent dans l'analyse du microbiote intestinal et est capable de répondre à cette question. La technique de la métagénomique a été décrite pour la première fois par Handelsman en 1998, lorsqu'elle a été utilisée pour l'étude du microbiote du sol. Cette technique est particulière en ce sens qu'elle consiste à séquencer un échantillon représentatif de tous les fragments d'ADN présents dans l'échantillon plutôt qu'à séquencer des fragments d'ADN particuliers.

La métagénomique a prouvé que le microbiote intestinal est enrichi de gènes qui sont essentiels aux fonctions de l'hôte, à savoir la biosynthèse des vitamines. En plus de la métagénomique, il existe d'autres approches « omiques » communautaires qui étudient les métabolites, les protéines et l'ARN correspondant successivement à la métabolomique, métaprotéomique et métatranscriptomique. L'assemblage de ces approches nous permettra de mieux comprendre le fonctionnement du microbiote intestinal (Figure 4) [5].

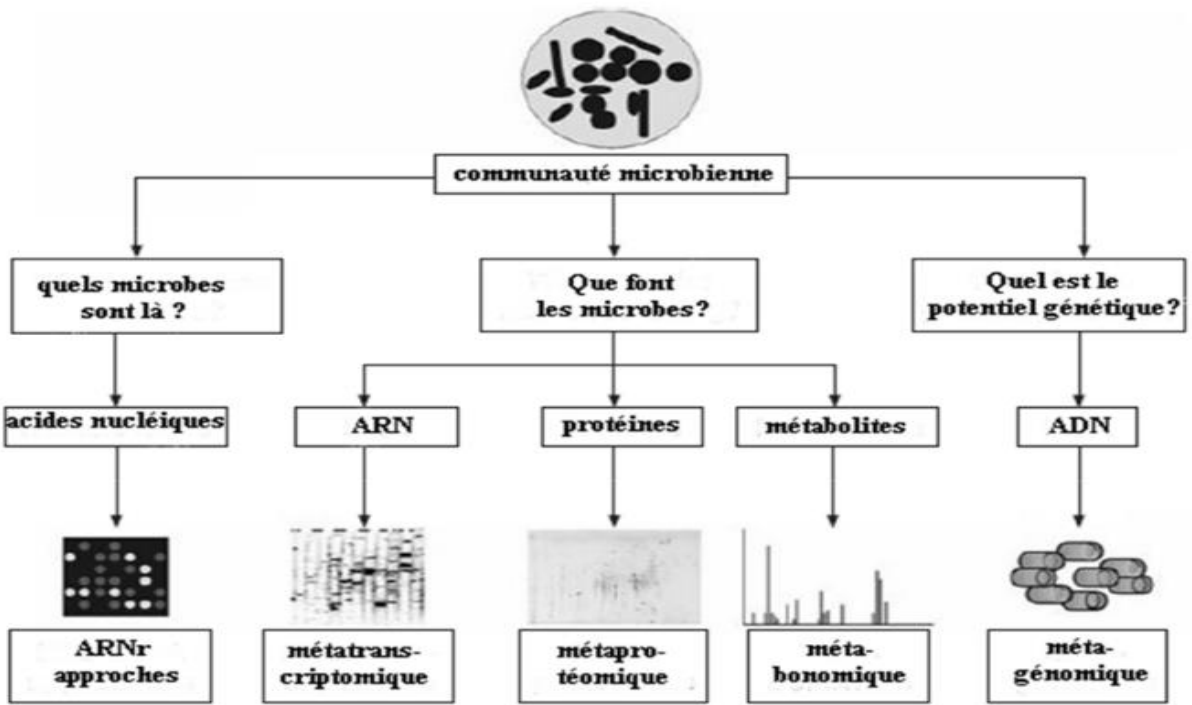


Figure 4 : Diagramme schématique de la métagénomique et d'autres démarches communautaires.

Tableau 2 : Techniques utilisées pour caractériser le microbiote intestinal

Méthodes	Principe	Avantages	Inconvénients
Culture classique	Isolement des bactéries sur des milieux sélectifs	Peu coûteux, semi-quantitatif	-Culture difficile des bactéries anaérobies strictes -Caractérisation très imprécise du microbiote, composé de 80 % d'espèces non cultivables -Pas de caractérisation des fonctions du microbiote
qPCR	Amplification et quantification de l'ARNr 16S. Le mélange réactionnel contient un composé qui devient fluorescent lorsqu'il se lie à l'ADN double brin	Identification phylogénétique, quantitative, rapide	incapable d'identifier les espèces inconnues, biais lié au PCR.
DGGE/TGGE	Séparation en gel des amplicons d'ARNr 16S à l'aide d'un dénaturant/d'une température	Des bandes rapides, semi-quantitatives, peuvent être excisées pour une analyse plus approfondie	Pas d'identification phylogénétique, biais lié au PCR.
T-RFLP	Les amorces marquées par fluorescence sont amplifiées, puis des enzymes de restriction sont utilisées pour digérer l'amplicon de l'ARNr 16S. Les fragments digérés sont séparés par électrophorèse sur gel	Rapide, semi-quantitatif, peu coûteux.	Pas d'identification phylogénétique, faible résolution, biais lié au PCR.

FISH	Les sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence s'hybrident avec les séquences d'ARNr 16S. Lorsque l'hybridation se produit, la fluorescence peut être dénombrée par cytométrie de flux.	Identification phylogénétique, semi-quantitative, pas de biais de PCR	- Dépend des séquences de la sonde - Impossible d'identifier les espèces inconnues
Les puces à ADN (DNA microarrays)	Les sondes oligonucléotidiques à marquage fluorescent s'hybrident avec des séquences de nucléotides complémentaires. Fluorescence détectée par un laser.	Identification phylogénétique, semi-quantitative, rapide	Hybridation croisée, biais lié au PCR, les espèces présentes en faibles concentrations peuvent être difficiles à détecter
Séquençage du gène de l'ARNr 16S cloné	Clonage de la pleine longueur de l'amplicon de l'ARNr 16S, séquençage de Sanger et électrophorèse capillaire.	Identification phylogénétique, quantitative	Biais PCR, laborieux, coûteux, biais de clonage.
Métagénomique	Séquençage direct de l'ensemble de l'ADN extrait d'un échantillon de selles, sans étapes d'amplification	-Caractérisation la plus juste de la composition et de la diversité du microbiote -Caractérisation des fonctions du microbiote.	-Coût élevé -Stockage et analyse coûteuse en ressources informatiques.

2.2 Divers micro-organismes composant le microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal est composé de plusieurs espèces de micro-organismes, dont des bactéries, des virus, des archaeas, des parasites et des champignons.

❖ Les bactéries :

Sur le plan taxonomique, les bactéries sont classées en fonction des phyla, classes, ordres, familles, genres et espèces. Seuls quelques phyla sont représentés, comprenant plus de 160 espèces. Les phyla microbiens intestinaux dominants sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, les Actinobacteria, les Proteobacteria, les Fusobacteria et les Verrucomicrobia . Les deux phyla Firmicutes et Bacteroidetes représentent 90% du microbiote intestinal [6] (figure 5).

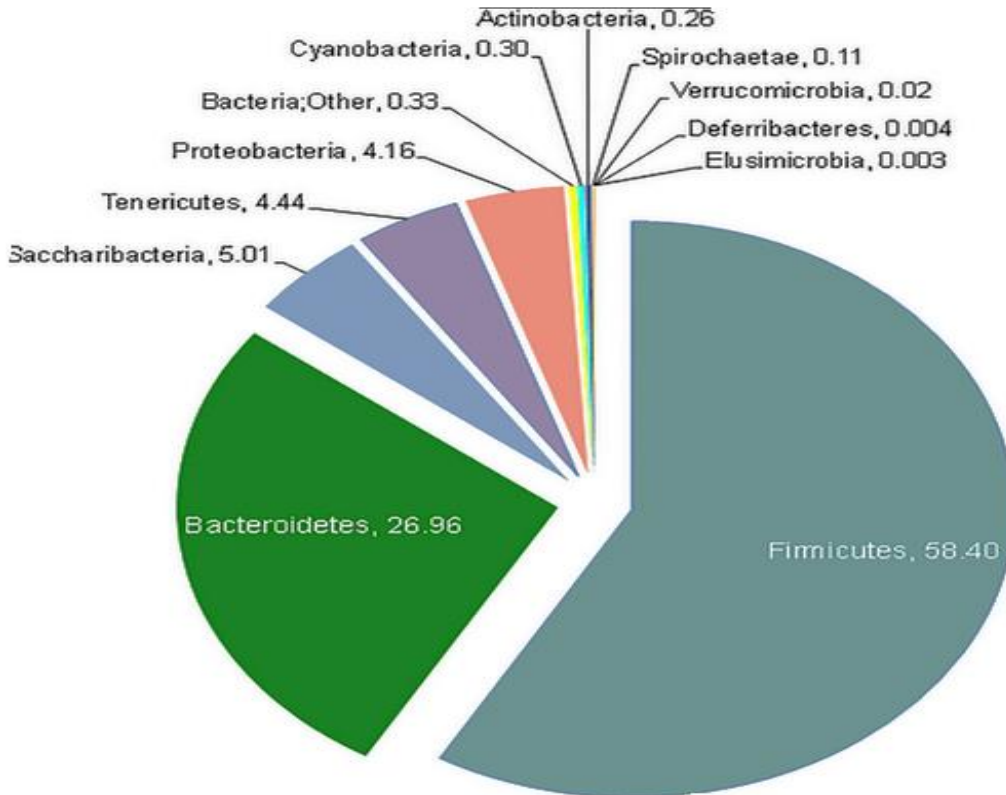


Figure 5 : Abondance moyenne des phyla bactériens dans le microbiote intestinal .

Le phylum Firmicutes est composé de plus de 200 genres différents tels que Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus et Ruminococcus. Les genres Clostridium représentent 95% des phyla Firmicutes. Les Bacteroidetes sont constitués de genres prédominants tels que Bacteroides et Prevotella. Quant au phylum des Actinobactéries, il est proportionnellement moins abondant et principalement représenté par le genre Bifidobacterium.

❖ **Les autres micro-organismes :**

Outre les bactéries, qui sont les plus étudiées, on trouve d'autres types de micro-organismes dans le microbiote intestinal. *Les champignons* sont quantitativement très peu représentés par rapport aux bactéries, avec 10^5 à 10^6 champignons par gramme de selles, mais ils sont généralement 100 fois plus grands que les bactéries, et leur complexité est également très élevée, ce qui tend à prouver qu'ils sont également des agents importants de la flore intestinale. Des rapports suggèrent que l'intestin humain est peuplé de trois phyla fongiques : Ascomycota, Basidiomycota, et Zygomycota [7], avec le "noyau" de 10 genres identifiés dans la majorité des échantillons du tractus gastro-intestinal consistant en Candida (particulièrement C. albicans), Saccharomyces (particulièrement S.cerevisiae), Penicillium, Aspergillus, Cryptococcus, Malassezia (particulièrement M.restricta), Cladosporium, Galactomyces, Debaryomyces, et Trichosporon [7].

Les archées constituent un domaine de vie distinct des bactéries et des eucaryotes. Bien qu'elles partagent des propriétés avec les bactéries et les eucaryotes, les archées présentent des caractéristiques uniques qui ne sont présentes dans aucun de ces deux domaines. La majorité des archées détectées dans le tractus gastro-intestinal humain sont des organismes producteurs de méthane (méthanogènes), qui possèdent la capacité unique de respirer H_2 et de produire du méthane comme principal produit métabolique dans des conditions d'anaérobiose. Les méthanogènes du tractus gastro-intestinal humain représentent jusqu'à 10 % de tous les anaérobies intestinaux, M. smithii étant l'archée prédominante, trouvée chez presque tous les sujets, peut-être en raison de sa capacité à établir une association syntrophique avec plusieurs espèces bactériennes. Outre ces archées méthanogènes, des membres de l'ordre des Desulfurococcales, des Sulfolobales, des Thermoproteales, des Nitrososphaerales et des Halobacterales ont également

été détectés dans l'intestin humain [8]. Toutefois, comme ils sont peu diversifiés et difficiles à cultiver et à analyser, l'impact de ces micro-organismes sur la santé humaine reste sous-estimé.

À contrario, les populations de *virus* procaryotes (bactériophages et archaeophages) sont très variées et de plus en plus bien connues dans l'écosystème intestinal humain. La métagénomique a révélé une forte proportion de prophages (gènes de bactériophages introduits dans les chromosomes bactériens) dans le microbiome intestinal. Les phages, en contaminant et en détruisant certaines bactéries, interviennent dans les cycles biogéochimiques, et sont par ailleurs impliqués dans le maintien de la variété des espèces microbiennes [9].

2.3 Régulation de la composition du microbiote intestinal :

2.3.1 Développement et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie :

Le microbiote est établi à la naissance, via le contact avec le microbiote maternel. Il se développe tout au long de la vie sous l'influence de plusieurs facteurs, comme les habitudes alimentaires ou les traitements antibiotiques.

❖ Colonisation in utéro :

Depuis des dizaines d'années, l'environnement du fœtus est considéré comme stérile dans des conditions physiologiques. Depuis l'identification de divergences dans les bactéries symbiotiques provenant d'échantillons de méconium entre les nouveau-nés normaux en bonne santé et les nouveau-nés césariés, la notion de stérilité du milieu fœtal intra-utérin a été remise en question. Récemment, une étude métagénomique du génome entier de spécimens placentaires prélevés dans des conditions stériles a révélé une flore microbienne placentaire unique comprenant des microbes commensaux non pathogènes des phyla Tenericutes, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Fusobacteria. Il a été également signalé que le liquide amniotique abrite une communauté microbienne distincte caractérisée par une faible diversité, une faible richesse et une prédominance de protéobactéries [10] (figure 6).

Tout comme le placenta et le fœtus, le méconium était auparavant considéré comme stérile. Cependant, certaines études récentes ont démontré que le méconium contient un microbiote complexe. Une récente étude de profilage microbien basée sur le séquençage à haut débit de l'ARNr 16S montre que, quel que soit le mode d'accouchement, la population microbienne du méconium est assez similaire à celle du placenta maternel entre les couples mère-enfant [11]. Malgré l'absence de preuves directes, ces résultats indiquent que les bactéries sont transmises au fœtus par la mère, ce qui suggère que la manipulation du microbiote oral et intestinal pendant ou avant la grossesse pourrait affecter non seulement l'issue de la grossesse, mais aussi la santé du fœtus et du nourrisson.

La colonisation in utero peut être influencée par divers facteurs, à savoir le régime alimentaire maternel, l'infection prénatale, le stress maternel pendant la grossesse et la supplémentation prénatale en probiotiques.

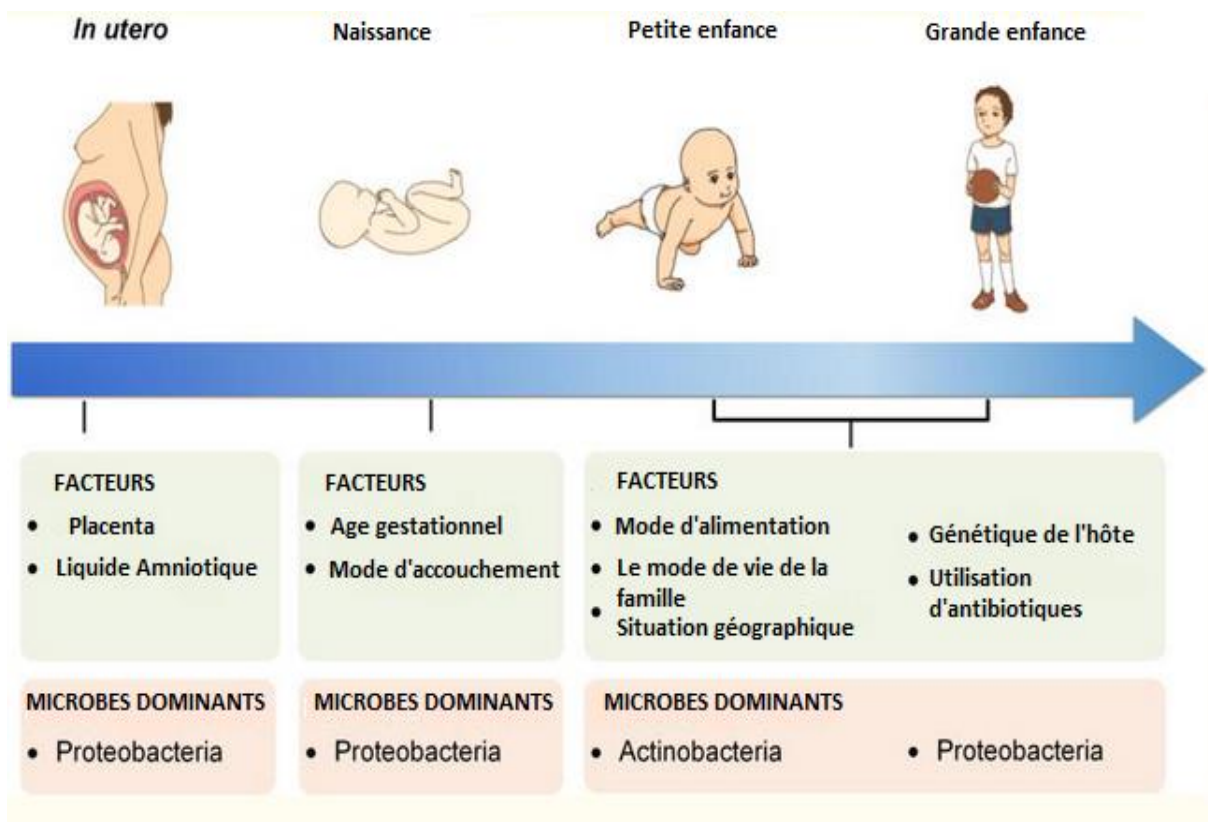


Figure 6 : Facteurs influençant le microbiote intestinal au cours du développement et des premières années de la vie.

❖ Le microbiote après la naissance :

Les périodes néonatale et infantile sont des périodes importantes dans l'établissement de la communauté microbienne intestinale. Au moment de la naissance, les microbes colonisent le nouveau-né (figure 5). Le microbiome méconial des nouveau-nés par voie vaginale est plus semblable au microbiome vaginal de la mère qui est dominé par *Prevotella* spp. et *Lactobacillus*. Les nouveau-nés par césarienne n'entrent pas en contact direct avec la population microbienne du vagin et risquent donc davantage d'avoir un microbiome dominé par des microbes tels que *Corynebacterium*, *Staphylococcus* et *Propionibacterium* spp. provenant de la peau de la mère, de l'environnement hospitalier ou du personnel hospitalier [12].

Au cours de la première semaine suivant la naissance, une dominance d'Actinobactéries (comprendant principalement le genre *Bifidobacterium*) a été observée chez les nourrissons nés par voie basse, tandis que les Firmicutes constituent la population microbienne la plus répandue chez les nourrissons nés par césarienne [25]. En outre, la prévalence des bifidobactéries n'a cessé d'augmenter au fil du temps, tant chez les nourrissons ayant subi un accouchement par voie basse que chez les nourrissons ayant subi un accouchement par CS [13].

En ce qui concerne l'apport alimentaire (figure 5), le microbiote intestinal des nouveau-nés est considérablement influencé par le mode d'alimentation, et les différences de microbes intestinaux entre les nourrissons nourris exclusivement au sein et ceux nourris au lait artificiel ont été bien documentées [14].

Comme l'indiquent plusieurs études, les selles des nourrissons allaités contiennent plus de Lactobacilles et de bifidobactéries et moins d'agents pathogènes potentiels que les selles des nourrissons nourris au lait artificiel, qui contiennent une flore microbienne intestinale plus diversifiée dominée par *Bacteroides*, *Clostridia*, *Staphylococci*, *Enterobacteria*, *Enterococci* et *Atopobium* [15]. Avec le retrait du lait maternel et l'introduction d'aliments solides, la diversité du microbiote intestinal augmente, les actinobactéries et les protéobactéries deviennent les composants dominants du microbiote du nourrisson. En revanche, le niveau de la bifidobactérie dominante dans la communauté microbienne diminue avec l'ajout d'aliments solides. Cette transition du microbiote intestinal prend généralement de 3 à 5 ans, et les changements majeurs

concernant l'abondance relative des groupes taxonomiques se produisent pendant cette période. La diversification du microbiote du nourrisson se poursuit progressivement pendant cette période critique et évolue vers un microbiote intestinal semblable à celui de l'adulte avant de devenir plus complexe et stable [16].

Outre les modes d'accouchement et d'alimentation, d'autres facteurs, dont l'âge gestationnel à la naissance, la situation géographique, le mode de vie familial, la génétique de l'hôte et l'utilisation d'antibiotiques, sont également responsables de la colonisation du microbiote intestinal du nourrisson (figure 6).

❖ **Le microbiote intestinal à l'âge adulte :**

Le microbiote intestinal des adultes de différentes régions du monde a été étudié de manière beaucoup plus détaillée que celui des enfants. Il a été suggéré que le microbiote est relativement stable et résistant chez les adultes, en l'absence de facteurs de stress externes extrêmes (par exemple, des changements de régime alimentaire ou un traitement antibiotique) [17]. Cette résilience considérable lui permet de revenir à son état initial lorsqu'un défi cesse.

À ce jour, la majorité des analyses du microbiote ont porté sur le microbiote adulte du tractus gastro-intestinal, qui inclut majoritairement des Firmicutes, des Bacteroidetes et des Proteobacteria.

❖ **Le microbiote intestinal chez les personnes âgées :**

Les modifications du microbiote intestinal liées à l'âge sont associées aux changements physiologiques dans le tube digestif, ainsi que dans les habitudes alimentaires, avec un déclin concomitant de la réponse normale du système immunitaire qui peut contribuer à un risque accru d'infection et de fragilité [18]. Le microbiote intestinal des sujets âgés est caractérisé par une diversité bactérienne réduite, des changements dans les espèces dominantes, un recul des microorganismes bénéfiques, une augmentation des bactéries anaérobies facultatives et une diminution de la disponibilité des acides gras à chaîne courte. Plus précisément, lorsqu'on compare le microbiote des personnes âgées à celui d'adultes plus jeunes, on constate des niveaux plus faibles de Firmicutes, principalement le Clostridium cluster XIVa et le Faecalibacterium praus-

nitzii, et d'Actinobactéries (principalement les bifidobactéries), et une augmentation des populations de Protéobactéries, associés à une diminution globale de la qualité de vie des personnes âgées. Plusieurs facteurs jouent un rôle majeur dans la vieillesse et risquent d'entraîner les modifications observées du microbiote intestinal, notamment l'augmentation générale de la consommation de médicaments, les carences alimentaires et les changements hormonaux.

2.3.2 Les facteurs indépendants de l'âge pouvant influencer le microbiote intestinal :

Le rôle de la colonisation microbienne est indispensable pour maintenir une réponse immunitaire équilibrée au cours de la vie. Cependant, les événements qui régulent l'établissement du microbiote, leur timing et leur interaction avec l'hôte ne sont pas encore totalement compris.

Des facteurs tels que l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, l'environnement, les mesures d'hygiène, le régime alimentaire et l'utilisation d'antibiotiques influencent considérablement sur le microbiote intestinal.

3. Les fonctions du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal peut être envisagé comme un réel organe à part entière. Il possède de multiples fonctions, dont la plupart sont bénéfiques pour l'hôte.

3.1 Fonctions métaboliques et nutritionnelles :

Le microbiome intestinal humain est un élément essentiel de la digestion. Il décompose les glucides complexes, les protéines et à un degré moindre les lipides qui atteignent le tractus gastro-intestinal inférieur.

Ce processus donne lieu à une multitude de métabolites microbiens qui peuvent agir à la fois localement et de manière systémique (après avoir été absorbés dans la circulation sanguine).

L'impact de ces substances biochimiques sur la santé humaine est complexe, car des métabolites potentiellement bénéfiques et éventuellement toxiques peuvent être produits par ces voies microbiennes, et dans certains cas, ces effets dépendent de la concentration du métabolite ou de la localisation de l'organe.

3.1.1 Métabolisme des glucides :

La fraction du régime alimentaire qui atteint le gros intestin est en grande partie composée de polysaccharides complexes contenant des liens résistants aux enzymes digestives de l'hôte.

Une grande diversité de glucides complexes est alors disponible pour le métabolisme du microbiote colique, y compris des polysaccharides non digestibles, mais aussi des monosaccharides et des disaccharides qui ne sont pas entièrement absorbés dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, en raison d'une surconsommation ou d'un manque de digestion, et certains substrats endogènes (glycoprotéines ; tableau 3) [19].

L'amidon résistant (RS1 à RS4) est quantitativement un type des principaux polysaccharides complexes fournis au microbiote par l'alimentation. Les humains sécrètent des enzymes (amylases et gluco-amylases) qui dégradent complètement l'amidon mais pas l'amidon résistant. En outre, les polysaccharides non amylacés, notamment les polysaccharides de la paroi cellulaire des plantes (cellulose, hémicellulose, lignine) et les polysaccharides de stockage (pectine et oligosaccharides), ne sont pas dégradés dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal et peuvent être fermentés par le microbiote colique.

En outre, les monosaccharides et disaccharides tels que le lactose, le fructose et les glycols (sorbitol, lactitol et autres polyols) peuvent également atteindre le gros intestin en cas de malabsorption intestinale ou de suralimentation de ces sucres, largement utilisés pour la formulation d'aliments ou de boissons transformés [20] . Les glycanes endogènes d'origine hôte tels que les mucopolysaccharides (glycoprotéines) ou les exopolysaccharides (EPS) d'origine bactérienne sont également accessibles au microbiote intestinal humain.

Tableau 3 : Aperçu des glucides accessibles au microbiote intestinal colique et de leurs principaux utilisateurs bactériens

Substrats	Origine	Principales bactéries utilisatrices
Amidon résistant (RS1 à RS4)	Fibres alimentaires	Ruminococcus, Bacteroides
Cellulose	Fibres alimentaires	Ruminococcus, Bacteroides
Fructane (inuline + fructooligosaccharides)	Fibres alimentaires et oligosaccharides	Bacteroides, Roseburia, Faecalibacterium, Bifidobacterium
Lactose (si malabsorption)	Sucre alimentaire	Lactobacillus, Bifidobacterium
Fructose (si malabsorption et surnutrition)	Sucre alimentaire	Bifidobacterium, Roseburia
Glycols (sorbitol, mannitol, etc.)	Sucre alimentaire	Lactobacillus, Escherichia
Polysaccharides bactériens	Polysaccharides bactériens endogènes	Bifidobacterium, Anaerostipes, Prevotella

Les principaux produits de la fermentation bactérienne après la fermentation des hydrates de carbone alimentaires sont les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate). Ceux-ci jouent apparemment un grand rôle dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales dans le côlon, en plus d'autres fonctions importantes (figure 7).

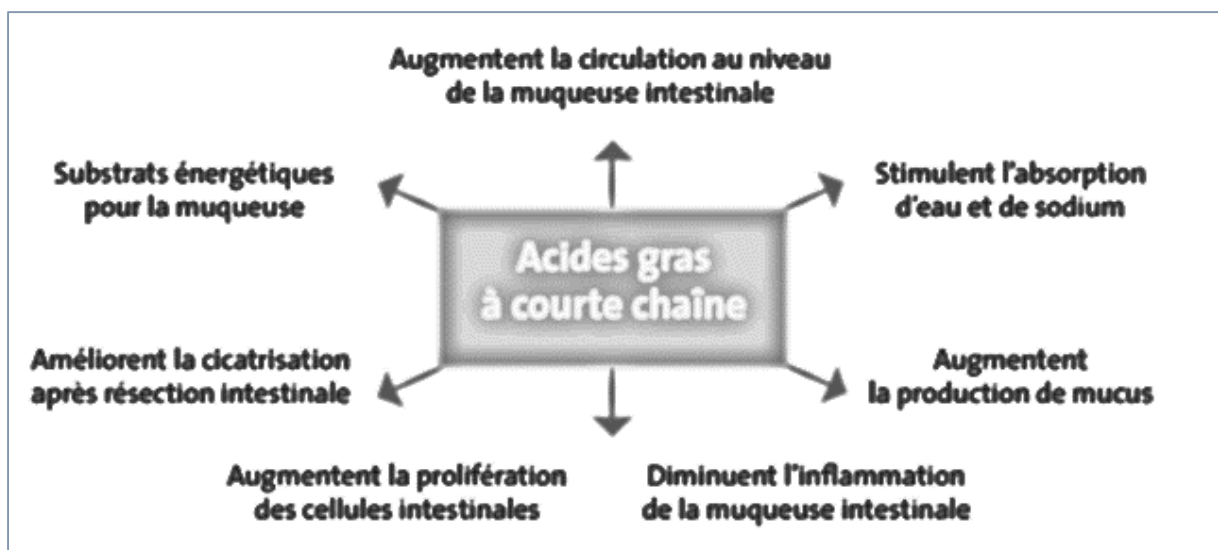


Figure 7 : Résumé des effets bénéfiques des acides gras à chaîne courte (AGCC).

3.1.2 Métabolisme des protéines :

Les premières étapes du métabolisme protéique bactérien comprennent l'hydrolyse extracellulaire des protéines par différentes protéases bactériennes. D'après la base de données MEROPS sur les peptidases, les bactéries contiennent un nombre très diversifié de protéases différentes, présentes dans de nombreuses espèces de microbiotes intestinaux communs tels que Clostridiiums, Bacteroidess, Lactobacilluss, etc. contenant jusqu'à des centaines de protéases différentes identifiées.

Certaines bactéries, comme les bactéries lactiques, ont développé des systèmes protéolytiques sophistiqués pour compenser leurs capacités réduites de biosynthèse d'acides aminés. Les systèmes protéolytiques des bactéries lactiques consistent en des protéases extracellulaires ou liées à la membrane (principalement PrtP et CEP) qui dégradent les protéines en oligopeptides, puis les incorporent dans la cellule via des transporteurs de peptides (Opp, Dpp, Dtp, pour oligopeptide, dipeptide et di-tripeptide, respectivement) et enfin de nombreuses peptidases intracellulaires qui dégradent les peptides en peptides courts et en acides aminés. Les bactéries peuvent incorporer directement les acides aminés disponibles comme substrats pour la biosynthèse des protéines ou effectuer des réactions cataboliques pour les utiliser comme sources d'énergie ou pour produire d'autres métabolites [21].

La fermentation des acides aminés dans le côlon se fait principalement par désamination, entraînant la production d'acides gras saturés et d'ammoniac (NH_3). Ce dernier est absorbé en grande partie par la muqueuse colique, transporté vers le foie via la veine porte, où il est transformé en urée et excrété dans l'urine. En revanche, l'ammoniac peut représenter la principale source d'azote pour de très nombreuses espèces bactériennes du côlon. Au sein de la cellule bactérienne, les aminotransférases assurent, par le transfert de l'ammoniac sur les squelettes carbonés, la synthèse des acides aminés nécessaires à la bactérie. Outre l'ammoniac, la désamination des acides aminés à chaîne ramifiée peut donner lieu à d'autres composés toxiques, notamment des composés phénoliques et indoliques. Ces métabolites sont absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique avant d'être excrétés dans les urines. Toutefois, il a été constaté que la formation accrue de phénols et d'indoles est associée à diverses pathologies chez l'homme (figure 8).

De nombreux facteurs peuvent influencer la fermentation des protéines dans l'intestin, comme la disponibilité du substrat, le temps de transit, le pH et l'osmolarité.

Le rapport entre les glucides disponibles et les protéines détermine l'utilisation des substrats par le microbiote intestinal, et chez l'homme, il a été démontré que la disponibilité de glucides complexes réduit la fermentation des protéines. Un temps de transit long et un pH élevé sont

également associés à des niveaux élevés de fermentation des protéines. Par conséquent, les ratios de glucides et de protéines alimentaires peuvent fortement influencer les voies métaboliques activées dans le gros intestin et le flux des métabolites générés [21].

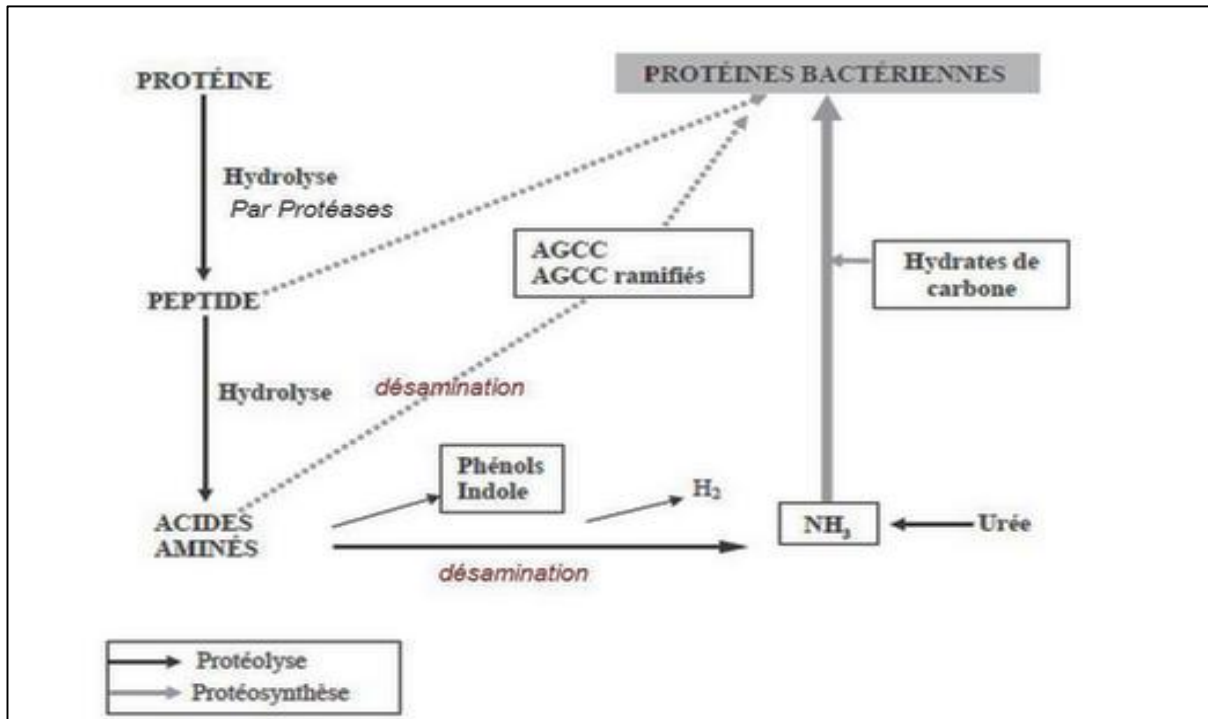


Figure 8 : Métabolisme protéique via le microbiote intestinal

3.1.3 Métabolisme des lipides :

L'intestin n'est pas seulement le site de la digestion et de l'absorption des lipides, il est aussi le principal foyer du microbiote. Le microbiote intestinal a la capacité de moduler la composition, la digestion et l'absorption des lipides alimentaires, modifiant potentiellement la formation des lipoprotéines intestinales.

Les lipides sont les principaux constituants structurels des membranes cellulaires. En tant que molécules de stockage d'énergie, ils stockent également près de deux fois plus d'énergie que celle libérée par le catabolisme des protéines ou des hydrates de carbone. En outre, les lipides

régulent de nombreuses fonctions biologiques essentielles, notamment les processus de signalisation intracellulaire. Par exemple, les sphingolipides (SP), en particulier les céramides, ont un rôle à jouer dans la régulation de la signalisation cellulaire et de l'apoptose. Il est de plus en plus admis que les microbes intestinaux et leur métabolisme modifient le fonctionnement de l'hôte. Il n'est donc pas surprenant que les perturbations lipidiques aient des conséquences physiologiques importantes sur la santé humaine.

Les SP sont des lipides bioactifs qui régulent divers processus cellulaires, notamment la différenciation, la prolifération, l'apoptose et l'inflammation des cellules. Chez l'homme, certains SP peuvent être obtenus à partir de l'alimentation. Cependant, il a été récemment signalé que les microbes intestinaux commensaux (*Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*) produisaient des SP comprenant du céramide, du phosphoinositol et des désoxy-sphingolipides. Les SP alimentaires étaient principalement consommés par *Bacteroides*. Alors que le *Bifidobacterium*, qui ne produit pas de SP, pouvait traiter les SP alimentaires d'une manière similaire à celle des *Bacteroides* producteurs de SP, ce qui suggère que les lipides bioactifs qui sont métaboliquement accessibles au microbiome intestinal pourraient être la cible de l'hôte pour contrôler sa composition microbienne intestinale. Par ailleurs, le microbiote intestinal est aussi présent dans le métabolisme du cholestérol. En effet, il a été prouvé que le microbiote intestinal est capable de transformer le cholestérol en coprostanol, qui n'est pas absorbé par l'intestin et est éliminé dans les fèces, mais les bactéries en cause

demeurent très mal connues. Il a fallu attendre 2007 pour qu'une souche bactérienne de conversion du cholestérol provenant du microbiote fécal humain soit isolée et caractérisée pour la première fois. Cette souche est fortement apparentée à l'espèce *Bacteroides dorei*.

3.1.4 Synthèse vitaminique :

Il existe 13 vitamines essentielles pour les humains : les vitamines hydrophobes - A, D, E et K - et les vitamines hydrophiles - la famille B (B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9 et B12) et C. Comme les mammifères, les bactéries utilisent les vitamines pour leurs fonctions biologiques. Cependant, contrairement aux mammifères, certaines bactéries ont la capacité de synthétiser les vitamines essentielles, en particulier les membres de la famille B et K, et constituent donc une importante source supplémentaire de vitamines.

En plus de leurs fonctions de nutriments essentiels, certaines vitamines agissent comme des ligands pour les cellules immunitaires, et la présentation de ces ligands est assurée par la protéine monomorphe liée au CMH de classe I (également connue sous le nom de MR1). En outre, MR1 présente les métabolites générés dans les voies de biosynthèse de la riboflavine microbienne (vitamine B2) aux lymphocytes T invariants associés à la muqueuse (MAIT), qui sont une population de lymphocytes T producteurs d'IL-17 et d'IFN- γ 70 [22]. Il est à noter que MR1 se lie également à un métabolite microbien de la vitamine B9, la 6-formylpterin, mais qu'il n'active pas les cellules MAIT. En plus de leur rôle dans le système d'immunosurveillance, les cellules MAIT sont probablement impliquées dans les maladies allergiques et inflammatoires. Il est donc plausible que l'équilibre entre les bactéries commensales et les conditions alimentaires détermine la production de métabolites vitaminiques microbiens et la régulation subséquente des réponses immunitaires et des conditions allergiques.

4. Effet de barrière :

La barrière intestinale est composée de trois couches principales, reliées entre elles et interdépendantes, qui constituent une barrière physique contre l'intrusion bactérienne à partir de la lumière intestinale. Il s'agit de la couche de mucus luminal, de la couche épithéliale intestinale formée d'une feuille continue de cellules épithéliales et d'une troisième couche interne qui constitue le système immunitaire de la muqueuse. La barrière intestinale agit comme une défense

physique et immunologique contre les micro-organismes de la flore, les virus, les antigènes alimentaires et les toxines environnementales.

Cette barrière est sélectivement perméable pour permettre la migration des nutriments alimentaires essentiels, des électrolytes, des acides aminés, des acides gras à chaîne courte (AGCC), des sucres, de l'eau et de certains métabolites microbiens de la lumière intestinale vers la circulation. La couche de mucus et différents types de cellules intestinales jouent des rôles importants et distincts dans le maintien de la fonction de barrière intestinale et de l'homéostasie [23]. Les entérocytes se relient mutuellement dans une couche continue de cellules épithéliales par le biais de protéines de jonction adhésives qui forment les protéines de jonction serrée (TJ), les protéines de jonction d'adhésion (AJ), les protéines de jonction gap (ou jonctions communicantes) et les desmosomes. Ces complexes protéiques assurent non seulement la sécurité mécanique des interactions extracellulaires entre les cellules, mais régulent également les interactions intracellulaires médiées par les protéines adaptatrices au sein des cellules épithéliales de l'intestin. Les membres du microbiote intestinal influencent le statut immunologique et métabolique de l'hôte en modulant le métabolisme des nutriments, le métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, et la production de métabolites antimicrobiens qui limitent le nombre de microbes en compétition pour la même niche. De nombreux produits bactériens régulent la fonction de la barrière intestinale en activant les récepteurs de type Toll (TLR) et les voies des récepteurs de type NOD (nucleotide-binding and oligomerization domain).

En outre, le système immunitaire des muqueuses a un impact profond sur les fonctions de la barrière intestinale, tant dans des conditions de santé que de maladie. Les métabolites microbiens régulent l'immunité de l'hôte en exploitant les récepteurs des cellules immunitaires spécifiques des métabolites, tels que AhR, FXR, le récepteur du pregnane X, le récepteur des acides biliaires membranaires (M-BAR/TGR5), le récepteur purinergique (P2X7) et les récepteurs couplés aux protéines G (GPR41, GPR43, GPR109A).

Ces récepteurs, qui jouent un rôle crucial dans les interactions entre l'hôte et le microbiote, sont exprimés à différents niveaux dans différents types de cellules, comme les IEC, les cellules lymphoïdes innées, les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques. Les réponses immunitaires fonctionnelles modulent souvent l'intégrité de la barrière intestinale ; il est

donc essentiel de régler avec précision le microbiote intestinal afin de susciter les réponses immunitaires nécessaires pour modifier la fonction de la barrière intestinale [24].

En résumé, les composants structurels bactériens, directement ou indirectement (par l'augmentation des médiateurs inflammatoires et la régulation du système immunitaire), influencent et modulent les fonctions de la barrière intestinale dans des conditions de santé et de maladie.

5. Fonction immunitaire :

L'interface la mieux étudiée pour les interactions hôte-microbiote est la muqueuse intestinale. Une caractéristique remarquable du système immunitaire intestinal est sa capacité à établir une tolérance immunitaire vis-à-vis d'une richesse énorme et en constante évolution de micro-organismes inoffensifs tout en préservant les réponses immunitaires contre les infections pathogènes ou les intrusions commensales dans le milieu stérile de l'organisme [25]. Dans un état sain, la réponse immunitaire de l'hôte au microbiote intestinal est strictement cloisonnée à la surface de la muqueuse. Une seule couche d'épithélium sépare la lumière intestinale des tissus sous-jacents. De nombreux mécanismes sont employés pour réaliser la compartimentation du microbiote. Une couche de mucus dense sépare l'épithélium intestinal des microbes résidents. La barrière de mucus est organisée autour de la mucine hyper-glycosylée MUC2. Néanmoins, la MUC2 restreint par ailleurs l'immunogénicité des antigènes intestinaux en imprimant aux cellules dendritiques entériques (CD) un état anti-inflammatoire.

Outre l'impact des interactions hôte-microbiote sur la fonction immunitaire innée, des recherches récentes ont également mis en évidence des mécanismes régissant le mutualisme entre le microbiome et le système immunitaire adaptatif (Figure 9). Les cellules B en sont un exemple : elles sont des médiateurs essentiels de l'homéostasie intestinale en produisant un large éventail d'anticorps IgA sécrétés en réponse aux microbes commensaux. Plusieurs grammes d'IgA sont sécrétés chaque jour dans les intestins humains [26]. Les IgA sécrétoires peuvent être produites de manière indépendante ou dépendante des cellules T.

Les IgA produites de manière dépendante des cellules T jouent un rôle plus important dans le façonnement des communautés microbiennes intestinales. La relation entre les IgA intestinales et le microbiote est mutualiste. Les IgA sécrétées peuvent être produites de manière indépendante ou dépendante des lymphocytes T. Les IgA produites de manière dépendante des lymphocytes T jouent un rôle plus important dans le développement des communautés microbiennes intestinales [27].

La relation entre les IgA intestinales et le microbiote est mutualiste, dans la mesure où un répertoire d'IgA diversifié et sélectionné contribue au maintien d'un microbiome diversifié et équilibré, qui facilite l'expansion des cellules T régulatrices Foxp3⁺ soutenant les réponses IgA homéostatiques dans une boucle de régulation. Il est intéressant de noter que les anticorps IgA sécrétés par l'intestin recouvrent préférentiellement les bactéries colitogènes, empêchant ainsi la perturbation de l'homéostasie et de l'inflammation entériques.

En l'absence de cellules B ou d'IgA, les épithéliums intestinaux régulent à la hausse les mécanismes de défense immunitaire inhérents à l'épithélium, médiés par des voies de réponse inducibles par l'interféron, qui sont associés à des modifications ultérieures de la composition du microbiome. Récemment, un nouveau sous-groupe de cellules mésenchymateuses sous-épithéliales exprimant la cytokine RANKL a été identifiée pour servir comme inducteurs de cellules M intestinales (ou Microfold cells, qui se traduit par *cellules* à plis microscopiques), favorisant ainsi la production d'IgA et la diversification du microbiote intestinal [28].

Les études menées au cours de la dernière décennie ont fourni une image plus détaillée de l'interaction entre le microbiome intestinal et les cellules T régulatrices CD4⁺. Un sous-groupe de cellules T CD4⁺ régulatrices du côlon ne se différencie pas chez les souris axéniques (sans microbiote) en raison de l'absence de consortiums bactériens capables de fermenter les fibres alimentaires en acides gras à chaîne courte (AGCC). La réactivité aux bactéries intestinales semble être une propriété "saine" des cellules T CD4⁺ humaines intestinales et systémiques, qui peut favoriser l'homéostasie en fournissant un pool de cellules immunitaires protégeant contre les agents pathogènes [29]. Parmi ces cellules, le sous-groupe Th17 fait l'objet d'études approfondies en raison de ses rôles ambigus dans la protection de l'hôte et les troubles inflammatoires.

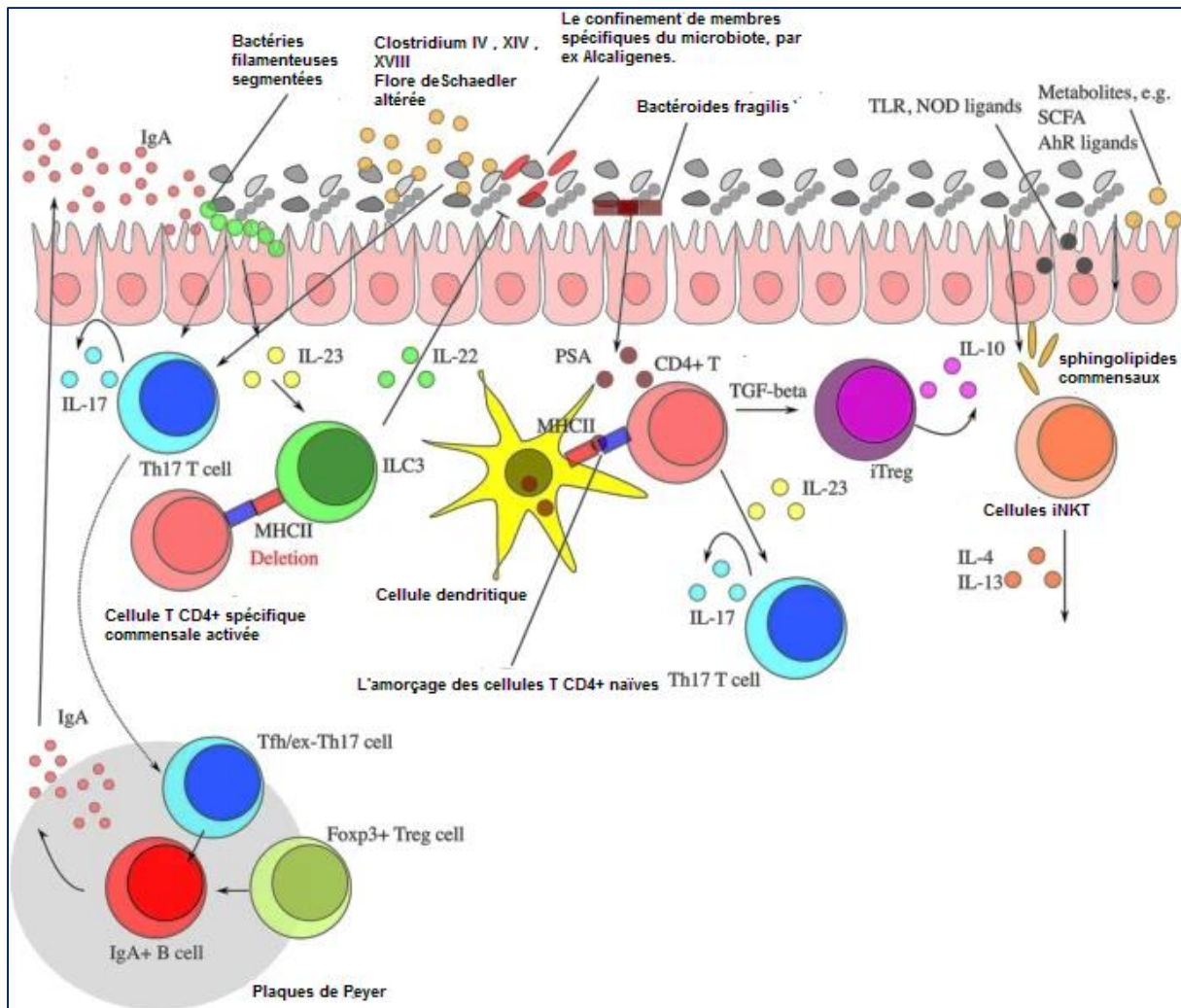


Figure 9 : Interaction microbiote intestinal-immunité dans l'homéostasie.

III. Le microbiote pulmonaire :

1. Définition du microbiote pulmonaire :

Le microbiome respiratoire est moins étudié que celui d'autres organes, mais il est censé contribuer à la défense immunitaire locale de l'hôte et au développement de maladies respiratoires, notamment les allergies et l'asthme.

En fait, le microbiome de l'appareil respiratoire (régions naso-pharyngée, trachéo-bronchique et pulmonaire) est caractérisé par la présence de bactéries, de champignons et de virus. Chez les sujets sains, il présente une faible densité et une grande diversité de colonies bactériennes, contrairement à ce qui est observé dans les conditions pathologiques (infections, asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mucoviscidose, etc...). Les poumons sont directement exposés à l'environnement extérieur, et l'exposition à des micro-organismes, allergènes, polluants et autres, peut modifier la composition du microbiote. Les maladies respiratoires (congénitales ou non) peuvent alors modifier l'équilibre de la colonisation et de la destruction puisque les germes inhalés trouvent dans le poumon un habitat plus favorable à leur développement mais aussi une efficacité réduite des facteurs qui favorisent leur élimination [30].

Les maladies pulmonaires peuvent alors provoquer une dysbiose du microbiote (dans laquelle on observe une augmentation de certains germes et une réduction d'autres) et par conséquent une inefficacité des mécanismes d'élimination des germes (toux, clairance muco-ciliaire). En outre, ils peuvent provoquer des altérations de la structure des voies respiratoires (bronches, bronchioles, alvéoles) et donc des modifications de la viscosité du mucus, du pH, de la tension en O₂, d'où l'altération de la ventilation et de la perfusion de la membrane alvéolo-capillaire. Ces modifications facilitent à leur tour la formation de niches qui favorisent la croissance et l'augmentation des bactéries commensales communes.

En outre, l'interaction entre l'intestin et les poumons joue un rôle important dans l'eubiose du microbiome pulmonaire et l'immunomodulation [31]. Il devient donc important d'étudier le rôle :

- des microbes pathogènes qui causent ou contribuent au développement et/ou à la progression de la maladie,
- des microbes commensaux qui ne causent pas de maladie,
- des études sur le microbiote bactérien en interaction neutre ou bénéfique avec l'hôte,
- de la récente réévaluation des virus et des champignons [32].

2. Microbiotes respiratoires et situations physiologiques :

2.1 Microbiote des voies aériennes supérieures :

Le système respiratoire supérieur est anatomiquement lié à un système de cavités interconnectées qui comprend les narines, le rhino-pharynx et l'oropharynx, et communique avec le larynx et la cavité moyenne de l'oreille par la trompe d'Eustache. Les surfaces muqueuses de ces zones sont colonisées par un large éventail de bactéries appartenant aux genres Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria et Fusobacteria [33] (Figure 10). Les principales fonctions du système respiratoire supérieur sont de filtrer, chauffer et humidifier l'air qui le traverse avant d'atteindre les poumons. Les régions anatomiques individuelles ont leurs propres caractéristiques (humidité, température, concentration relative en oxygène, type de cellules épithéliales, etc.) .Elles créent leur microenvironnement, ce qui entraîne des différences dans le microbiome aux niveaux taxonomiques inférieurs des microorganismes qui colonisent chaque région.

La composition de la communauté microbienne est influencée par des facteurs environnementaux et par les interactions entre les microbes et le système immunitaire de leur hôte. L'agent pathogène est en compétition pour obtenir des sites d'attachement, des nutriments et peut difficilement s'installer pour se multiplier et causer des maladies. La compétition entre les germes est également un facteur qui façonne le microbiome [31].La colonisation des voies respiratoires supérieures commence à la naissance et l'association du microbiome d'origine avec la santé s'établit tout au long de la vie d'une personne selon trois modalités principales :

* La méthode d'accouchement (césarienne ou normal)

* L'environnement (habitat, alimentation, etc.)

* Les antibiotiques.

Le microbiome du rhino-pharynx et de l'oropharynx à la naissance et dans la petite enfance est affecté par les expositions environnementales de l'individu, y compris l'allaitement. L'habitat environnemental joue un rôle important dans le développement du système immunitaire du poumon et l'exposition dans les premiers mois de la vie à certaines bactéries oriente l'activité immunologique de l'enfant. Des études récentes ont mis en évidence comment l'intégrité de la composition et la maturation correcte du microbiote dans la première période de la vie peuvent influencer la prévention de certaines maladies pulmonaires ou peuvent, en cas d'altération, provoquer différents états pathologiques [34]. Dans la première période de la vie, les signaux codés par le microbiome, tant intestinal que pulmonaire (*axe* intestin-poumon) sont essentiels pour cibler la maturation des cellules de l'épithélium des voies respiratoires et affecter la maturation du système immunitaire. Cependant, lorsque la colonisation bactérienne a eu lieu au cours de la première année de leur âge, il ne semble pas y avoir d'association avec une respiration sifflante (wheezing) [34].

A l'âge de 1,5 mois, cinq groupes prédominent : Streptococcus, Moraxella, Staphylococcus, Corynebacterium ou Corynebacterium/Dolosigranulum (la colonisation par *S. pneumoniae* se produit fréquemment chez les enfants et est asymptomatique, ce qui signifie que la colonisation est courte et évolue vers l'infection) (Figure 10).

Le microbiote rhino-pharyngé des personnes âgées semble subir de profondes modifications. Cependant, la manière dont ces changements affectent la composition et le maintien du microbiome des voies respiratoires supérieures n'est pas claire [31].

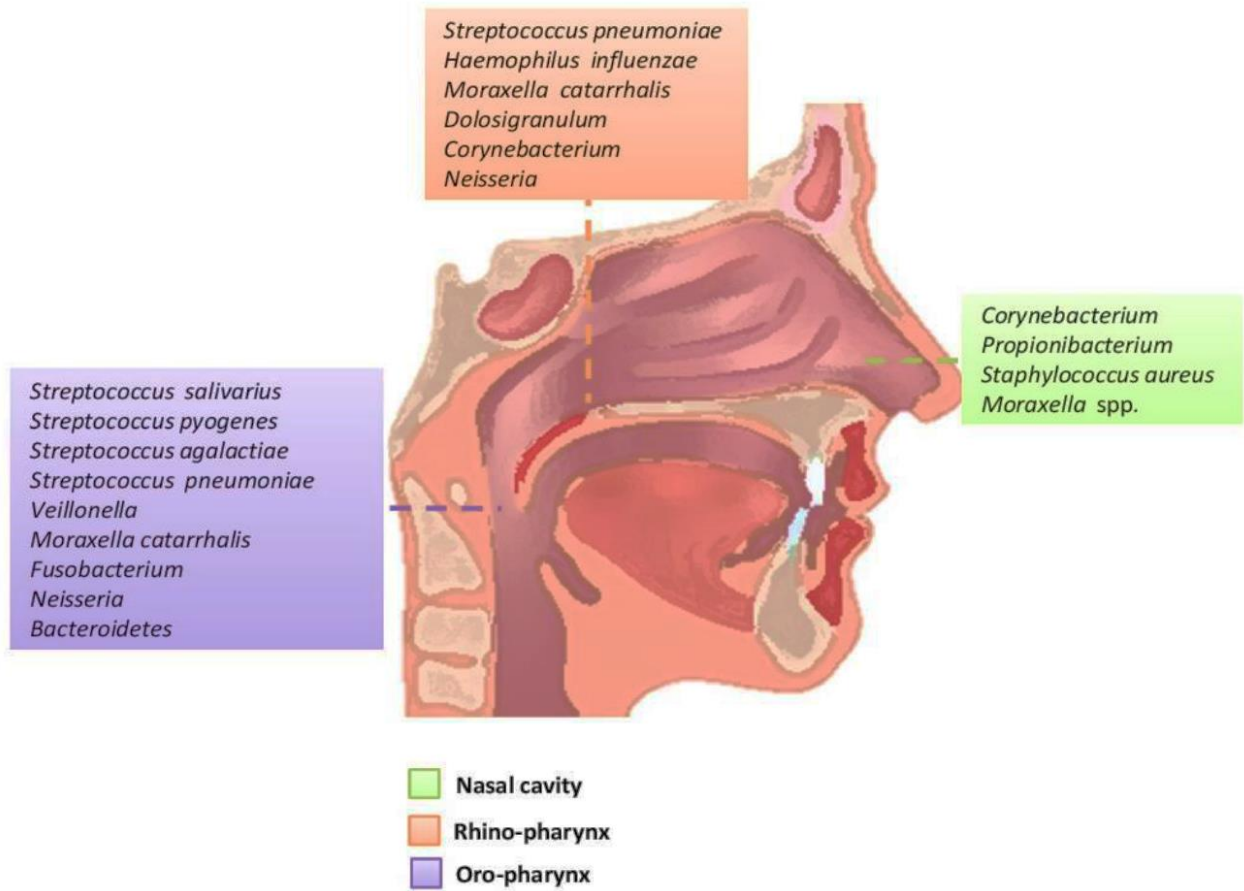


Figure 10 : Principaux genres de bactéries et espèces du microbiome d'un adulte dans les voies respiratoires supérieures.

✧ Les narines :

La cavité nasale ne présente pas de grandes différences de caractéristiques entre les enfants et les adultes. Cependant, les enfants ont une abondance de familles de Streptococcaceae, Moraxellaceae et Neisseriaceae. En outre, l'immunité locale liée à l'âge affecte la composition du microbiome. Les peptides antimicrobiens, les cellules immunitaires locales telles que les neutrophiles et les cellules tueuses naturelles (NK), constituent la première défense contre les micro-organismes [31].

Le microbiome de la narine est principalement enrichi en membres des genres Actinobacteria (*Corynebacterium* et *Propionibacterium* spp.) et Firmicutes (espèces *Streptococcus* chez les enfants et *Staphylococcus* chez les adultes). En faible quantité, on trouve des anaérobies appartenant au genre Bacteroidetes. Quant aux protéobactéries, leur nombre est très variable avec des études qui rapportent une forte abondance de Moraxellaceae chez les enfants et de membres de la classe des Gammaproteobacteria chez les adultes sains [35]. L'épithélium des narines contient des glandes qui sécrètent du sébum, ce qui est lié à son enrichissement sélectif en bactéries lipophiles telles que *Propionibacterium* spp. capables de métaboliser les lipides du sébum en acides gras à chaîne courte. Le pH diminue et favorise la croissance de *Corynebacterium* et de *Staphylococcus coagulase*. De plus, les narines sont riches en oxygène et l'humidité contribue à la croissance de *Staphylococcus aureus* et de *Corynebacterium*. Par conséquent, la présence simultanée de *Propionibacterium* et de *Staphylococcus* spp. peut être soutenue par différentes caractéristiques de l'environnement local. Leur coexistence peut être favorisée par la production de coproporphyrine III par *Propionibacterium* spp. qui favorise la formation du biofilm du *Staphylococcus aureus* [35].

Bien que la relation entre le microbiote nasal et les phénotypes et la sévérité de l'asthme reste mal définie, des études récentes ont démontré que le microbiote nasal joue un rôle important dans l'apparition, le développement et la gravité de l'asthme. Les méthodes de séquençage indépendantes de la culture ont montré que la composition du microbiome nasal est différente chez les patients adultes souffrant d'asthme exacerbé, d'asthme non exacerbé et de témoins sains [36]. Par rapport aux individus sains, le microbiote nasal des patients asthmatiques était enrichi

en taxons de Bacteroidetes et Proteobacteria, *Prevotella buccalis* et *Gardnerella vaginalis* étant notamment plus abondants chez les patients asthmatiques [36]. Teo et al. ont étudié le microbiome du nasopharynx au cours de la première année de vie et ont constaté que le microbiome du nasopharynx était un facteur déterminant du risque de développement futur de l'asthme, et de la gravité des symptômes inflammatoires qui l'accompagnent, ainsi que la colonisation asymptomatique précoce par *Streptococcus* en particulier étant un facteur prédictif important du développement futur de l'asthme [37]. Dans une autre étude, il a été utilisé des méthodes ciblées de séquençage de l'ARNr 16S pour caractériser le microbiote nasopharyngé d'enfants asthmatiques et a été constaté que le microbiome nasal était dominé par *Moraxella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Fusobacterium*, *Prevotella* et *Dolosigranulum*, qui étaient différents de ceux décrits dans le nasopharynx des adultes 29. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer comment le microbiome du nez et du nasopharynx influence finalement la physiopathologie de l'asthme et pour développer des options de traitement adaptées, qui ciblent la dysbiose du microbiome nasal chez les patients asthmatiques [37].

✧ *Le rhino-pharynx :*

Le microbiome rhino-pharyngé ondule dès le début de la vie. Au départ, on observe une prédominance d'espèces appartenant aux genres *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Streptococcus* ou *Staphylococcus* spp. et pouvant être liées au mode d'accouchement (microbiome lors d'une césarienne : *Staphylococcus* et *Corynebacterium* spp. et microbiome lors d'un accouchement par voie vaginale : *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Dolosigranulum* spp). Plus tard, chez l'adulte, on observe une nette absence de *Moraxella*. Les anaérobies à Gram négatif sont les mêmes que l'on retrouve principalement dans l'oropharynx et la cavité buccale, tels que *Prevotella* et *Veillonella* spp principalement dans le rhino-pharynx des jeunes enfants. Le microbiome du rhino-pharynx joue un rôle important et bénéfique dans le maintien de l'équilibre des espèces apparentées, la prévention de la croissance des agents pathogènes et l'immunité de l'hôte [38] [39].

✧ L'oro-pharynx :

L'oropharynx est exposé à une grande variété de micro-organismes d'origine endogène et exogène. Il est anatomiquement lié à la cavité orale, au rhino-pharynx, au larynx, aux voies respiratoires inférieures et au tractus gastro-intestinal. Les germes de la communauté buccale pharyngée peuvent être transmis aux voies respiratoires inférieures chez les patients sains et inhalés. Chez l'adulte sain, le rhino-pharynx est colonisé par les genres *Streptococcus*, *Haemophilus* et *Neisseria* spp. et par les espèces anaérobies à Gram négatif *Veillonella*, *Prevotella*, *Leptotrichia* et *Fusobacterium*. Plusieurs agents pathogènes du genre *Streptococcus* se trouvent dans le pharynx, tels que *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* (qui peut provoquer des troubles graves qui ne se limitent pas au pharynx, et qui peut aussi provoquer un choc septique) et *S. agalactiae* (figure 10) [40].

2.2 Microbiote des voies aériennes inférieures :

Les voies respiratoires inférieures étaient auparavant considérées comme un environnement stérile, mais il a été démontré que c'était faux, et récemment, en utilisant des techniques indépendantes de la culture, la présence d'Actinobactéries, de Protéobactéries, de Bactéroïdètes et de Firmicutes à ADN ribosomal a été démontrée dans les poumons de personnes saines. Les bactéries ont été identifiées à l'aide de techniques d'identification sensibles, notamment le gène de l'ARNr 16S, qui est spécifique des cellules bactériennes [41].

Dans la première période de la vie, les signaux codés par le microbiome intestinal et pulmonaire sont essentiels pour diriger la maturation des cellules de l'épithélium des voies respiratoires et influencer la maturation du système immunitaire. Depuis 2010, de nombreuses études ont montré, grâce aux nouvelles techniques d'investigation de l'ADN et de l'ARN, que le microbiome pulmonaire de sujets sains est composé de bactéries, de virus, de bactériophages et de champignons tels qu'*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Eurotium*, *Penicillium*, etc. La composition des phylums bactériens, par ordre de population, est la suivante : Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, et Actinobacteria. Au niveau du genre, on trouve *Veillonella*, *Prevotella*,

Fusobacteria, Streptococcus et d'autres (moindre présence de pathogènes potentiels tels que Haemophilus) (Tableau 4) [41].

Tableau 4 : Principaux genres de bactéries et de champignons du microbiome des voies respiratoires inférieures de personnes adultes.

BACTERIES	CHAMPIGNONS
Prevotella	Aspergillus
Sphingomonas	Cladosporium
Pseudomonas	Penicillium
Acinetobacter	Eurotium
Fusobacterium	Candida
Megasphaera	Malassezia
Veillonella	Neosartorya
Staphylococcus	Saccharomyces
Streptococcus	-

Les poumons n'ont pas un microbiome similaire dans tous les conduits (bronches, bronchioles, alvéoles) et, par conséquent, la composition pulmonaire dépend d'une multitude de facteurs, en particulier :

- ✓ l'immigration microbienne (micro-aspiration, inhalation de micro-organismes, dispersion directe dans les muqueuses),
- ✓ l'élimination microbienne (toux, clairance muco-ciliaire, immunité innée et adaptative)
- ✓ les conditions locales de croissance (disponibilité nutritionnelle, température, tension partielle en O₂, compétition microbienne locale, concentration et activité des cellules inflammatoires).

La réduction de la capacité d'élimination microbienne augmente les conditions de croissance régionales et crée une dysbiose, ce qui entraîne un risque élevé de maladie pulmonaire [42].

2.3 Déséquilibres du microbiote : dysbiose

2.3.1 Définition du dysbiose (dysmicrobisme) :

La dysbiose se caractérise par une diminution de la diversité microbienne et une augmentation des espèces pro-inflammatoires. Ce microbiote déséquilibré est incapable de se protéger des organismes pathogènes, qui peuvent déclencher une inflammation et produire des génotoxines ou des métabolites cancérigènes. En outre, au cours de l'obésité et des comorbidités qui lui sont associées, la composition du microbiote intestinal et la fonction de barrière épithéliale intestinale sont altérées.

Les chercheurs ont établi une distinction entre trois types de dysbiose définis comme "la prolifération de pathobiontes (bactéries pathogènes du microbiote), la perte de diversité ou la perte de commensaux" [43], tandis que d'autres ont distingué quatre types de dysbiose, à savoir " la perte de taxons clés, la perte de diversité, les modifications de la capacité métabolique ou la prolifération de pathogènes " [44]. Les pathobiontes sont définis ici comme des membres du microbiote commensal qui ont le potentiel de causer une pathologie. De nombreuses définitions ont tenté de relier la dysbiose à la maladie, comme " la dysbiose est toute modification de la composition des communautés commensales résidentes par rapport à la communauté présente chez les individus sains ". Cette définition pointait un problème méthodologique majeur du domaine : en recherchant des modifications du microbiote chez les personnes malades par rapport aux sujets sains dans des études cas-témoins, l'état dysbiotique est tacitement confirmé comme conférant la maladie, ce qui est une conclusion circulaire classique [45] .

La dysbiose a été identifiée comme jouant un rôle possible dans une variété de problèmes de santé. La nature de ce rôle n'est pas toujours claire. Selon certaines théories, l'équilibre des bactéries intestinales peut affecter le système immunitaire et la santé de la muqueuse intestinale (augmentation de la perméabilité intestinale). En revanche, en cas de dysbiose, les facteurs toxiques à prendre en compte pourraient être l'augmentation des dérivés des acides biliaires, nocifs pour certaines bactéries bénéfiques, et le triméthylamine N-oxyde (TMAO)

[46], délétère pour l'hôte. À cet égard, deux points doivent être pris en considération lors d'une dysbiose :

- le passage à un état pro-inflammatoire [47] ; et
- le passage de la composition du microbiote de bactéries anaérobies obligatoires à facultatives [48] .

2.3.2 Facteurs à l'origine de dysmicrobismes respiratoires :

Un ensemble de facteurs internes et externes peuvent perturber l'écosystème microbien relativement fragile du poumon à un point dépassant sa capacité de résistance et conduisant finalement à une dysbiose (Figure 11).

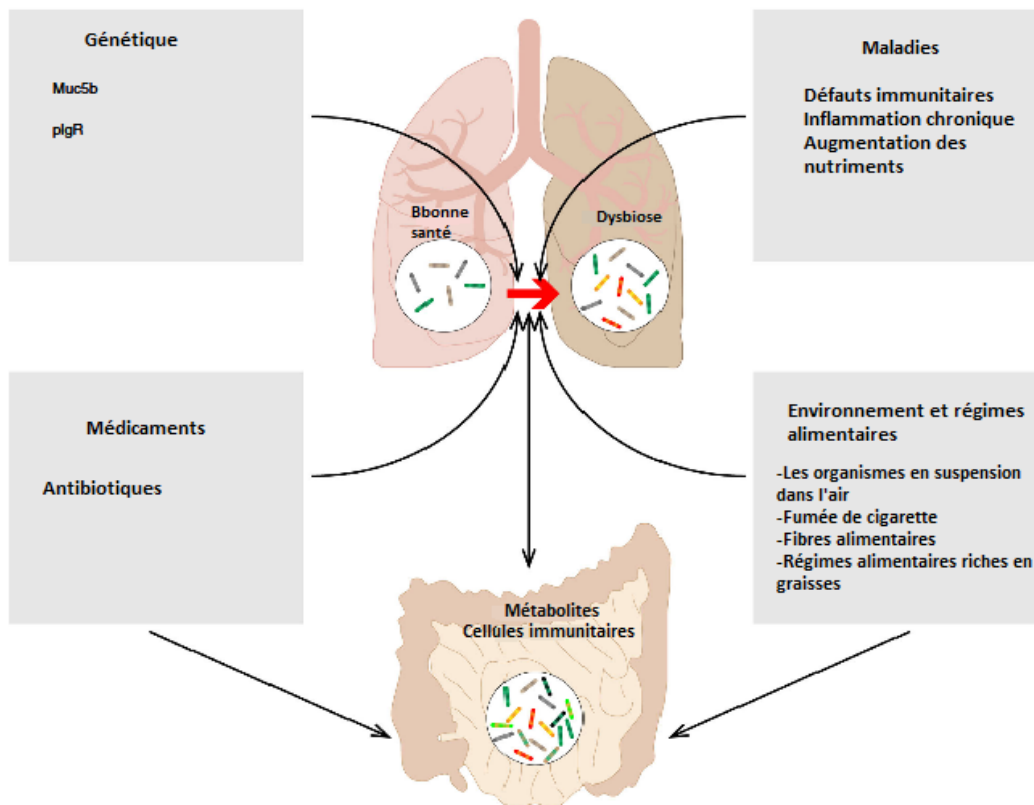


Figure 11 : Facteurs internes et externes qui conduisent à une dysbiose du microbiote pulmonaire.

❖ Génétique :

La génétique de l'hôte est un facteur interne critique qui influence la composition du microbiote pulmonaire et l'immunité locale. Les voies respiratoires sont tapissées d'une fine couche de mucus, [49] qui recueille les toxines externes et les transporte hors du poumon par le battement des cils et la toux. MUC5AC et MUC5B sont des gènes codant pour la mucine fortement exprimés dans les voies respiratoires, le premier étant principalement exprimé dans les voies respiratoires proximales par les cellules à gobelet de surface et le second dans les cellules sécrétrices de surface dans l'ensemble des voies respiratoires. Les souris déficientes en Muc5b hébergent plus de bactéries cultivables dans les poumons au fil du temps et encore plus chez les souris moribondes spontanées, et l'analyse de l'ARNr 16S montre une augmentation significative des streptocoques et des staphylocoques, en particulier un pathogène important causant des pneumonies, le staphylocoque doré. Il est important de noter que le traitement antibiotique améliore la mortalité associée à l'infection spontanée chez les souris déficientes en Muc5b.

❖ Environnement et alimentation :

Les gens sont quotidiennement exposés à diverses sources de micro-organismes présents dans l'air, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, ce qui peut avoir des effets bénéfiques ou néfastes sur la santé humaine. Des études antérieures ont montré qu'une diversité microbienne élevée dans l'environnement est associée à un risque d'asthme plus faible, en particulier chez les enfants exposés à un environnement agricole [50]. Il est intéressant de noter que cette étude a révélé une association négative plus forte du risque d'asthme avec la diversité bactérienne dans la poussière de matelas que dans les échantillons nasaux, ce qui indique que l'implication microbienne contribue plus que la simple colonisation des voies aériennes supérieures [50]. Bien que les micro-organismes présents dans l'air contribuent à l'amélioration de l'asthme, leurs effets sur d'autres maladies pulmonaires et la composition correspondante du microbiote pulmonaire

doivent être déterminés d'une manière plus approfondie. En tant que déclencheur important de nombreuses maladies pulmonaires inflammatoires, le tabagisme exerce également un effet significatif sur la composition bactérienne des poumons. De plus, la composition du microbiote pulmonaire est différente entre les deux groupes, ce qui suggère que la dysbiose du microbiote pulmonaire causée par le tabac peut servir d'étiologie aux maladies pulmonaires inflammatoires associées.

Cependant, grâce au séquençage de l'ADNr 16S du microbiome des voies respiratoires supérieures et inférieures chez des non-fumeurs et des fumeurs en bonne santé, Morris et al. [51] ont découvert que le microbiome pulmonaire n'est pas significativement altéré par le tabagisme. Le microbiote intestinal est remarquablement influencé par le régime alimentaire, ce qui peut également affecter indirectement le microbiote pulmonaire. Il est toutefois utile de noter que la teneur en fibres alimentaires fermentescibles peut moduler non seulement le microbiote intestinal mais aussi le microbiote pulmonaire, notamment en modifiant le rapport entre les Firmicutes et les Bacteroidetes. Néanmoins, il convient de déterminer si les modifications du microbiote pulmonaire dans le cadre de différents régimes alimentaires peuvent améliorer l'inflammation allergique des voies respiratoires [52].

❖ Médicaments :

L'utilisation inappropriée d'antibiotiques peut avoir des effets délétères à long terme sur la santé humaine, ce qui a été bien mis en évidence dans de nombreuses recherches gastro-intestinales, car elle peut également éliminer les bactéries bénéfiques et fournir des niches pour la croissance d'agents pathogènes opportunistes [53]. L'exposition aux antibiotiques en début de vie ou en période périnatale peut entraîner des modifications du microbiote intestinal et prédisposer l'hôte à des maladies inflammatoires allergiques des voies respiratoires induites par les récepteurs Th2 ou Th1/Th17 [54], ce qui laisse penser que les antibiotiques peuvent également provoquer une dysbiose du microbiote pulmonaire.

Cependant, bien que les traitements contenant des corticostéroïdes (CS) soient fréquemment prescrits aux patients atteints de maladies pulmonaires chroniques, on ignore en grande partie leurs effets sur le microbiome respiratoire. Afin de prendre des décisions cliniques mieux étayées, il est essentiel de mieux comprendre l'impact des CS sur les communautés bactériennes des voies respiratoires. En outre, il est possible de déduire que la voie d'application (inhalisée ou systémique) et le choix de la substance peuvent également jouer un rôle important dans la façon dont les CS affectent le microbiome. Trois des études incluses ont examiné l'effet du PF (propionate de fluticasone) sur le microbiome respiratoire [55]. Le PF pourrait toutefois être une exception parmi les corticothérapies inhalées, car il a été associé à un risque accru de pneumonie chez les adultes, comme l'ont indiqué Janson et al. dans une synthèse des revues systématiques comparant le PF au budénoside [56]. Des différences significatives dans la composition du microbiome ont été détectées entre les personnes qui répondent aux CSI et celles qui n'y répondent pas, ce qui pourrait permettre de mieux prédire la réponse au traitement ou de développer de nouvelles options thérapeutiques [55].

❖ **Maladies :**

En fait, des infections bactériennes respiratoires ou des "surinfections" après un épisode grippal sont classiquement décrites. La diversité de l'expression des infections causées par un même virus chez différents patients pourrait s'expliquer par des différences dans leur microbiote respiratoire [57]. Ainsi, après une infection par un Rhinovirus, il a été montré une augmentation de la charge bactérienne et en particulier de *Haemophilus influenzae* dans le microbiote de sujets atteints de BPCO. Ces résultats suggèrent que l'infection par Rhinovirus modifie le microbiote respiratoire et peut conduire à des infections bactériennes secondaires.

2.3.3 Dysmicrobisme et troubles respiratoires :

Il est reconnu que les gens ont développé des relations avec leurs bactéries symbiotiques, qui sont essentielles à une bonne santé. Cependant, les changements locaux qui altèrent cette symbiose, créant une condition de dysbiose, conduisent à des maladies, telles que les infections respiratoires, les allergies et l'asthme, qui sont dues en partie à la première colonisation,

influencée principalement par le mode d'accouchement (césarienne, normal) mais aussi par l'allaitement [58].

Les infections nasopharyngées sont assez courantes dans le monde et présentent une morbidité élevée. En revanche, les infections des voies respiratoires inférieures sont relativement rares mais présentent un taux de mortalité élevé. Les cavités nasale et buccale sont uniques et déterminent les bactéries qui vont se développer et évoluer. En vieillissant, le microbiome de la bouche et du pharynx devient assez similaire. Selon la zone où les bactéries pathogènes se développent, elles peuvent provoquer un dysfonctionnement local (pharyngite) ou une maladie diffuse (pneumonie) [59].

Le rhino-pharynx comporte de nombreuses bactéries potentiellement pathogènes telles que *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et *S. aureus*, et ces espèces sont considérées comme faisant partie du microbiote normal. D'autre part, le rhino-pharynx est également un réservoir de germes associés aux infections respiratoires aiguës. La diffusion du *S. pneumoniae* à partir du rhino-pharynx peut entraîner une pneumonie, une méningite ou une septicémie. Chez les jeunes adultes, la colonisation est plus rare et de plus courte durée en raison de la forte réponse immunitaire et, par conséquent, la maladie est rare à moins qu'il n'y ait d'autres raisons ou une infection de type grippal [60]. Chez les personnes âgées, les taux de transmission sont faibles mais l'incidence de la pneumonie est élevée. Certaines études suggèrent que les changements qui se produisent dans le microbiome des personnes âgées contribuent à augmenter leur sensibilité aux infections respiratoires. Les modifications du système immunitaire liées à l'âge contribuent à l'augmentation de l'incidence des infections respiratoires [61]. Les sinus sont généralement une zone de microbiome individuel mais ne peuvent pas non plus être contaminés par le microbiote des cavités nasales et orales, généralement sous l'accumulation de sécrétions avec les principales bactéries impliquées, *Pneumococcus*, *Haemophilus* et *Streptococcus*. Enfin, la rhinite, la pharyngite et l'amygdalite sont causées par un groupe hétérogène qui comprend des virus et des bactéries (le β streptocoque hémolytique est la cause la plus fréquente et couvre 15% des cas) [62].

La réduction de la capacité d'élimination microbienne augmente les conditions de croissance régionale et crée une dysbiose, ce qui entraîne un risque élevé de maladie pulmonaire. Ces

modifications facilitent la formation de niches qui favorisent la croissance et l'augmentation de *Prevotella* et *Veillonella* capables d'induire une inflammation des voies respiratoires par la production de neutrophiles et de lymphocytes. Elles entraînent donc une dysbiose du microbiote, une inflammation et des lésions pulmonaires. Il est supposé que le microbiote pulmonaire modifié perd sa capacité de protection et peut jouer un rôle potentiel dans la pathogenèse des maladies pulmonaires chroniques, ou dans l'asthme, la mucoviscidose, la maladie pulmonaire obstructive chronique, la broncho-dysplasie et la fibrose pulmonaire idiopathique [63]. L'inflammation des poumons résultant d'une infection pendant l'enfance est associée au développement de l'asthme. Ainsi, la dysbiose du microbiote des voies respiratoires pourrait être à l'origine de la susceptibilité et de la progression des maladies pulmonaires chroniques.

Le lien entre la colonisation bactérienne des voies respiratoires chez l'enfant et l'apparition de l'asthme plus tard dans la vie est constaté. Les nourrissons dont le pharynx a été colonisé par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* depuis le début de leur vie ont un risque accru d'asthme. Ces mêmes bactéries sont constamment associées à l'aggravation de l'asthme, comme la BPCO. Cependant, l'exposition à une gamme plus large de germes semble avoir un effet protecteur sur le développement de l'asthme chez les enfants en activant le système immunitaire inné. Cette découverte vient étayer l'hypothèse selon laquelle l'asthme causé par un manque d'exposition microbienne au début de la vie a des effets conséquents sur le développement du système immunitaire.

La recherche épidémiologique a toujours montré qu'un environnement microbien riche dans la petite enfance protège contre le développement de l'asthme, ce qui suggère la nécessité de comprendre l'étendue et la nature du microbiote normal des voies respiratoires. Une autre étude a montré que la colonisation streptococcique à l'âge de deux mois était un facteur prédictif important d'asthme plus tard dans la vie (Figure 12) [64].

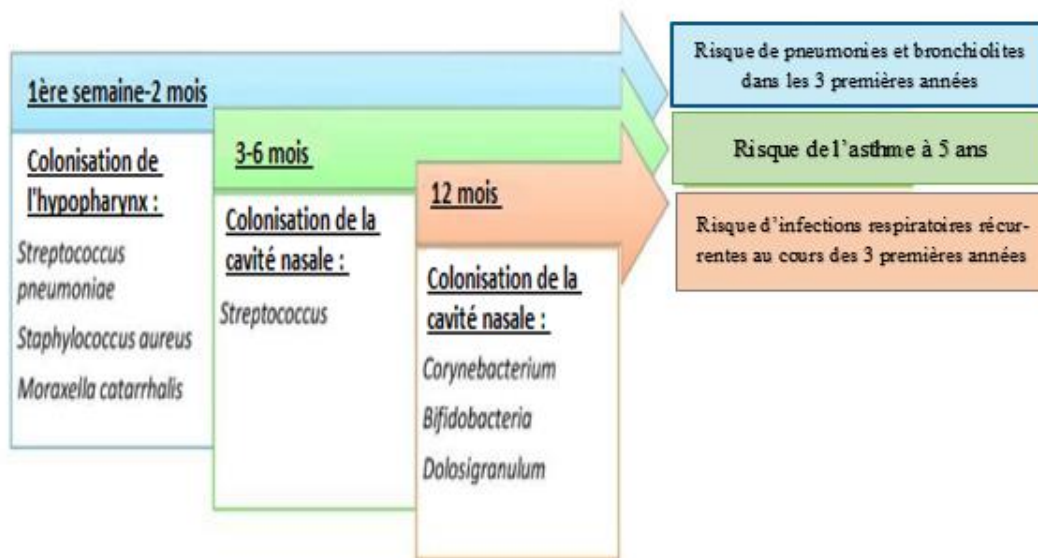


Figure 12 : L'évolution du microbiome des voies respiratoires supérieures au cours de la vie humaine et le risque de maladies respiratoires.

3. Méthodes d'analyse et caractéristiques du microbiote respiratoire :

3.1 Etude chez l'homme et modèles animaux

Les connaissances actuelles sur le microbiome pulmonaire sont principalement issues de l'analyse des communautés microbiennes récupérées à partir d'échantillons d'expectoration, d'aspirations d'intubation, d'aspirations trachéales, de brossages stériles et d'échantillons de lavage broncho-alvéolaire. Plusieurs études ont rapporté que le microbiome des voies respiratoires inférieures est différent de celui des voies respiratoires supérieures et de la cavité orale. Cependant, il faut noter que chez l'homme, la principale voie de passage des bactéries dans les voies respiratoires inférieures sont les micro-aspirations de la cavité orale (avec les commensaux oraux) et des voies respiratoires supérieures [65].

Par ailleurs, il est nécessaire de considérer le côté invasif des méthodes, qui sont parfois délicates à réaliser, particulièrement chez les nourrissons. L'utilisation de modèles animaux permet de surmonter ces obstacles. En outre, des différences dans la composition du microbiome ont été observées entre les échantillons de lavage broncho-alvéolaire et les tissus pulmonaires disséqués de souris [65]. Les points communs entre les phyla de l'homme et de la souris rendent l'interprétation des résultats obtenus lors des études du microbiote chez la souris transposable à différentes espèces de mammifères, y compris l'homme. D'autres types d'animaux, tels que le porc ou le mouton, ne sont pas couramment utilisés pour l'analyse du microbiote pulmonaire.

3.2 Caractérisation du microbiote

3.2.1 Techniques d'analyse moléculaire :

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) est apparu comme une technologie puissante pour la caractérisation moléculaire des micro-organismes dans des échantillons complexes. En fonction du règne microbien à caractériser (bactéries, archées ou champignons), des amorces spécifiques contre des régions génomiques conservées dans chaque règne sont sélectionnées. Des amorces contre l'ARNr 16S, l'ARNr 18S ou les espaces internes transcrits (ITS)1/ITS2 et les zones V4/V9 de l'ARNr 18S sont sélectionnées pour les bactéries/archées, les champignons et les protistes, respectivement. Dans le cas des virus, la purification des particules de type viral suivie de la technologie shotgun est préférable [66].

Le séquençage de l'ARNr 16S est de loin la technologie la plus avancée et a été la clé pour identifier la composition microbienne procaryote (bactéries et archées) d'échantillons complexes. Cependant, il présente encore certaines limites, comme son incapacité à différencier les espèces dont l'immunogénicité et la pathogénicité varient. Le séquençage de l'ARNr 16S ne fournit des informations qu'au niveau du genre et ne permet pas de différencier les espèces car cette technologie est basée sur des longueurs de lecture courtes, ce qui rend difficile une attribution taxonomique précise. Ce défi explique potentiellement pourquoi les associations les plus robustes qui ont été observées entre les espèces bactériennes et l'intestin humain concernent des espèces qui sont uniques chez l'homme parmi leur genre [67]. Une alternative au NGS dirigé est le séquençage du génome entier, qui peut être encore plus informatif. Tous ces développements récents ont permis une identification au-delà du niveau de l'espèce, mais seulement pour les populations dominantes.

Les progrès majeurs de la bio-informatique et la combinaison de méthodes dépendantes et indépendantes de la culture, comme la spectrométrie de masse à MALDI – TOF (désorption/ionisation laser assistée par matrice - temps de vol) et le séquençage de l'ARNr 16S, ont permis d'analyser des ensembles entiers de données de séquence à l'aide d'algorithmes de similarité ou d'outils de regroupement sans affectation taxonomique [67] [68] [69] . Cela a permis la découverte de bactéries inconnues et l'isolement de centaines de nouvelles espèces bactériennes en moins de 5 ans. Malgré toutes ces avancées en matière d'identification et de diagnostic moléculaires, il convient de noter que les méthodes indépendantes de la culture ne sont pas toujours plus sensibles que les méthodes traditionnelles de culture pour l'identification des espèces bactériennes. Par exemple, le séquençage de l'ARNr 16S s'est révélé moins performant que la culture pour l'identification des espèces du genre Mycobacterium [70]. Il semble donc qu'une combinaison de méthodes moléculaires indépendantes de la culture et de la culture soit la meilleure option pour une caractérisation fiable des populations bactériennes et du microbiote.

Le microbiote est donc caractérisé par trois concepts : la richesse, la prédominance et l'homogénéité (ou dispersion). La richesse correspond au nombre de taxons (ou espèces) présents dans un échantillon donné. La prédominance fait référence aux espèces dominantes, en termes de nombre, présentes dans le microbiote. L'homogénéité, ou dispersion, désigne le degré de similitude entre les différentes espèces présentes dans le microbiote.

3.2.2 Les éléments du microbiote pulmonaire :

Le microbiote pulmonaire n'est pas unique : chaque microbiote pulmonaire a une composition et une évolution propres, qui sont uniques et spécifiques à chaque individu.

❖ Les bactéries (microbiote) :

La masse bactérienne du microbiote pulmonaire est faible par rapport au microbiote intestinal ou cutané, dont 10 à 100 cellules bactériennes pour 1000 cellules humaines au niveau des biopsies pulmonaires. Les phyla les plus fréquents dans les voies aériennes se répartissent en six espèces : Bacteroidetes (Prevotella, Porphyromonas), Firmicutes (Streptococcus, Veillonella),

Proteobacteria (Pseudomonas, Haemophilus, Neisseria), Actinobacteria, Fusobacteria et Cyanobacteria [71].

❖ **Virus (virome) :**

Il y a très peu de données relatives à la présence de virus dans le microbiote pulmonaire. En effet, ce sont principalement des eucaryotes et des bactériophages qui sont constatés. Puisque les infections virales sont la première cause d'exacerbation des maladies pulmonaires, comme l'asthme, le virome pourrait être un précurseur des exacerbations via la propagation de virus latents. Une analyse plus approfondie du microbiote pulmonaire viral reste une piste de recherche importante pour les prochaines années.

❖ **Champignons (mycobiote) :**

La majorité des efforts de recherche sur le microbiome se sont concentrés sur les espèces bactériennes, mais, comme mentionné précédemment, d'autres organismes sont également susceptibles de jouer un rôle important. Les communautés fongiques dans un environnement, appelées mycobiome, suscitent un intérêt croissant, mais relativement peu d'études ont été publiées à ce jour.

Certaines espèces fongiques ont été associées à des maladies humaines. Les infections fongiques invasives sont en augmentation, en particulier dans la population immunodéprimée croissante et avec l'usage répandu des antibiotiques. Outre leurs effets directs sur l'hôte en faussant la réponse immunitaire à la fois localement et à distance, ce qui pourrait avoir un impact sur la maladie (figure 13), les champignons peuvent être importants en raison de leurs interactions avec les biomes bactériens ou viraux. Bien que les espèces fongiques soient nombreuses (on estime qu'il y en a 1,5 million), seulement 5 % d'entre elles ont été formellement classées, car la grande majorité ne peut pas être cultivée, ce qui rend l'application du séquençage de nouvelle génération particulièrement utile.

Peu d'études sur le mycobiome respiratoire ont été menées à ce jour. Des chercheurs ont caractérisé le mycobiome oral de base à partir d'échantillons de rinçage oral chez 20 personnes en bonne santé [72]. Ils ont détecté 74 genres fongiques cultivables et 11 non cultivables, *Candida* étant le genre dominant [72].

Dans une étude portant sur 21 transplantés pulmonaires et 6 sujets témoins sains, les transplantés ont montré une richesse fongique significativement réduite à la fois dans les eaux de rinçage buccal et dans les LBA (la plupart des transplantés recevaient des traitements antibactériens et/ou antifongiques au moment de l'échantillonnage) [72]. Le LBA des sujets témoins sains présentait peu de lectures de séquences correspondant à des espèces fongiques, mais *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus* ont été trouvés dans les LBA des transplantés. Une autre étude portant sur huit échantillons d'expectorations de quatre patients atteints de FK a révélé une diversité et une richesse moindres des microbiomes bactériens et fongiques associées à un état clinique moins bon, avec une cooccurrence de *Candida* et de *Pseudomonas*.

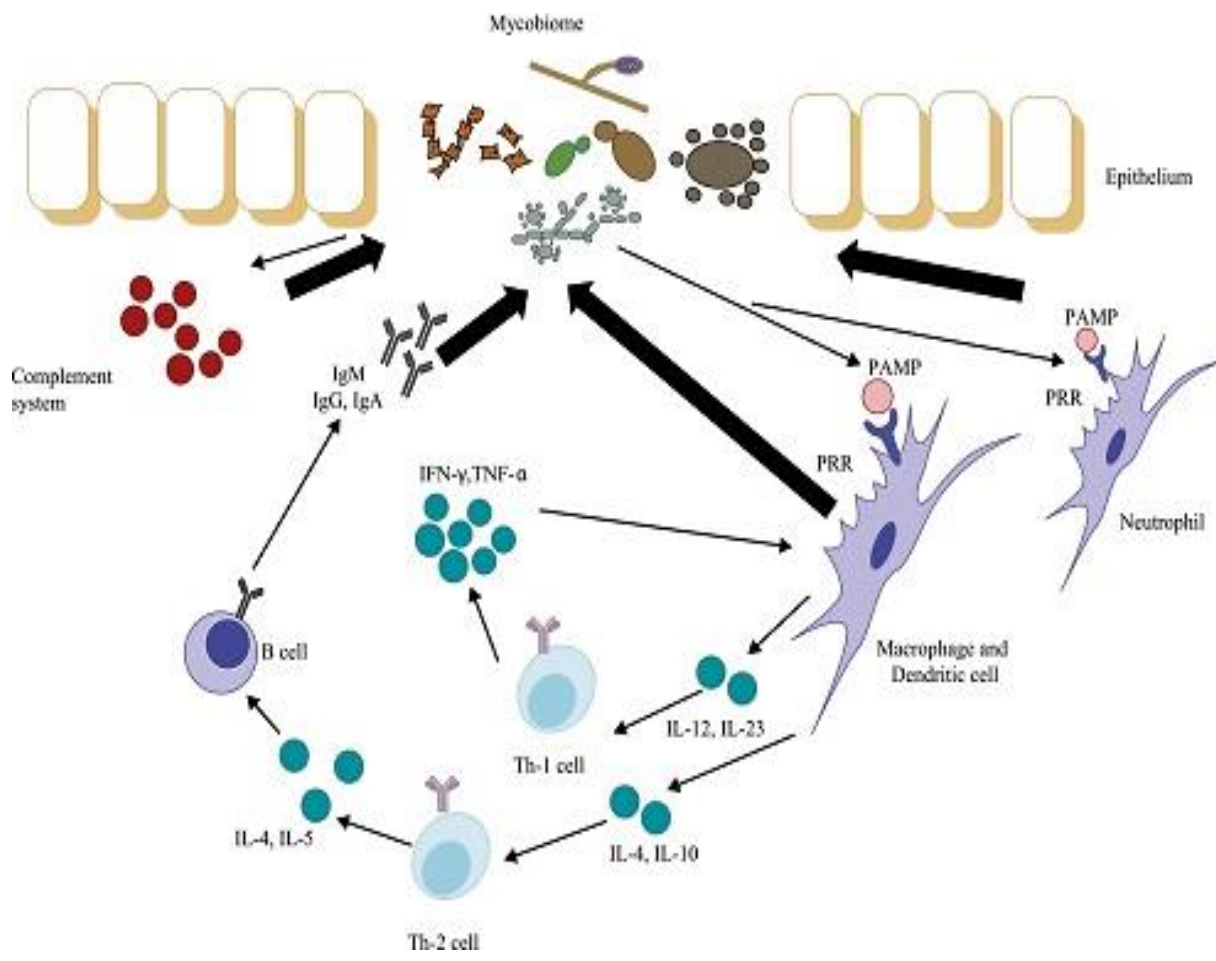


Figure 13 : Interaction entre le mycobiome et le système immunitaire.

Abréviations : IFN = interféron ; Ig = immunoglobuline ; IL = interleukine ; Th = T helper ;

TNF = facteur de nécrose tumorale

4. Développement et variabilité du microbiote pulmonaire :

❖ Mise en place :

L'environnement in utero est traditionnellement considéré comme physiologiquement stérile. Cette hypothèse a été remise en question par la découverte de bactéries dans le placenta [73], les membranes fœtales et le liquide amniotique de grossesses normales. La répartition du microbiote néonatal est dans un premier temps homogène entre les différents sites (fécal, vaginal, cutané, oral et environnemental), puis se diversifie dans les jours et semaines qui suivent la naissance, donnant lieu à des communautés bactériennes spécifiques à chaque organe [74].

Des études menées par Dominguez-Bello et al. [75] ont mis en évidence que les nourrissons nés par accouchement vaginal acquéraient des communautés bactériennes ressemblant au microbiote vaginal de leur mère, dominées par des espèces de *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*. Les nourrissons nés par césarienne ont acquis des espèces de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* prédominant sur la peau. Ces communautés étaient indifférenciées à travers de multiples habitats corporels chez les nourrissons, contrairement aux diverses communautés évidentes chez les mères.

Aucune étude à ce jour n'a examiné les changements dynamiques qui peuvent se produire dans le microbiote des voies respiratoires inférieures au cours de l'enfance. Cependant, il est probable, d'après les études sur les voies respiratoires supérieures et le microbiote intestinal, que ces communautés bactériennes sont dynamiques [76].

Après la naissance, le microbiote poursuit son évolution. La biomasse bactérienne est relativement faible dans le poumon humain. Les charges bactériennes provenant du lavage broncho-alvéolaire ont rapporté des gammes de 4,5 à 8,25 log copies/ml [77]. C'est tout au long de la croissance que se produit l'acquisition d'un microbiote pulmonaire "adulte".

Les principales voies de colonisation des poumons après la naissance sont l'inhalation d'air, les micro-aspirations, tant infra-cliniques que physiologiques, qui sont ubiquitaires chez le sujet sain, mais qui peuvent augmenter dans certaines pathologies, ainsi que la progression des bactéries oro-pharyngées le long des muqueuses des voies aériennes. Le développement du microbiote pulmonaire est étroitement lié à celui du microbiote intestinal. Cette hypothèse a été testée sur un modèle murin. Dans ce modèle, le changement de régime de souris sans pathologie pulmonaire est maintenu dans les mêmes conditions de vie, entraîne une modification des espèces constituant le microbiote intestinal mais aussi pulmonaire.

❖ Variabilité :

Le poumon est une ressource nutritive relativement faible par rapport au tractus intestinal pour favoriser le développement du microbiome. En outre, les conditions physiologiques sont variables d'une région à l'autre, même dans des poumons sains. Les conditions qui affectent la prolifération bactérienne comprennent la concentration en oxygène, le flux sanguin, le pH local, la température, la disposition des cellules inflammatoires effectrices et l'architecture des cellules épithéliales [78]. À cette biogéographie variable du microbiome pulmonaire s'ajoutent les facteurs qui influencent l'immigration et l'élimination des microbes dans les voies respiratoires inférieures. Ensemble, ces facteurs déterminent l'évolution dynamique de l'écosystème microbien du poumon.

Les maladies pulmonaires modifient la dynamique de la population par le biais d'effets sur l'immigration/élimination et les conditions locales de l'écosystème microbien du poumon. De nombreuses maladies pulmonaires chroniques provoquent une déformation architecturale hétérogène du poumon. Les modifications de la pression d'oxygène, de la ventilation, de la perfusion, des cellules inflammatoires et d'autres facteurs locaux qui en résultent exercent une pression sur la dynamique des populations. L'immigration du microbiote des voies respiratoires supérieures vers les voies respiratoires inférieures est principalement favorisée

par l'aspiration, qui se produit tant chez les personnes en bonne santé que chez les malades, et l'infection manifeste survient lorsque la défense locale est émoussée ou dépassée [79] (Figure 14).

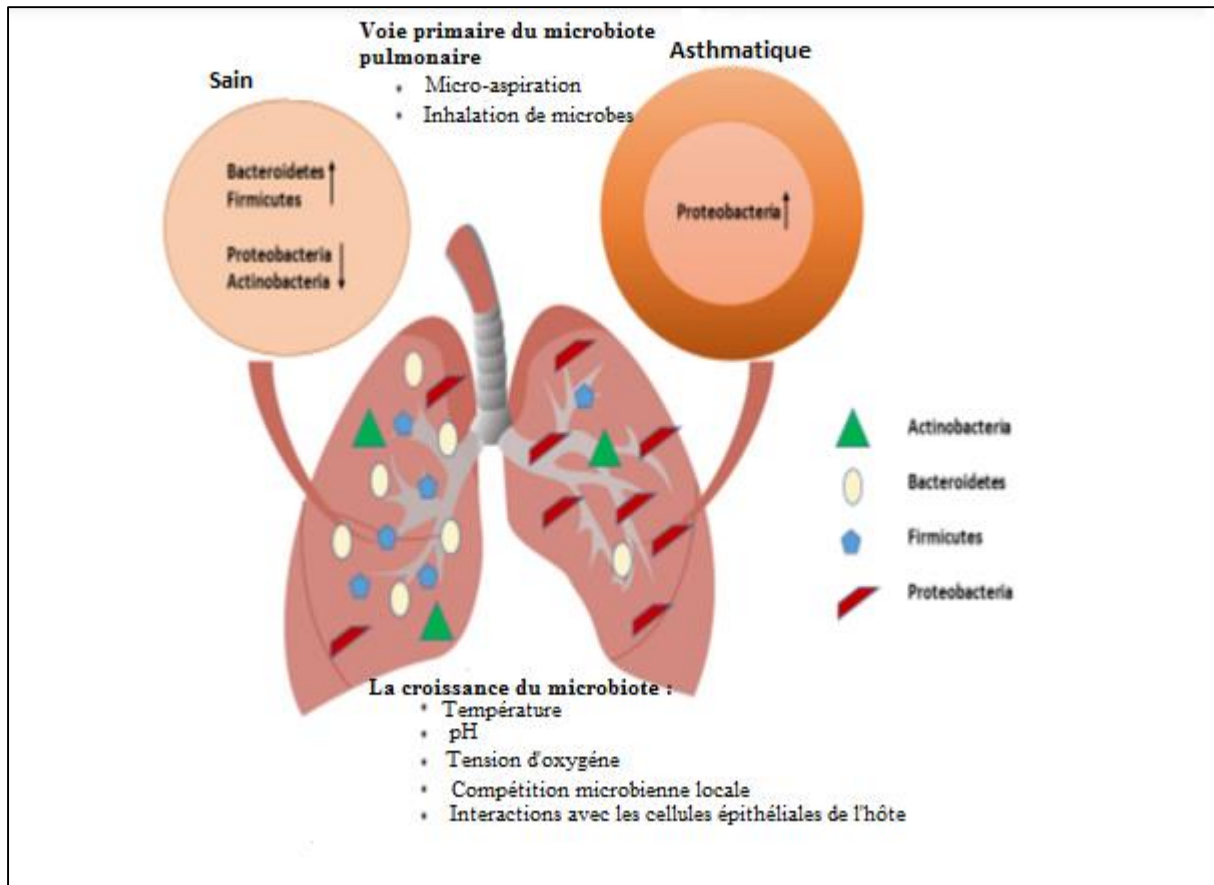


Figure 14 : Les facteurs influençant le microbiome pulmonaire.

Les maladies pulmonaires chroniques sont souvent associées à un reflux gastro-œsophagien, qui peut entraîner des volumes élevés de micro-aspiration. L'élimination se fait par la toux et la clairance mucociliaire. Les cellules inflammatoires de l'hôte sont responsables de l'éradication des agents pathogènes, tandis que le type et le nombre de cellules effectrices sont associés à certaines caractéristiques du microbiome.

Dans une comparaison entre les cellules inflammatoires et le microbiote détecté dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, il a été démontré l'abondance accrue de la communauté des espèces *Prevotella* et *Veillonella* (commensales anaérobies orales communes) associée à des niveaux plus élevés d'inflammation des lymphocytes et des neutrophiles. Par conséquent, le microbiome pulmonaire a un rôle potentiel à jouer dans la physiopathologie des maladies pulmonaires chroniques, tant par la capacité du microbiote pulmonaire à moduler les réponses inflammatoires locales que par l'influence des maladies pulmonaires chroniques sur le microbiome pulmonaire [79].

IV. Rapports entre divers microbiotes :

1. Liens entre les différents sites :

La composition bactérienne diffère significativement selon les différents sites et seule l'abondance relative d'un phylum comparé à un autre change selon le site. Cette observation implique une interaction entre nos différents microbiotes avec la présence de niches spécifiques selon le site qui favorisent la prolifération d'une espèce au détriment d'une autre [80]. Le microbiote digestif et pulmonaire possède une plus grande ressemblance au niveau de sa composition que les autres sites, mais d'autres microbiotes jouent un rôle de réservoir pour la composition du microbiote pulmonaire tel que le microbiote vaginal maternel en période néonatale ou le microbiote cutané qui a un impact sur la composition du microbiote des voies respiratoires supérieures. Par ailleurs, d'autres localisations du microbiote sont susceptibles d'avoir une influence directe sur l'apparition de pathologies pulmonaires. Par conséquent, la présence d'*Helicobacter pylori* dans l'asthme se traduit par un microbiote gazeux caractéristique moins diversifié et il est possible que *H. pylori* ait un effet protecteur sur le développement de l'asthme dans l'enfance. Globalement, il y a une interaction de microorganismes provenant de sites différents, ce qui explique le rôle simultané du microbiote pulmonaire local ainsi que des autres microbiotes de l'organisme sur les pathologies pulmonaires [81].

2. Axe intestin-poumon avec l'immunité pulmonaire innée :

Les micro-organismes vivant à la fois au niveau de l'intestin et des poumons ont une interaction mutuelle avec l'hôte. Ils bénéficient d'un micro-environnement stable et riche en nutriments et exercent également des fonctions importantes telles que la fer

mentation des composants alimentaires. Des preuves croissantes indiquent le rôle critique de la détection constitutive des microbes et de leurs métabolites pour maintenir l'homéostasie du système immunitaire [82]. Dans les communautés microbiennes de l'intestin, les Bacteroidetes et les Firmicutes sont prédominants tandis que les Bacteroidetes, les Firmicutes et les Proteobacteria prédominent dans le poumon. Au niveau du phylum, les communautés microbiennes prédominantes sont similaires dans l'intestin et le poumon [83]. Cependant, au niveau des espèces, elles sont significativement différentes.

Il a été démontré que le microbiote intestinal affecte l'immunité pulmonaire par le biais d'une communication croisée indispensable entre le microbiote intestinal et les poumons, que l'on appelle l'axe intestin-poumon. Cet axe favorise le transfert des endotoxines, des métabolites microbiens, des cytokines et des hormones vers la circulation sanguine en reliant la niche intestinale à la niche pulmonaire. L'axe intestin-poumon est notamment bidirectionnel, comme le montre la (figure 15). En cas d'inflammation dans le poumon, l'axe poumon-intestin peut engendrer des changements dans le sang et le microbiote intestinal.

Une autre étude montre que la dysbiose du microbiote pulmonaire lors de l'administration de LPS aux souris s'accompagne de perturbations de leur microbiote intestinal en raison du passage de bactéries de leurs poumons dans la circulation sanguine [84]. Comme l'axe poumon-intestin a attiré l'attention de plus en plus, la manipulation du microbiote intestinal ou de ses métabolites peut servir de stratégies cliniques potentielles pour traiter les maladies pulmonaires.

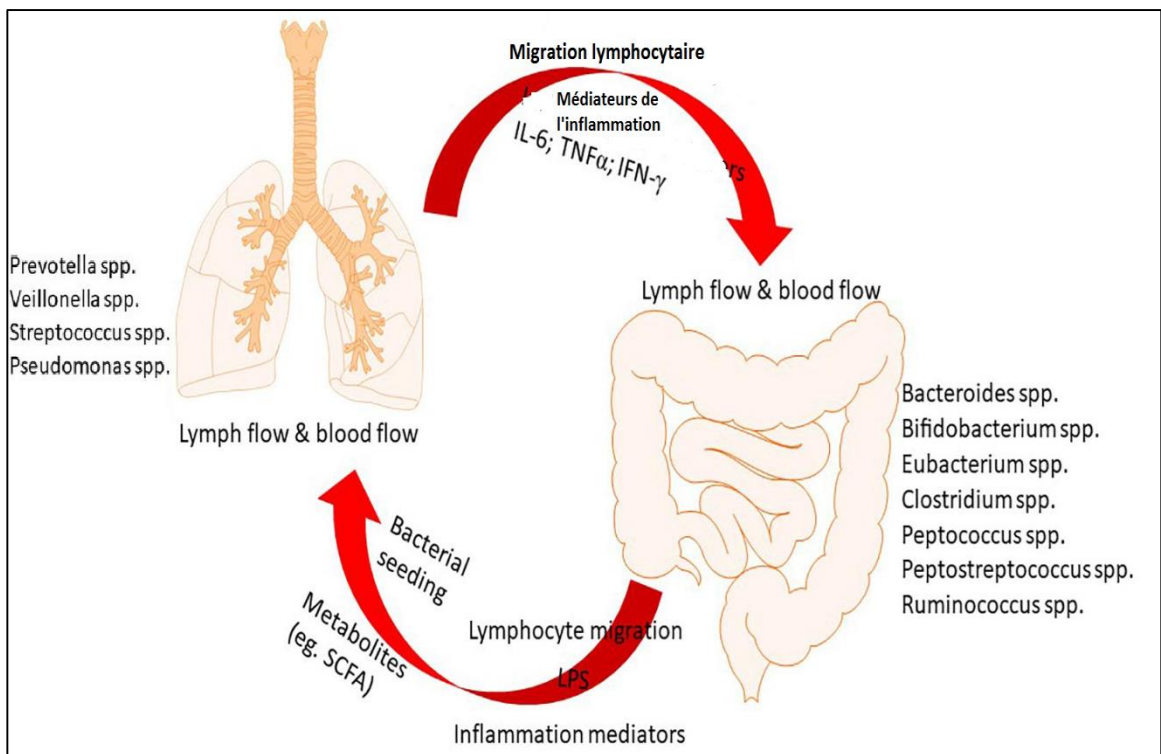


Figure 15 : L'axe intestin-poumon

Le microbiote intestinal et pulmonaire peut favoriser l'expression de plusieurs cytokines de la famille de l'interleukine (IL)-17, comme l'IL-17A et l'IL-17E [85] [86] dont il a été prouvé qu'elles améliorent la production de mucus des voies respiratoires en augmentant l'expression de Muc5ac, et la dysbiose du microbiote pulmonaire qui se produit dans de nombreuses maladies inflammatoires pulmonaires chroniques est généralement associée à une production de mucus réduite ou augmentée [87].

Par conséquent, ces données suggèrent que le microbiote pulmonaire peut réguler les fonctions de la barrière locale de la muqueuse en modulant la production de mucus. Les mécanismes selon lesquels le microbiote intestinal agit sur les réponses immunitaires et l'inflammation dans les poumons, et vice versa, font actuellement l'objet d'études approfondies. L'implication des sous-groupes de cellules T régulatrices [88] et des récepteurs Toll-like (TLR) [89], des cytokines et médiateurs de l'inflammation, de la protéine D du surfactant [90] et de plusieurs autres facteurs a été proposée comme mécanismes sous-jacents, mais de nombreux détails restent inconnus.



Deuxième Partie :
Immunopathologie De L'asthme



I. L'asthme et physiopathologie :

L'asthme est une maladie multifactorielle dont la physiopathologie est complexe et reste controversée à ce jour. Classiquement, trois processus la caractérisent : l'hyperréactivité, l'inflammation et le remodelage bronchique, qui sont étroitement liés. La connaissance des mécanismes impliqués dans ces trois phénomènes est essentielle à la compréhension de la pathogénie de l'asthme et des modalités de sa prise en charge thérapeutique.

1. Hyperréactivité bronchique :

1.1 Définition :

La réactivité bronchique physiologique reflète la capacité des voies aériennes de sujets sains à développer une obstruction bronchique restreinte en réponse à une forte stimulation. L'hyperréactivité bronchique (HRB) est ainsi définie comme une réaction "excessive" ou "disproportionnée" des voies aériennes à une grande variété de stimuli, qu'ils soient physiques, chimiques ou pharmacologiques, par rapport à la réponse de sujets sains. D'une part, il est habituel de faire la distinction entre la HRB non spécifique, une anomalie que l'on retrouve fréquemment dans l'asthme ; et la HRB spécifique à un allergène, présente uniquement chez les asthmatiques allergiques, d'autre part.

1.2 HRB non spécifique :

Les stimuli qui peuvent induire une HRB non spécifique peuvent être directs ou indirects (Tableau 5). Les stimuli directs agissent sans intermédiaire sur le principal effecteur de la réponse bronchique, c'est-à-dire le muscle lisse, en stimulant un récepteur membranaire de la CML [91]. Ainsi, la méthacholine et l'histamine stimulent respectivement les récepteurs M3 et H1.

Les stimuli indirects, en revanche, font intervenir une ou plusieurs voies intermédiaires, qui conduisent généralement à la libération de médiateurs bronchoconstricteurs par les cellules inflammatoires, comme le mastocyte. Par conséquent, l'exercice physique ou l'hyperventilation isocapnique provoquent une hyperosmolarité de la paroi bronchique due à la perte d'eau et/ou de chaleur des voies respiratoires. Cette hyperosmolarité entraîne la dégranulation des mastocytes et la contraction du muscle lisse des bronches, ainsi qu'une réaction inflammatoire œdémateuse [91]. Peu importe le mécanisme impliqué, la réponse bronchique peut être mesurée et quantifiée *in vivo*, généralement par un indice d'exploration fonctionnelle respiratoire. Conformément aux recommandations internationales, le principal index d'obstruction bronchique est le VEMS (volume expiratoire maximal en une seconde)

En pratique clinique, les tests de provocation pharmacologique utilisent le plus souvent la méthacholine. Son principe est basé sur l'administration de doses croissantes de méthacholine inhalée, soit par respiration calme pendant deux minutes, soit par cinq inspirations profondes à chaque étape. Le test est précédé d'une spirométrie de base et complété par des spirométries à chaque étape. Il est jugé positif si une baisse du VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) de 20 % ou plus est mesurée pour une concentration ≤ 16 mg/ml (figure 16). Un test de méthacholine négatif a une valeur prédictive négative élevée et permet d'écarter avec une quasi-certitude un diagnostic d'asthme actuel [92]. En revanche, un test positif pour une faible concentration (< 1 mg/ml) a une spécificité élevée et une valeur prédictive positive pour l'asthme. Un test de méthacholine négatif a une valeur prédictive négative élevée et permet d'écarter avec une quasi-certitude un diagnostic d'asthme actuel. En revanche, un test positif pour une faible concentration (< 1 mg/ml) a une spécificité élevée et une valeur prédictive positive pour l'asthme. [92]

Tableau 5 : Tests de provocation d'hyperréactivité bronchique non spécifique par le mécanisme direct et indirect

Test de provocation direct	Test de provocation indirect
<p>Méthacholine</p> <p>Histamine</p>	<p>Exercice</p> <p>Hyperpnée volontaire eucapnique</p> <p>NaCl hypertonique</p> <p>Mannitol</p>

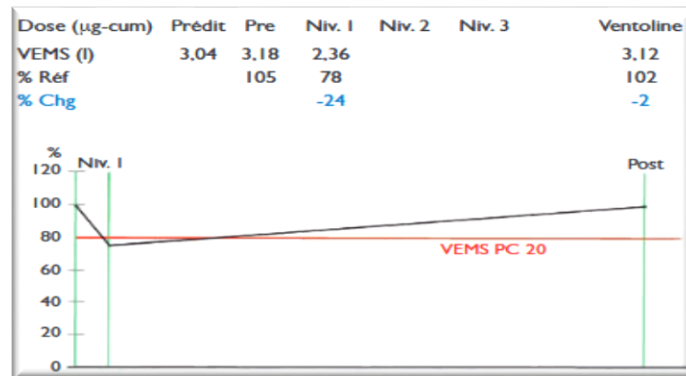


Figure 16 : test de provocation bronchique direct à la métacholine

Pre : spirométrie de base ;

Niveaux 1, 2, 3 : doses de méthacholine croissantes.

FEV1 PC 20 : concentration de la provocation entraînant une baisse de 20 % du VEMS.

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

1.3 HRB spécifique :

L'HRB spécifique est induite par l'inhalation de l'allergène auquel le patient est spécifiquement sensibilisé. Toutefois, sa mesure est réservée aux essais cliniques ou à la recherche de maladies professionnelles, car la stimulation spécifique par un allergène peut amplifier l'HRB non spécifique, augmentant ainsi la gravité de la maladie. Cette réponse spécifique se déroule en deux phases : une phase précoce et une phase retardée.

❖ Phase précoce :

Elle se produit dans les minutes qui suivent la stimulation et est le résultat d'une dégranulation des mastocytes dépendante des IgE. Ceux-ci libèrent des médiateurs bronchoconstricteurs tels que l'histamine, les prostaglandines ou les leucotriènes. La puissance de cette phase précoce est en corrélation avec la masse musculaire lisse bronchique, et en conséquence avec l'intensité du remodelage bronchique.

❖ Phase tardive :

Elle survient 3 à 8 heures après la stimulation allergique, chez environ 50 % des asthmatiques, et peut persister au moins 7 jours. Elle paraît plus liée aux processus inflammatoires qu'au remodelage bronchique [93]. En outre, une corrélation positive a été établie entre l'intensité de cette réponse obstructive bronchique tardive et le nombre de cellules inflammatoires (éosinophiles et mastocytes) dans les crachats induits voire la présence d'éosinophiles dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) de patients asthmatiques. L'implication de l'inflammation dans la phase tardive de l'HRB spécifique est également soutenue par des arguments pharmacologiques. En effet, divers traitements anti-inflammatoires réduisent cette phase tardive. C'est le cas des corticostéroïdes, des bloqueurs de CD11a, ou des anticorps anti-IL-4. Ces deux dernières molécules sont engagées dans le renforcement des cellules inflammatoires. Par contre, le recours aux anticorps monoclonaux bloquant l'IL-5 ne permet pas de modifier l'amplitude de cette phase retardée.

2. Mécanismes immunologiques à médiation cellulaires impliqués dans l'inflammation bronchique

2.1 Rôle de la cellule dendritique dans l'initiation de la réponse allergique :

Les cellules dendritiques (CD) ont été découvertes par Ralph Steinman en 1973, et depuis lors, des études approfondies ont été réalisées pour caractériser le rôle de différents sous-groupes, comme le résume en détail d'excellentes revues [94]. Les cellules dendritiques des voies respiratoires jouent un rôle crucial en fournissant la capacité d'intégrer les signaux d'exposition aux allergènes et de les traduire directement en réponses des cellules T spécifiques à l'allergène. La connexion entre la cellule dendritique et la cellule T fait intervenir deux signaux consécutifs. Le premier signal a pour objet l'interaction entre les molécules du CMH de classe II et le récepteur T : il permet la présentation du peptide au récepteur T correspondant. Le second signal concerne l'intervention de molécules costimulatrices telles que CD80 et CD86 (exprimées à la surface de la cellule dendritique) et leur ligand sur la cellule T CD28.

La régulation de l'activation des CD est une réponse immunitaire clé aux allergènes. L'activation des CD peut être déclenchée par une interaction directe avec l'allergène étranger ; cependant, il est reconnu que l'activation fonctionnelle des CD est influencée de manière critique par les interactions avec d'autres cellules du système immunitaire inné [95]. La lignée des CD se compose de CD classiques (CDc) et de CD plasmacytoïdes (CDp). Les CD pulmonaires sont une population cellulaire hétérogène qui comprend deux CD différents : les CD de type 1 (CD1) et les CD de type 2 (CD2). Par opposition aux autres sous-groupes de CD, les CD1 ont une capacité moindre à absorber les allergènes et ont une fonction tolérogène. L'inhalation d'allergènes n'entraîne que la migration des CD2 vers les tissus bronchiques et provoque une augmentation du récepteur de l'IL-25 à la fois sur les CD classique et les CD plasmacytoïdes. Dans une réaction allergique, les antigènes liés aux IgE sont immédiatement intégrés dans les cellules T CD4+ spécifiques à l'antigène par les CD.

De plus, les CD des patients asthmatiques allergiques stimulés par la TSLP (lymphopoïétine *stromale* thymique) produisent de l'IL-9 qui conduit à la polarisation du Th9. ADAM10 est une protéine membranaire de type 1 glycosylée qui s'exprime sur les CD et qui participe au développement de la réponse immunitaire Th2. En outre, il a été démontré que la CD1 induit la différenciation de Th2 après exposition à des particules virales vivantes atténuées, ce qui indique que, chez les asthmatiques, les CD1 se déplacent vers un phénotype qui stimulent Th2 lors des infections virales.

2.2 Rôle du lymphocyte T dans l'initiation de la réponse allergique :

Le rôle du lymphocyte B a été démontré depuis longtemps grâce à la synthèse d'IgE spécifiques aux allergènes dans l'asthme allergique. En contrepartie, la participation des lymphocytes T dans la réaction inflammatoire allergique est plus récente [96] . Un influx important de lymphocytes T se trouve ainsi dans la muqueuse bronchique des asthmatiques, mais aussi dans le muscle lisse. Les recherches menées suite à la découverte en 1986 des lymphocytes Th1 et Th2 chez la souris, puis chez l'homme, ont conduit à la promotion, à priori, du paradigme Th2 dans l'immunopathologie de l'asthme. En effet, les lymphocytes Th2, identifiés initialement parmi les lymphocytes T CD4+, génèrent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 (figure 17).

Le mécanisme d'action de certaines lymphokines dans la réaction inflammatoire allergique est bien connu. L'IL-4 favorise le passage des lymphocytes B aux IgE, la différenciation des mastocytes et accroît l'expression de VCAM-1 sur la cellule endothéliale, alors que l'IL-5 joue un grand rôle dans la différenciation, l'activation et la survie accrue des éosinophiles. En revanche, d'autres cytokines régulent négativement l'inflammation allergique :

- L'IL-10 a une origine omniprésente et se manifeste essentiellement comme une cytokine anti-inflammatoire puissante.
- IL-12 issue du monocyte, de la cellule dendritique et de la cellule NK (natural killer) intervient dans l'orientation Th1 ;

- L'IL-13 possède de multiples activités biologiques en commun avec l'IL-4, dont l'induction et la synthèse d'IgE. Elle a en outre une certaine activité anti-inflammatoire directe ;
- L'IL-9 stimule l'éosinophilie bronchique et l'hyperréactivité bronchique. Elle entraîne également une amplification de l'expression des CC-chimiokines dans les cellules épithéliales pulmonaires.

La régulation de la balance Th1/Th2 en faveur d'une réponse inflammatoire de type Th2 est également soutenue par le fait que les lymphocytes Th1, cellules qui produisent notamment l'IFN γ (Interféron γ), sont connus pour inhiber la prolifération des lymphocytes Th2 (figure 2)

De plus, la réponse Th1 spécifique des infections virales ou bactériennes a un rôle protecteur dans l'asthme. En effet, les sujets présentant une sensibilité aux infections bactériennes telles que *Mycobacterium tuberculosis*, avec une augmentation de la production de lymphocytes Th1, souffrent moins d'asthme.

Une autre sous-population de lymphocytes T CD4+, les lymphocytes T régulateurs (Treg), a aussi été mise en cause plus dernièrement dans l'asthme et paraît être garante d'un état non inflammatoire. Parmi ceux-ci, le rôle supposé des lymphocytes NK-T (Natural killer T cells) reste controversé dans l'étiopathogénie de l'asthme. Par ailleurs, d'autres Treg caractérisées par l'expression à leur surface de CD4, CD25 et du facteur de transcription FoxP3 (Forkhead box P3), sont aptes à diminuer la réponse inflammatoire Th2, et donc l'activation des éosinophiles et la production d'IgE. Une carence de ces Treg a ainsi été constatée dans les LBA et le sang périphérique de patients asthmatiques.

Dernièrement, il a été démontré qu'une autre sous-population de lymphocytes T CD4+, le Th17, pouvait être impliquée dans l'inflammation neutrophilique observée dans l'asthme sévère. [96] (Figure 16). Enfin, la structure dichotomique dans laquelle deux populations de lymphocytes antagonistes Th1 et Th2 se concurrençaient pour la direction de la réponse immunitaire dans l'asthme, a cédé la place à une orchestration plus complexe de la réponse inflammatoire impliquant également les lymphocytes Treg et Th17 (figure 16).

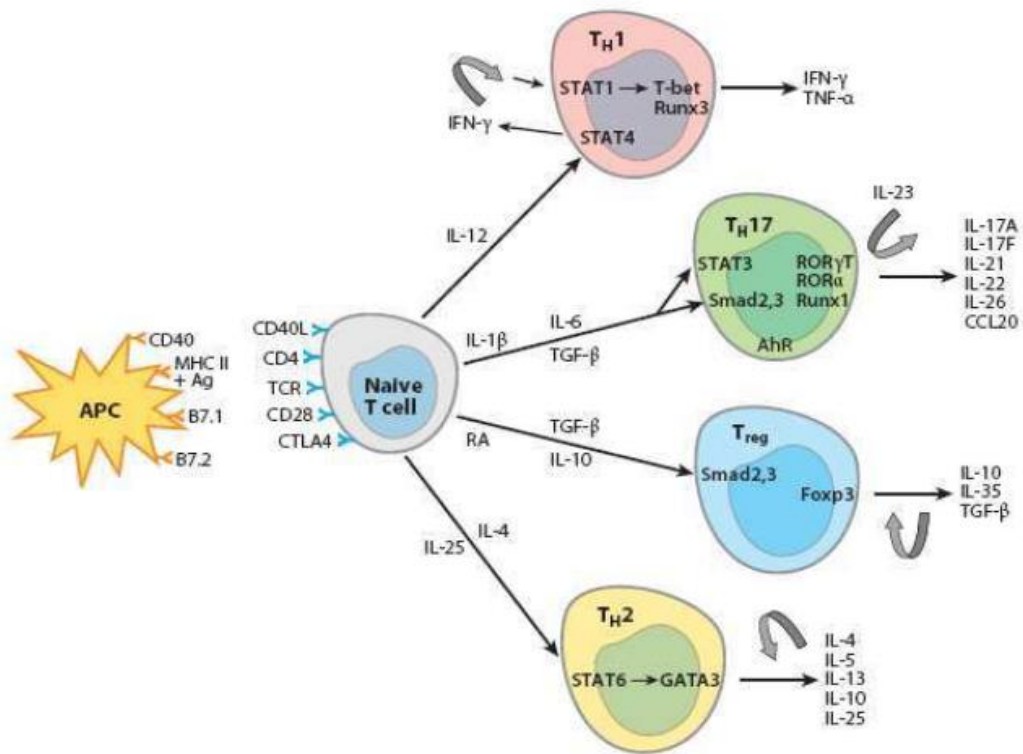


Figure 17 : Principales sous-populations lymphocytaires T et leurs cytokines engagées dans la physiopathologie de l'asthme .

Abréviations : Treg : Regulatory T cell. , APC: Antigen-presenting cell

2.3 Rôle des cellules inflammatoires non lymphocytaires

2.3.1 Le mastocyte :

Les mastocytes sont essentiels dans le développement de l'asthme et peuvent avoir des répercussions considérables sur les muscles lisses, l'hypersécrétion de mucus et le remodelage tissulaire, en particulier dans les voies respiratoires, en libérant des protéases telles que la tryptase et les facteurs de croissance. Les mastocytes expriment des niveaux élevés du récepteur ST2 de l'IL-33 et il a été prouvé qu'ils sont activés par l'IL-33. L'IL-33 stimule les mastocytes à produire des cytokines Th2, en particulier l'IL-13 via la cascade de la 5-/12-lipoxygénase [97]. Le nombre de mastocytes augmente dans l'asthme allergique et non allergique, mais l'accumulation de mastocytes est plus évidente chez les asthmatiques allergiques. De plus, les mastocytes sont plus actifs dans la muqueuse bronchique des patients allergiques que dans celle des patients non allergiques.

Ils sont les principales sources cellulaires de la PGD₂ (Prostaglandine 2). Le nombre de mastocytes et les concentrations de PGD₂ augmentent dans les voies aériennes des patients atteints d'asthme sévère. Les récepteurs du PGD₂, D prostanoid (DP) et chemoattractant receptor-homologous molecule (CRTH2), sont exprimés sur les cellules Th2 (figure 18).

Récemment, le rôle du CRTH2 dans la pathogénie de l'asthme a été mis en évidence. Il a été démontré que l'expression du CRTH2 sur les lymphocytes T (Th2, Tc et Treg), les cellules lymphoïdes innées de type 2 et les éosinophiles (figure 17) est plus élevée dans l'asthme à éosinophile et allergique que dans l'asthme non allergique et les témoins sains.

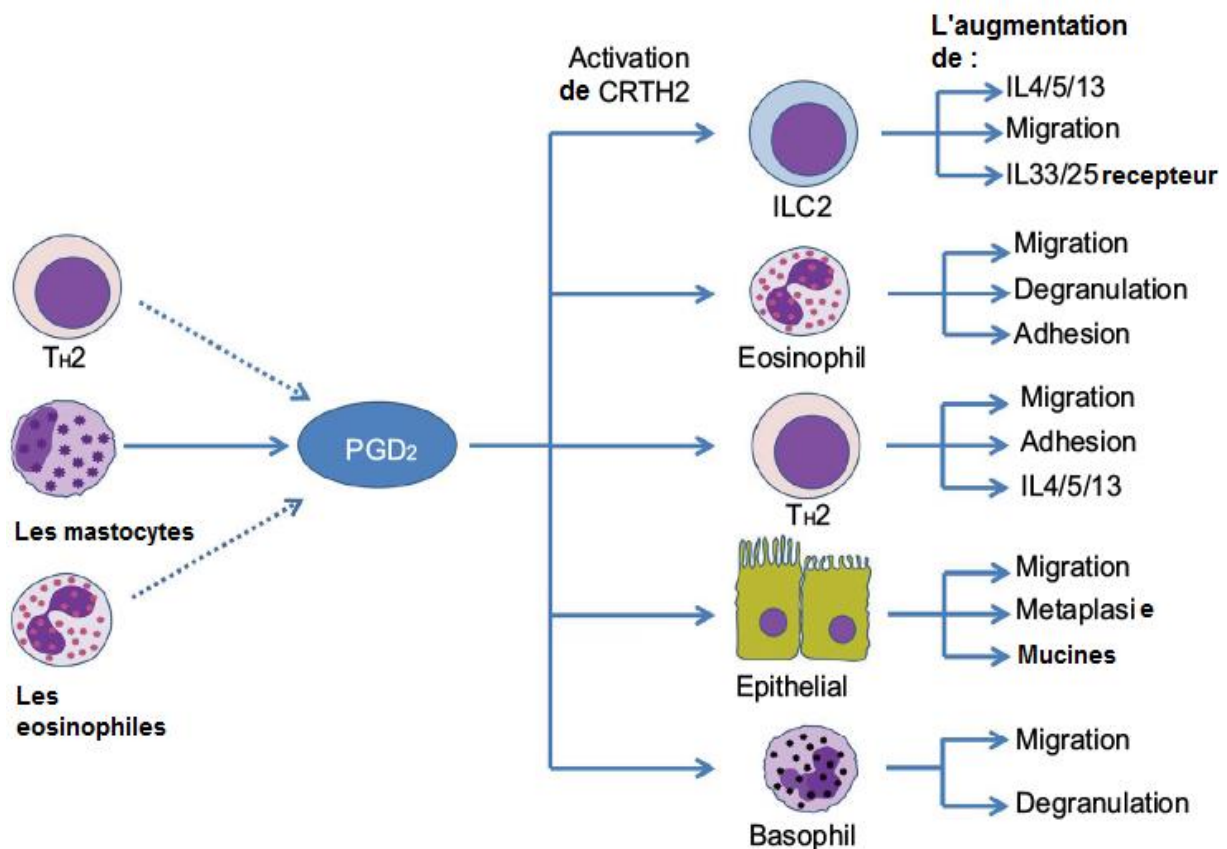


Figure 18 : Effets de la signalisation PGD₂-CRTH2 dans l'asthme

2.3.2 Le polynucléaire éosinophile

Les éosinophiles sont des cellules effectrices du système immunitaire inné et contiennent des granules cytotoxiques. La dégranulation des éosinophiles libère de nombreuses protéines toxiques : la neurotoxine dérivée des éosinophiles (EDN), la protéine éosinophile cationique (ECP), la peroxydase d'éosinophile (EPO) et la protéine basique majeure (MBP), elle permet ainsi l'activation des cytokines (IL-5) et les médiateurs lipidiques, tels que les cystéinyl-leucotriènes (cysLT) [98]. Outre l'éosinophilie sanguine, l'éosinophilie tissulaire est également considérée comme une caractéristique importante de l'asthme. Les éosinophiles ont tendance à s'accumuler sur les sites d'inflammation allergique et contribuent au développement de l'asthme bronchique. Les CysLT peuvent impliquer l'accumulation d'éosinophiles par l'inhalation de LTE₄ dans les voies aériennes des asthmatiques. Le LTE₄ (leucotriène E₄) induit la migration

transendothéliale des éosinophiles et la libération de protéines granulaires spécifiques principalement par l'intermédiaire de l'intégrine $\beta 2$ et du récepteur cysLT1. Le développement et le maintien de l'inflammation éosinophilique dans les voies aériennes est une contribution des cysLT, avec le réseau Th2.

Le recrutement des éosinophiles est probablement lié à l'adhésion des éosinophiles aux cellules endothéliales, par le biais de la $\alpha 4$ integrin/vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1. La VCAM-1 est régulée à la hausse par l'IL-4 et l'IL-13 dans les cellules endothéliales. L'interaction des éosinophiles avec la VCAM-1 induit une activation des éosinophiles. L'éotaxine et son récepteur, CCR3, sont exprimés plus fortement dans les voies aériennes des patients asthmatiques que les témoins. Il a été rapporté l'augmentation du nombre de basophiles dans les expectorations des patients souffrant d'asthme éosinophilique [99] .

2.3.3 Le polynucléaire neutrophile

Au cours des exacerbations de la maladie, un nombre accru de polynucléaires neutrophiles a été trouvé dans le sang périphérique et les voies aériennes. Cependant, il est ambigu de savoir si ce phénomène est spécifique à l'histoire naturelle de la maladie ou s'il est induit par l'inhalation de glucocorticoïdes. Plusieurs études ont montré que l'augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles dans les voies aériennes asthmatiques est une source puissante de cytokines pro-inflammatoires libérées par les vésicules sécrétoires, suite à leur activation. Les formes graves d'asthme, la résistance aux corticostéroïdes, les exacerbations d'asthme et les formes professionnelles d'asthme sont associées à une augmentation du nombre de neutrophiles dans le sang périphérique et dans le liquide de lavage broncho alvéolaire du patient (LBA).

Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle important dans l'immunité innée. La phagocytose, tout comme le stress oxydatif, est l'une des principales fonctions des polynucléaires neutrophiles dans l'immunité innée. Il a été démontré que les sujets souffrant d'asthme mal contrôlé présentent une altération de la fonction des phagocytes. La phagocytose des polynucléaires neutrophiles chez les enfants asthmatiques est déficiente lorsqu'elle est déclenchée par des récepteurs reconnaissant les agents pathogènes ou par des récepteurs des immunoglobulines et du complément. De plus, un traitement corticostéroïde de courte durée (3-6 mois) n'est pas efficace pour restaurer la fonction phagocytaire correcte des neutrophiles et des monocytes. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles ont une fonction antimicrobienne (destruction active et passive des agents pathogènes) [100].

Au cours des premiers stades de développement de l'asthme, les polynucléaires neutrophiles libèrent de nombreux médiateurs inflammatoires après l'infiltration des voies aériennes. Ils migrent vers les voies aériennes à partir du système circulatoire. Dans le processus de migration, il se produit la régulation à la hausse des molécules d'adhésion : CD11b et CD18 (intégrine Mac-1) [100]. Leur migration vers les voies respiratoires dépend des signaux chimio attractifs, et le niveau de base de l'activité chimiotactique des neutrophiles au cours de l'asthme est augmenté, par rapport aux cellules isolées de personnes en bonne santé. Ce phénomène s'explique par une augmentation de la concentration en IL-8 dans la circulation sanguine des patients souffrant d'asthme. De plus, la migration des cellules polynucléaires vers les voies respiratoires après une provocation allergique est accrue chez les asthmatiques par rapport aux non-asthmatiques, car ils sont plus sensibles à la stimulation de l'IL-8 [100] .

2.3.4 Le macrophage et le monocyte

Les macrophages (MP) sont l'une des plus importantes populations de leucocytes dans les poumons et, à bien des égards, un acteur oublié dans la pathogénie de l'asthme. Les macrophages ont la capacité de reconnaître et d'éliminer les agents pathogènes et autres matières étrangères, en jouant un rôle important dans l'immunité innée. En outre, plusieurs marqueurs utilisés pour désigner les macrophages polarisés (par exemple CD64, CD163, CD206) sont des récepteurs

importants pour la phagocytose. Par conséquent, les modifications du comportement phagocytaire semblent être liées à l'asthme. Plusieurs études ont rapporté une altération de la phagocytose des bactéries, des levures et des particules par les macrophages alvéolaires et les monocytes chez les patients asthmatiques par rapport aux témoins. Les modifications de la polarisation des macrophages dans l'asthme et ses différents phénotypes indiquent des changements dans la production de cytokines par ces cellules. Les macrophages contribuent à l'inflammation chronique des voies respiratoires dans l'asthme par la production de cytokines pro-inflammatoires telles que $TNF\ \alpha$ et $IL-1\ \beta$. Ces cytokines sont impliquées dans de nombreux types d'asthme, notamment l'asthme neutrophilique, l'asthme résistant aux glucocorticoïdes et l'asthme atopique induit par des allergènes [101]. Finalement, il y a un accroissement du taux de radicaux libres d'oxygène, libérés par les macrophages chez les asthmatiques, en corrélation avec la gravité de la maladie et l'éosinophilie des LBA. Tous ces éléments pro-inflammatoires et les macrophages dérivés de monocytes sont donc susceptibles d'être impliqués à la fois dans la réponse immédiate et dans la réponse retardée IgE-dépendante.

2.4 Rôle des cellules résidentes

2.4.1 La cellule épithéliale bronchique

L'épithélium des voies respiratoires constitue la première ligne de défense contre les agents pathogènes transmis par l'air et empêche l'organisme de se nourrir de particules infectieuses. Les lésions de l'épithélium des voies respiratoires dues à une exposition aux facteurs environnementaux provoquent une inflammation. Des anomalies fonctionnelles se produisent suite aux modifications histologiques de l'épithélium des voies respiratoires et des muqueuses. Ces changements sont considérés comme étant étroitement liés à la physiopathologie de l'asthme. Les fonctions de barrière de l'épithélium pulmonaire sont principalement assurées par des jonctions serrées (TJ). Les cellules épithéliales bronchiques libèrent des quantités significativement plus importantes d'IL-8, de GM-CSF, de RANTES et de sICAM-1 chez les patients asthmatiques

que chez les témoins non allergiques. Lorsque la barrière épithéliale est endommagée, des cytokines épithéliales telles que TSLP, IL-25 et IL-33 sont libérées. L'IL-25 et l'IL-33 activent directement les ILC2 pour produire des cytokines Th2 [102]. L'IL-4 et l'IL-13 provoquent un dysfonctionnement de la barrière des cellules épithéliales des voies respiratoires humaines. Les ILC2 productrices d'IL-13 altèrent de manière significative la barrière épithéliale des cellules épithéliales bronchiques humaines, tandis que l'administration de CPG-ADN renforce l'intégrité de la jonction serrée de la barrière épithéliale bronchique.

De plus, les CD11c+CDs stimulés par la TSLP peuvent activer les cellules mémoire effectrices CRTH2+Th2 et elles subissent une polarisation Th2 supplémentaire pour amplifier leur rôle dans l'inflammation allergique.

Par ailleurs, la TSLP est un facteur de prolifération et de différenciation des cellules B hématopoïétiques. Elle favorise aussi directement le développement des lymphocytes CD4+ et T CD8+ en lymphocytes Th2. Elle renforce encore l'expression de GATA3 dans les ILC2 humaines et les incite à produire de l'IL-4 et d'autres cytokines Th2. Elle peut augmenter de manière significative l'inflammation éosinophilique, favoriser l'activité et la chimiotaxie des éosinophiles : en retardant leur apoptoses, en régulant l'expression de la molécule d'adhésion CD18, de la molécule d'adhésion intercellulaire 1 et en régulant la sélectine L. La périostine est une protéine de matrice extracellulaire qui est sécrétée par les cellules épithéliales activées des voies aériennes. Elle est reconnue comme un biomarqueur de l'inflammation de type 2. L'expression du gène de la périostine est régulée à la hausse dans les cellules épithéliales bronchiques par l'IL-13 et l'IL-4. Cette protéine agit sur les fibroblastes pour favoriser le remodelage des voies respiratoires, augmenter la sécrétion de mucus et recruter des éosinophiles. Cependant, nous devons également nous rappeler que la périostine n'est pas spécifique à l'asthme ou à l'épithélium des voies aériennes [103].

2.4.2 La cellule endothéliale

L'endothélium des voies respiratoires joue un rôle classique dans l'inflammation des voies respiratoires des asthmatiques en recrutant des cellules inflammatoires. L'angiogenèse exacerbe cette réponse inflammatoire en facilitant l'afflux de cellules inflammatoires vers les poumons par les nouveaux vaisseaux sanguins formés, et la perméabilité de ces derniers contribue à l'œdème des voies respiratoires provoqué par la fuite des vaisseaux. Le facteur angiogénique le plus étudié associé à une vascularisation accrue des voies aériennes dans l'asthme est le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF). L'angiogenèse dépend du VEGF et de ses récepteurs à tyrosine kinase (VEGFR). Chaque VEGFR est principalement exprimé sur des types de cellules spécifiques : VEGFR-1 sur les monocytes et les macrophages, VEGFR-2 sur les cellules endothéliales vasculaires, et VEGFR-3 sur les cellules endothéliales lymphatiques et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins en germination. Le VEGFR-2 et le VEGFR-3 se fixent respectivement au VEGF-C et au VEGF-D, induisant une activité angiogénique et lymphangiogénique. Il est toutefois important de noter que le VEGF-C, bien que généralement considéré comme contrôlant spécifiquement la lymphangiogenèse, peut également induire l'angiogenèse des vaisseaux sanguins en stimulant la migration et la prolifération des cellules endothéliales lorsqu'il se lie au VEGFR-3 sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

Les cellules inflammatoires arrivant dans les poumons migrent à travers la couche endothéliale vers les parois des voies aériennes et provoquent des lésions tissulaires par la libération de divers médiateurs [104] . Ainsi, les récepteurs de surface des cellules endothéliales dans les poumons sont une cible potentielle pour prévenir l'inflammation des voies respiratoires et la bronchoconstriction.

Outre l'inflammation et le dysfonctionnement endothélial, un autre mécanisme éventuel d'augmentation de la TEM dans l'asthme consiste en une régulation à la hausse des chimiokines. Les cellules endothéliales dans l'asthme augmentent la production de chimiokines pour attirer et activer les éosinophiles circulants. Par exemple, l'expression de l'acide ribonucléique messager de l'Eotaxine (ARNm) est augmentée dans les cellules endothéliales des échantillons de biopsie bronchique de patients asthmatiques. Cependant, il a également été démontré que les eotaxines

induisent la migration et la formation de tubes angiogéniques par les cellules endothéliales pulmonaires exprimant le CCR3. Cela confirme le rôle des eotaxines comme facteurs angiogéniques majeurs, parallèlement au VEGF, contribuant au remodelage des voies aériennes dans l'asthme allergique. Par ailleurs, la transglutaminase 2 (TG2) du tissu endothélial pulmonaire est régulée à la hausse dans l'asthme et paraît nécessaire au recrutement des éosinophiles dans les poumons.

3. Remodelage bronchique :

3.1 Epithélium bronchique :

L'épithélium bronchique est un élément clé des voies respiratoires. Il constitue l'interface entre l'environnement et l'hôte. C'est une barrière physique avec de nombreuses propriétés chimiques et immunologiques. L'épithélium bronchique est anormal dans l'asthme, même chez les enfants. Il représente un facteur clé favorisant l'inflammation et le remodelage des voies respiratoires qui peuvent entraîner des symptômes chroniques. Chez l'adulte, le rôle de l'épithélium bronchique dans l'asthme est en train d'être décrypté grâce à de nombreuses études récentes sur des modèles animaux et des échantillons provenant de patients asthmatiques vivants. L'épithélium bronchique a récemment été établi comme un partenaire crucial participant à la genèse de l'asthme.

L'épithélium bronchique est capable de libérer des médiateurs immunostimulateurs et immunomodulateurs tels que les cytokines et les facteurs de croissance. Le CXCL8/IL-8 recrute les neutrophiles, le CXCL10/IP-10 recrute les lymphocytes et le CXCL5/RANTES recrute les éosinophiles et participe à la réactivité et au remodelage des voies aériennes. Cependant, l'épithélium bronchique déclenche également des réponses immunitaires antivirales, ce qui met en évidence le délicat équilibre qui existe entre les influences nocives et protectrices dans les voies

aériennes asthmatiques. L'interféron (IFN)- γ est impliqué dans la modulation de la réponse inflammatoire locale. Le facteur de croissance transformant (TGF)- β 1 est une cytokine qui peut exercer des activités à la fois profibrotiques et anti-inflammatoires.

La production de TGF- β 1 par des cellules épithéliales activées pourrait donc être une étape essentielle dans l'initiation de changements structuraux dans les bronches. En effet, les modifications de la membrane basale épithéliale et le dépôt de composants de la matrice extracellulaire dans la lamina reticularis conduisent à un pseudo-épaississement de la membrane basale, une caractéristique commune du remodelage des voies respiratoires. L'interaction entre les cellules épithéliales bronchiques et les fibroblastes met en évidence le concept d'unité trophique épithélio-mésenchymateuse. Les cellules épithéliales bronchiques libèrent l'EGF et les fibroblastes produisent le TGF- β pour favoriser la synthèse des composants de la matrice extracellulaire.

Les lésions tissulaires dues à un stress physique ou à une infection entraînent la libération d'IL-33 par les cellules épithéliales. L'IL-33 peut induire l'activation des cellules T auxiliaires, la production de cytokines (IL-4, IL-5 et IL-6) et peut favoriser la migration des neutrophiles. La cytokine innée IL-33 présente un intérêt particulier. L'IL-33 est exprimée dans l'épithélium des adultes atteints d'asthme sévère. Cette cytokine favorise une caractéristique spécifique du remodelage des voies respiratoires, à savoir l'augmentation de l'épaisseur de l'épithélium chez les enfants souffrant d'asthme sévère [105].

3.2 Membrane basale et matrice extra-cellulaire :

La membrane basale est une matrice extracellulaire complexe et spécialisée qui est d'une importance capitale pour le développement et le maintien de nombreux tissus dans l'organisme. La matrice extracellulaire pulmonaire (MEP) détermine l'architecture tissulaire du poumon et assure la stabilité mécanique et le recul élastique pulmonaire, qui sont essentiels à la fonction physiologique du poumon. Les signaux biochimiques et biomécaniques initiés par la MEP dirigent la fonction et la différenciation cellulaire et jouent donc un rôle décisif dans le développement du poumon, les processus de remodelage des tissus bronchiques et le maintien de l'homéostasie chez l'adulte.

La structure pulmonaire est affectée par un remodelage des voies respiratoires causé par une hyperplasie des muscles lisses des voies aériennes, avec une modification concomitante de la matrice extracellulaire autour des structures des voies respiratoires. Ces altérations structurelles se manifestent par des dysfonctionnements biomécaniques. En conséquence, le recul élastique des poumons est diminué, ce qui peut être causé par une altération de la transmission de la charge élastique entre le parenchyme pulmonaire et les voies aériennes. Une accumulation aberrante de MEC a déjà été observée dans des poumons asthmatiques, principalement dans la sous-muqueuse et l'adventice des voies respiratoires. Les dépôts de la MEC, qui se produisent même dans l'asthme léger, comprennent les collagènes I, III et V dans la région sous-épithéliale, ainsi que la fibronectine dans la lamina reticularis de l'épithélium bronchique.

Les différences entre le remodelage des voies aériennes distales et bronchiques pourraient être basées sur l'altération de l'état de sécrétion des fibroblastes provenant de ces différentes zones. Ces données indiquent une grande importance clinique du remodelage de la MEC dans l'asthme. Il a été démontré que dans le muscle lisse des voies respiratoires, la présence des formes solubles de fibronectine et de collagène de type 1 peut diminuer la contractilité mais augmenter la capacité de prolifération du muscle lisse des voies aériennes [106]. Les dépôts de MEC autour des voies respiratoires exagèrent le rétrécissement des voies respiratoires et induisent des altérations de la ténacité des tissus.

3.3 Glandes séro-muqueuses :

Les propriétés viscoélastiques du mucus des voies respiratoires jouent un rôle central dans l'efficacité optimale de l'interaction ciliaire et des mécanismes de défense efficaces, y compris le piégeage et l'élimination des particules inhalées (et des bactéries) et l'humidification des voies aériennes. Une production excessive de mucus ou une mauvaise élimination sont à l'origine de la pathogenèse des maladies courantes des voies respiratoires. L'hypersécrétion de mucus dans les voies aériennes est une caractéristique de nombreux patients atteints d'asthme qui contribue à la morbidité et à la mortalité. L'hypersécrétion chronique de mucus s'est révélée être un marqueur significatif de l'accélération du déclin du VEMS et de la gravité de la maladie. De plus, une relation entre l'hypersécrétion de mucus et la *Chlamydiae pneumoniae* a été signalée ainsi

qu'une proportion élevée d'éosinophiles dans les échantillons de lavage broncho-alvéolaire (LBA) et une éosinophilie sanguine chez les patients asthmatiques présentant un excès de mucus. L'excès de mucus n'obstrue pas seulement les voies respiratoires mais contribue également à l'hyperréactivité bronchique. Le mucus chez les patients asthmatiques présente des caractéristiques particulières, notamment l'expression prédominante de la mucine MUC5AC associée à une exsudation plasmatique plus importante.

Les cytokines des lymphocytes T auxiliaires de type 2, dont l'IL-13, sont impliquées dans la production de mucus et des cellules épithéliales caliciformes dans l'asthme [107]. La dérégulation des voies de signalisation FOXA2, MUC5AC et IL-13 peut contribuer, au moins en partie, à l'épaississement de la paroi bronchique et à la production excessive de mucus chez les patients asthmatiques.

3.4 Angiogenèse :

L'angiogenèse, un processus complexe par lequel les vaisseaux sanguins jaillissent de la microvascularisation existante, implique la coordination de multiples événements, notamment la dégradation de la membrane basale par les protéases, la prolifération et la migration des cellules endothéliales, la formation de la lumière vasculaire, le réassemblage de la membrane basale, le recrutement de péricytes et/ou de cellules musculaires lisses vasculaires, la maturation vasculaire et enfin la circulation sanguine. Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est l'un des facteurs pro-angiogéniques les plus puissants ; il stimule la migration et la prolifération des cellules endothéliales et est largement exprimé dans les organes et les tissus fortement vascularisés, y compris le poumon.

Bien que les mécanismes déclenchant le ‘ switch angiogénique ‘ dans l'asthme soient inconnus, des études récentes montrent un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogéniques protecteurs (endostatine) et les facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF dans les voies respiratoires des asthmatiques. Un nombre croissant de preuves issues d'études sur les animaux confirment le rôle central du VEGF dans la physiopathologie de l'asthme. Des niveaux élevés de VEGF dans les biopsies des voies aériennes, les expectorations induites et dans le liquide de

lavage broncho alvéolaire (LBA) des asthmatiques sont en corrélation directe avec l'augmentation de la surface vasculaire totale des voies aériennes, la gravité de la maladie et sont inversement corrélés au calibre des voies aériennes et à l'obstruction du flux aérien. De même, les niveaux d'angiopoïétines sont augmentés dans l'asthme.

Plusieurs VEGF ont été décrits au sein de la famille des cytokines, notamment le VEGF-A, le VEGF-B, le VEGF-C, le VEGF-D, et le VEGF-E. Le VEGF agit principalement sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et lymphatiques, en induisant leur migration et leur division (figure 19). Les cellules inflammatoires, telles que les éosinophiles, les mastocytes et les macrophages, expriment les récepteurs du VEGF (VEGF Recepteur-1).

Le VEGFR-1, à son tour, stimule la migration chimiotactique de ces cellules. Il a été démontré que les lymphocytes Th17 infiltrant l'épithélium bronchique stimulent la production de VEGF. Enfin, le rôle de l'IL-32 dans la physiopathologie de l'asthme a été récemment mis en évidence. L'IL-32 est produite par une variété de cellules, dont les plus importantes dans la physiopathologie de l'asthme sont les cellules dendritiques, endothéliales, cytotoxiques naturels (NK) et les lymphocytes T. L'IL-32 inhibe de manière significative la production de VEGF et l'angiogenèse bronchique. Il a été démontré qu'une augmentation des concentrations sériques d'IL-32 chez les patients atteints d'asthme bronchique est indicative d'un traitement efficace. Il est intéressant de noter que l'IL-32 présente également des propriétés antivirales et antibactériennes.

Le rôle crucial des angiopoïétines peut être observé dans les dernières étapes de l'angiogenèse. L'Ang-1 stimule la migration des péricytes et des cellules musculaires lisses. Contrairement à l'Ang-2, l'Ang-1 réduit la perméabilité des vaisseaux sanguins chez les patients atteints d'asthme. L'Ang-2 augmente la perméabilité du lit vasculaire par l'élimination des interconnexions entre les cellules endothéliales et les autres cellules constituant les artérioles et les veinules [108]. Une autre différence entre ces angiopoïétines est que l'Ang-1 est synthétisée de manière constitutive et que l'on trouve de faibles concentrations de ce facteur dans les tissus normaux, alors que l'Ang-2 est produite uniquement au niveau du site d'inflammation. Des

concentrations élevées de VEGF et d'Ang-2 sont observées dans les phases initiales du remodelage vasculaire, ainsi que dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse. L'hypoxie est le facteur le plus important qui régit la transcription du VEGF et de l'Ang-2.

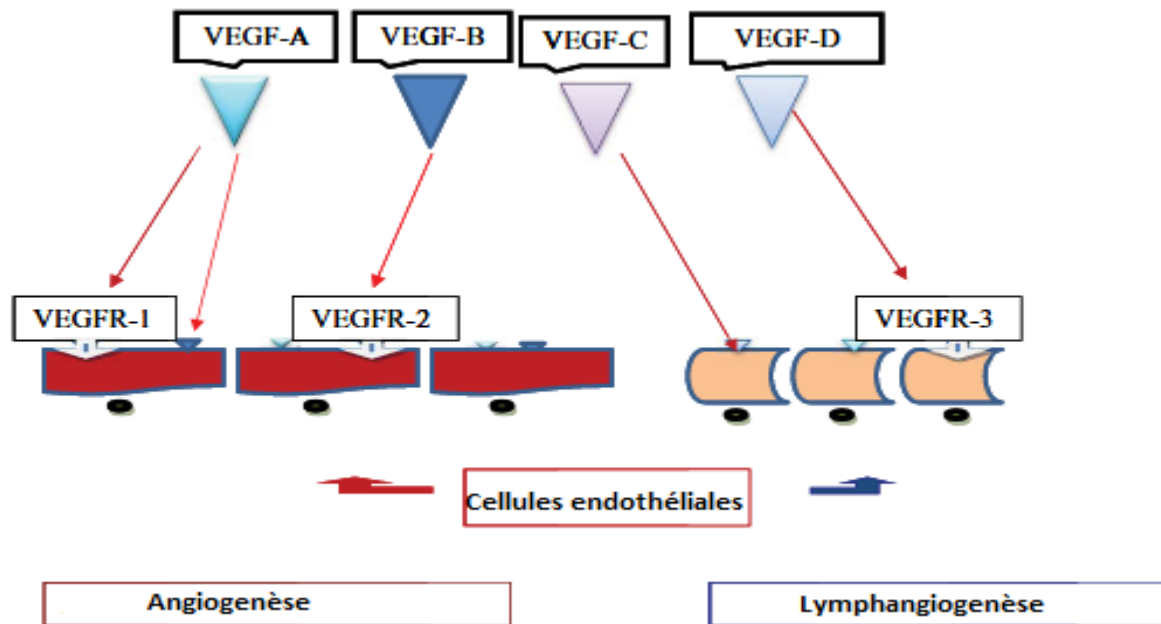


Figure 19 : Facteurs de croissance endothélial vasculaire (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D).

3.5 Muscle lisse bronchique :

Il a été démontré que le muscle lisse bronchique joue un rôle important dans la structure, la fonction et la contraction des voies aériennes. Des preuves suggèrent que certains mécanismes de signalisation de ce muscle peuvent aider à réguler la libération de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ces médiateurs sont des facteurs de régulation de l'immunité ; de différents types de cellules des voies aériennes (telles que les cellules épithéliales, les fibroblastes et les cellules nerveuses) ; de la contraction et la relaxation des voies aériennes induites par la concentration intracellulaire de Ca^{2+} ; de la prolifération et l'apoptose cellulaires ; de l'autophagie, et de la neuromodulation.

Le muscle lisse bronchique participe à l'asthme en libérant des facteurs pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires et des régulateurs immunitaires, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'IL-5, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-17, le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), le facteur de croissance transformant (TGF- β)... etc, qui constituent un réseau complexe intervenant dans l'inflammation des voies respiratoires. Par exemple, l'IL-6 induit la prolifération des cellules musculaires lisses bronchiques et module davantage la fonction des cellules immunitaires [109], et le TNF- α exerce ses effets médiateurs en augmentant la sécrétion d'interféron (IFN β). Des études récentes ont confirmé que le muscle lisse bronchique peut produire et libérer de la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP) et peut également agir comme une cible de la TSLP pour participer au recrutement des cellules dendritiques afin de réguler les réponses immunitaires des voies aériennes. Les cellules musculaires lisses bronchiques produisent également des chimiokines telles que RANTES et l'eotaxine.

L'augmentation de la masse musculaire lisse bronchique peut être une caractéristique clé du remodelage des voies respiratoires, ainsi que son hyperplasie et hypertrophie sont inégalement réparties dans les bronches de tailles différentes (figure 20). Ce processus peut renforcer la contraction et la sténose des voies respiratoires, ce qui entraîne une diminution de la fonction pulmonaire ou un asthme sévère. Les causes sous-jacentes de l'hypertrophie du muscle lisse bronchique ont été largement explorées. Par exemple, un étirement mécanique excessif peut conduire à la libération d'EGF, qui participe au remodelage. Des études ont également montré que l'hypertrophie est associée à une augmentation de la MLCK dans le muscle lisse bronchique. En outre, de nombreuses voies de signalisation se sont avérées être liées à la prolifération du muscle lisse bronchique, notamment p38, p42/p44 MAPK et PI3/Akt.

En outre, certains stimuli classiques tels que les agonistes de la contraction bronchique des voies respiratoires et d'autres facteurs produits localement peuvent également déclencher une augmentation de la prolifération dans certaines circonstances. Des études récentes ont montré qu'une tyrosine kinase non réceptrice, l'Abl, favorise la mitose et augmente la prolifération du muscle lisse bronchique. Il a également été suggéré que les hormones sexuelles peuvent affecter la structure et la fonction des voies respiratoires car, dans certains cas, les œstrogènes peuvent réduire la mitose et exercer des effets antiprolifératifs dans les voies respiratoires. De plus, au sein des cellules musculaires lisses bronchiques, les micro ARN joueraient un rôle important dans la régulation de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses bronchiques [110].

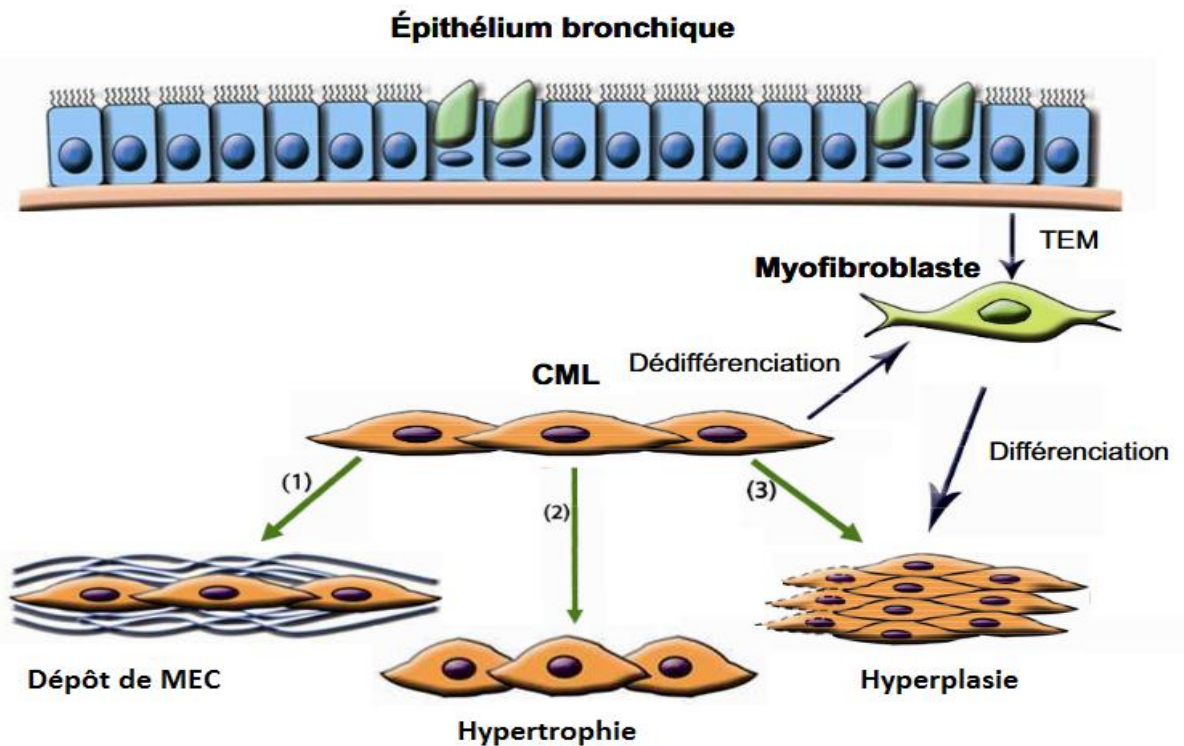


Figure 20 : Mécanismes du remodelage du muscle lisse bronchique dans l'asthme (D'après Bara I. et al. ; Eur Respir J 2010 [111]).

II. Nouveaux protagonistes de l'immunopathologie de l'asthme :

1. Cellules lymphoïdes innées :

Durant la dernière décennie, les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont apparues comme de nouveaux acteurs dans plusieurs maladies inflammatoires telles que l'asthme, la rhinite allergique, les maladies inflammatoires de l'intestin et bien d'autres. Ces cellules sont caractérisées par une morphologie lymphoïde, l'expression des récepteurs de cytokines de surface, mais l'absence de récepteurs d'antigènes. Les ILC sont classées en cinq sous-populations, dont les ILC1, ILC2, ILC3, les cellules NK et les cellules L_Ti (Figure 21) . Tout comme les ILL, les ILC résident de préférence dans les tissus muqueux. Elles participent au maintien de l'homéostasie des muqueuses, à la réparation et au remodelage des tissus, et à l'immunité innée contre les infections. Le rôle des ILC1 et ILC2 dans l'asthme est devenu ces dernières années un sujet d'étude important, aussi bien dans les modèles murins d'asthme allergique que chez le patient asthmatique.

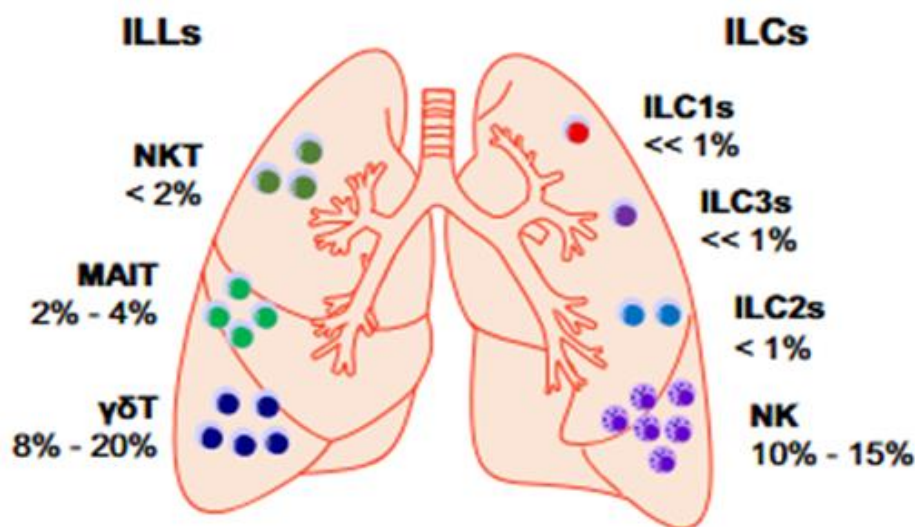


Figure 21 : Distribution des ILL et ILC dans les poumons de l'homme

Abréviation : MAIT (Mucosal-associated invariant T cells = Lymphocytes T invariants associés aux muqueuses)

Les ILC1 expriment le facteur de transcription, T-bet, et produisent l'IFN- γ . Comme elles partagent plusieurs caractéristiques communes, les ILC1 et les cellules NK étaient auparavant classées comme des ILC du groupe 1 [112]. Cependant, les ILC1 et les cellules NK proviennent de différents précurseurs de développement. Les ILC1 émanent du précurseur des cellules lymphoïdes innées (ILCP) et sont généralement non cytotoxiques, mais les cellules NK proviennent du précurseur des cellules NK (NKP) et sont hautement cytotoxiques. Par conséquent, les ILC1 sont désormais considérées comme un groupe d'ILC indépendantes qui sont différentes des cellules NK classiques. En outre, des études effectuées chez la souris et l'homme démontrent que les cellules NK (IL-4+) et NK (NKG2D+) sont impliquées dans la production de cytokines Th2 et d'éosinophilie, contribuant ainsi à aggraver l'asthme. En revanche, d'autres cellules NK sont impliquées dans l'apoptose des cellules polynucléaires éosinophiles. Les ILC1 jouent principalement un rôle protecteur contre les infections virales et bactériennes des muqueuses en produisant des niveaux élevés de facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF) et d'IFN- γ .

Comme pour les ILC1, les ILC 2 ne possèdent pas les marqueurs des cellules T, B et dendritiques. Les ILC2 sont caractérisées par la production de grandes quantités d'IL-5 et d'IL-13 après stimulation par l'IL-25 et l'IL-33 [113]. Il est intéressant de noter que les ILC2 des poumons expriment préférentiellement la T1/ST2 (une sous-unité du récepteur de l'IL-33). Les ILC2 sont principalement responsables de la protection contre les parasites et les allergènes, et de la réparation des tissus [114]. Les ILC2 des poumons sont la première et principale source d'IL-5 et d'IL-13 dans l'inflammation des voies respiratoires. Les ILC2 chez les souris et les humains se distinguent par l'expression du marqueur de surface CRTH2 et la production d'IL-4. On constate, dans les échantillons murins d'asthme éosinophilique, une réduction de l'inflammation des voies respiratoires chez les souris en l'absence de cellules T, B et ILC (Rag2/IL2rg). Toutefois, cette baisse de l'inflammation est moins importante chez les souris dépourvues de cellules T ou B mais ayant des ILC (Rag2/IL2rg), ce qui implique une aggravation de la pathologie sous l'action des ILC. En outre, les ILC2 agissent comme des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui présentent des épitopes d'antigènes via le CMH-II, favorisent la polarisation

Th2 en sécrétant de l'IL-13 et encouragent les fonctions effectrices des cellules T CD4+ en exprimant les molécules costimulatrices, OX40L. Ainsi, les ILC2 pulmonaires jouent un rôle capital dans le déclenchement et l'orientation de la réponse Th2 dans les modèles murins d'asthme allergique. Chez l'homme, les ILC2 sont présents massivement dans le sang périphérique et les lavages broncho alvéolaires (LBA) des asthmatiques par rapport aux sujets sains. Il existe par ailleurs une forte affinité entre les ILC2 et l'IL-33 dans les LBA et la détérioration de la fonction pulmonaire [115] .

Comme les cellules Th17, les ILC3 et les cellules LT α i ont besoin du facteur de transcription, le récepteur orphelin lié au rétinoïde gamma γ (ROR γ t). Sous la stimulation des IL-23, IL-1 β , et des ligands du récepteur d'aryl-hydrocarbure (AhR), les ILC3 activent et sécrètent les cytokines effectrices IL-17A, IL-22, et TNF- α [116] . Dans un modèle de récepteur d'aryl-hydrocarbure induit par un régime alimentaire riche en graisses qui imite l'asthme non Th2 associé à l'obésité chez l'homme, le récepteur d'aryl hydrocarbure est médié par une augmentation des IL-17A produits par les ILC3 dans le poumon. Mécaniquement, le régime alimentaire riche en graisses active les macrophages pour qu'ils sécrètent l'IL-1 β , ce qui favorise ensuite la prolifération des IL-17A produites par les ILC3. Cela suggère que l'asthme associé à l'obésité est causé par l'inflammation induite par l'axe IL-1 β /ILC3s/IL-17A. Plus important encore, les IL-17A produites par les ILC3 peuvent également être détectés dans les poumons de patients souffrant d'asthme sévère (Figure 22) .

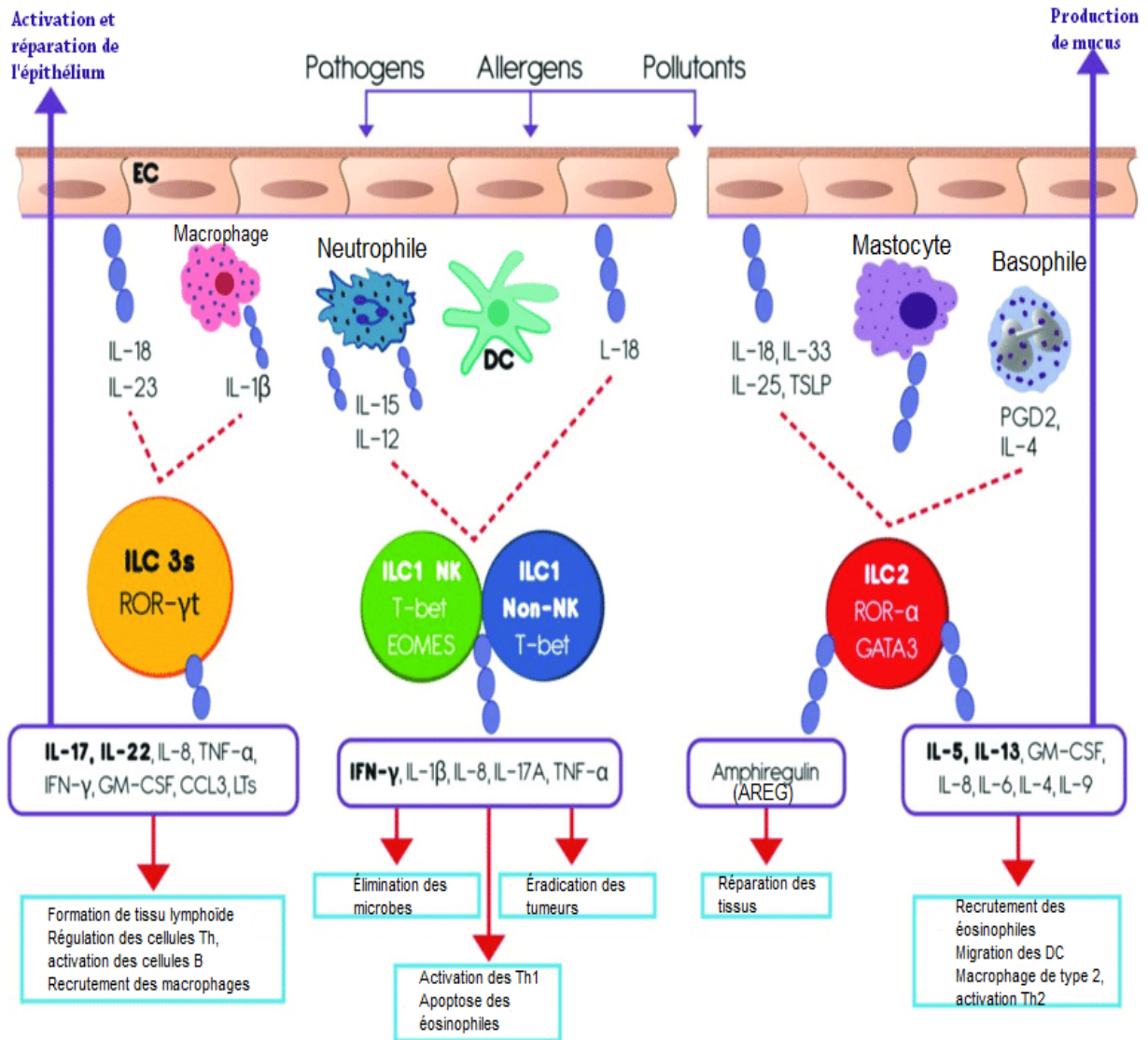


Figure 22 : Synthèse sur les types de cellules lymphoïdes innées (ILC), leurs voies d'activation et fonctions.

2. Lymphocytes Th9 :

Avec leur découverte il y a environ 10 ans, les cellules Th9 sont le sous-type le plus récemment apparu des cellules T CD4 et elles sont caractérisées par une puissante sécrétion d'interleukine-9 (IL-9), une cytokine pléiotropique ayant des effets à la fois protecteurs et pathogènes. Jusqu'à présent, les cellules Th9 ont prouvé qu'elles interviennent dans la protection contre les infections parasitaires et l'immunité anti-tumorale, mais elles sont également liées à des affections allergiques, comme l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite atopique (DA) et les allergies alimentaires [117]. Aujourd'hui, il existe des preuves substantielles étayant l'idée que le microbiote et ses métabolites dérivés influencent le développement des réponses immunitaires cellulaires T [118].

Ce rôle potentiel des cellules Th9 dans les maladies allergiques est lié à la capacité fonctionnelle de l'IL-9 à favoriser la production d'IgE par les cellules B, à accumuler et à activer les mastocytes, à améliorer la chimiotaxie des éosinophiles et à stimuler la production de mucine dans les cellules épithéliales des poumons. De nombreuses études, menées à la fois chez l'homme et la souris, ont reconnu le rôle des cellules IL-9 et Th9 dans l'inflammation des voies respiratoires. Des recherches sur des cohortes humaines ont révélé une expression accrue d'IL-9 dans le lavage broncho alvéolaire (LBA) de patients asthmatiques, ce qui est conforme aux résultats de la production accrue d'IL-9 par les cellules T CD4 dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de ces patients ainsi que de nourrissons atopiques après une provocation spécifique à un allergène et polyclonale [119]. Il est important de noter qu'une corrélation entre les fréquences de ces cellules productrices d'IL-9 et les niveaux sériques d'IgE a également été observée chez ces patients asthmatiques [120]. De surcroît, la délétion ciblée des lymphocytes Th9 par la suppression du facteur de transcription IRF4 lié au Th9 engendre une atténuation de l'inflammation [121]. De toute façon, dans l'asthme à éosinophile et non éosinophile, le rapport Th9/Th1 est élevé. Des polymorphismes des mononucléotides (SNP) rencontrés dans les gènes liés à l'IL-9 ont donné des résultats positifs sur la sensibilisation aux allergènes [122].

Globalement, ces éléments plaident en faveur d'un rôle majeur des cellules Th9 dans l'asthme allergique et en font une cible incontournable dans cette affection.

3. Petites protéines G

Les Rho GTPases sont de petites protéines G (monomériques) faisant partie de la superfamille des protéines Ras avec environ 20 membres, dont les protéines RhoA, Rac1 et Cdc42 sont les plus courantes. Il est bien connu que les RhoA/Rho-kinases jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme, notamment la contraction des muscles lisses des voies aériennes, l'hyperréactivité bronchique, la désensibilisation des récepteurs β -adrénergique et remodelage des voies respiratoires. Cependant, des progrès récents ont suggéré de nouveaux rôles pour la RhoA dans la régulation de l'inflammation allergique des voies aériennes, en contrôlant la différenciation des cellules Th2 ou Th17 et le remodelage des voies respiratoires en régulant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (CSM).

En effet, il a été démontré que la RhoA/Rho-kinase joue un rôle essentiel dans la médiation de la chimiotaxie des éosinophiles induite par les eotaxines dans les tissus pulmonaires. Le pré-traitement avec des inhibiteurs de la RhoA/Rho-kinase a entraîné la suppression du recrutement des éosinophiles avec des niveaux réduits d'IL-4, IL-5, IL-13 et d'eotaxine dans le lavage broncho alvéolaire. En outre, une étude récente a démontré pour la première fois que la protéine tyrosine phosphatase 2 (SHP2) et la RhoA étaient fortement activées dans les éosinophiles des voies respiratoires des enfants souffrant d'asthme allergique et d'un modèle de souris souffrant d'une inflammation allergique des voies respiratoires, et que la SHP2 régule le recrutement des éosinophiles dans les poumons par la signalisation RhoA/ROCK dans l'asthme allergique [123].

Il a été rapporté que le RhoA joue un rôle important dans le contrôle du développement du thymus, dans l'activation des cellules T, dans la migration et la prolifération et dans les réponses des récepteurs des lymphocytes T. En outre, la perturbation du RhoA dans les lymphocytes T inhibe leur activation et la différenciation du Th2 et protège contre l'inflammation des voies respiratoires induite par les allergènes en affectant plusieurs voies métaboliques, telles que la glycolyse et la phosphorylation oxydative. Par ailleurs, la perturbation de la RhoA dans les lymphocytes T a nettement supprimé la réponse Th17 et l'inflammation des voies aériennes due aux neutrophiles dans un modèle d'asthme induit par un allergène. En revanche, l'inhibiteur de la Rho-kinase associé à l'anti IL-17 a atténué la réponse des voies aériennes, l'inflammation et

le remodelage des voies aériennes et le stress oxydatif chez les souris souffrant d'une inflammation pulmonaire allergique chronique [124].

Plus précisément, l'activation accrue de la signalisation RhoA/Rho-kinase induit la différenciation des CSM en fibroblastes/myofibroblastes pour le remodelage des voies aériennes. Cependant, une activation réduite de la signalisation RhoA/Rho-kinase induit la différenciation des CSM vers les cellules épithéliales pour la réparation des voies aériennes (figure 23). Il a été démontré que le gène *Lef1* est essentiel au maintien des cellules souches et au développement des organes, en particulier dans la transition épithélio-mésenchymateuse [125]. *Lef1* est également essentiel pour la transition des cellules mésenchymateuses vers les cellules épithéliales et pour la différenciation de l'effecteur Th2. En outre, la signalisation RhoA/Rho-kinase est également essentielle pour la migration des CSM en cas de baisse de l'hypoxie.

Il a été prouvé également que *Rac1* joue un rôle essentiel dans la contraction et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses des voies aériennes, et que son inhibition empêche l'hyperréactivité bronchique et le remodelage des voies aériennes associés à l'asthme sévère. Par rapport aux bronchodilatateurs classiques, l'inhibition de *Rac1* présente l'avantage supplémentaire de réduire l'inflammation pulmonaire [126].

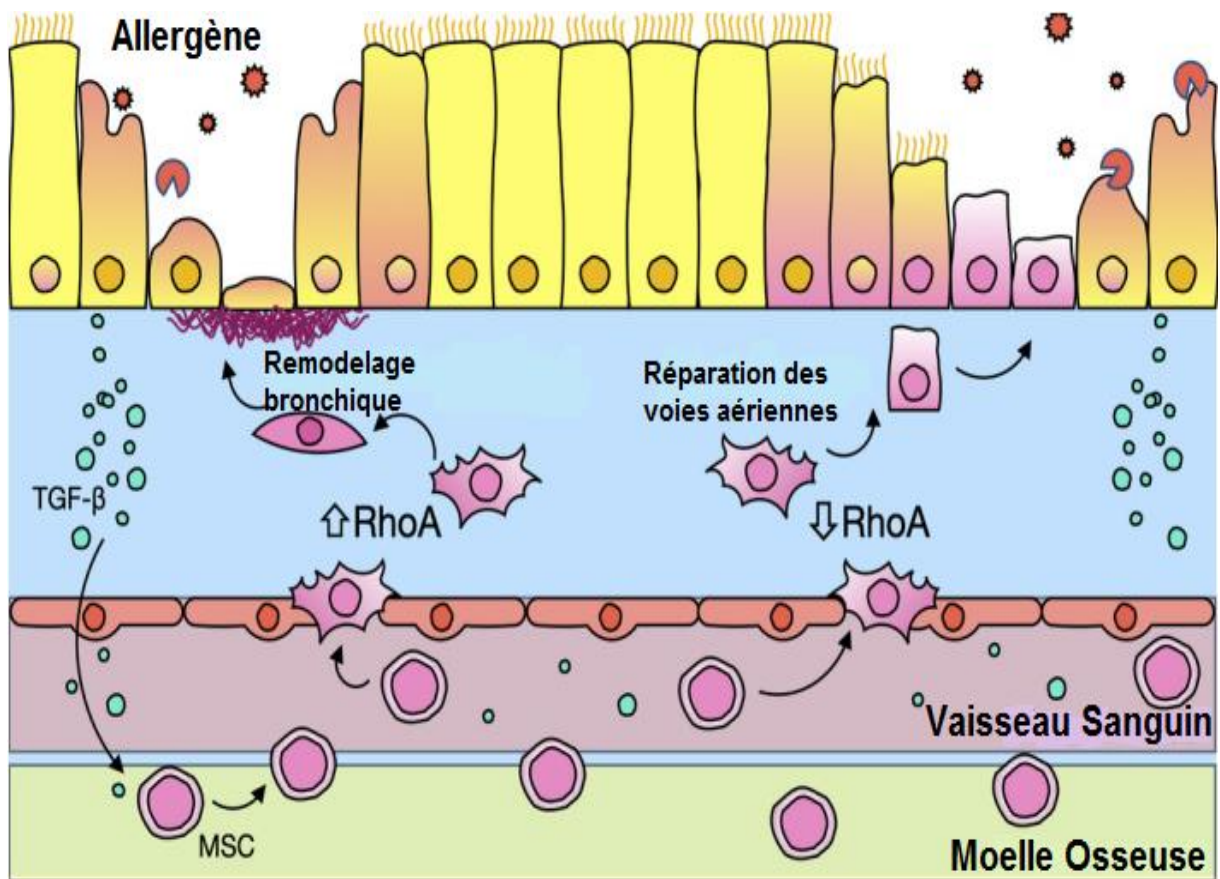


Figure 23 : Le contrôle de l'engagement des lignées de cellules souches mésenchymateuses (MSC) dans l'asthme par la signalisation RhoA/Rho-kinase.

4. Interleukines 17 :

Depuis le début des années 1990, un paradigme dominant consiste en une activation inappropriée des lymphocytes T auxiliaires T2 (Th2) responsable de l'asthme, avec une inhibition réciproque des lymphocytes T auxiliaires Th1 sécrétant des cytokines de type 1. Cependant, plus récemment, d'autres sous-ensembles de lymphocytes T et d'autres types d'inflammation ont été reconnus. Parmi ces lymphocytes T auxiliaires 17 (Th17), l'inflammation caractérisée par la

libération d'IL-17A semble importante pour la défense contre les bactéries et les champignons extracellulaires. L'asthme a été lié à la dysrégulation de l'IL-17 par des analyses génétiques, des associations cliniques, des études in vitro et des modèles murins. Les polymorphismes du gène de l'IL-17 humain sont associés à l'asthme dans diverses populations [127]. L'IL-17A a été initialement envisagée comme contribuant à la neutrophilie des voies aériennes, qui caractérise le phénotype neutrophile, sur la base d'études in vitro démontrant que les cellules épithéliales bronchiques humaines stimulées par l'IL-17A exprimaient davantage l'ARNm CXCL8, qui était chimiotactique pour les neutrophiles. L'IL-17A stimule également l'expression de la mucine MUC5B, ce qui pourrait l'impliquer dans le remodelage des voies aériennes.

De même, certaines études de cas de bronchoscopie signalent une augmentation de l'inflammation des tissus des voies aériennes par l'IL-17. Une étude immunohistochimique de biopsies bronchiques a révélé une augmentation corrélative des IL-17A et IL-17F chez les personnes dont l'asthme est de plus en plus grave, deux études rapportant des lymphocytes T « double positif » produisant de l'IL-4 / IL-17 chez des patients atteints de l'asthme sévère. Une autre étude a montré un nombre accru des ILC3 sécrétant l'IL-17 dans les crachats de patients souffrant d'asthme sévère. Les exacerbations sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans l'asthme. La plupart sont induites par des virus et caractérisées par l'inflammation des voies aériennes à neutrophile impliquant des lymphocytes Th17. L'exposition à la fumée de diesel est associée à un taux élevé d'IL-17 sérique dans l'asthme infantile, et la fumée de cigarette à un taux élevé d'IL-17A dans l'asthme. Par conséquent, les lymphocytes Th17 jouent un rôle pro-inflammatoire par le biais de leur sécrétion d'IL-17 dans la pathogénèse et dans la gravité de l'asthme.

Actuellement, on ne sait pas clairement si l'IL-17 est à l'origine de la pathologie asthmatique chez un sous-groupe particulier de patients, ou si elle est présente en réponse à une autre cause, telle qu'une lésion épithéliale liée à l'asthme sous-jacent, ou une colonisation accrue des voies aériennes par des bactéries chez les asthmatiques [128].

5. Cytokines dérivées de l'épithélium :

Plusieurs études ont identifié un rôle important des cytokines dérivées de l'épithélium des voies respiratoires, l'interleukine (IL)-25, l'IL-33 et la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP), dans la physiopathologie de l'asthme. Ces cytokines ont été décrites comme des "alarmines dérivées de l'épithélium" qui activent et potentialisent le système immunitaire inné et humoral en présence de dommages réels ou perçus. Chacune des trois alarmines dérivées de l'épithélium a été incluse dans la physiopathologie des réponses des voies aériennes induites par les allergènes inhalés.

L'IL-25 est une cytokine dérivée de l'épithélium, également connue sous le nom d'IL-17E. Elle fait partie de la famille des cytokines IL-17 et est exprimée par les cellules épithéliales des voies aériennes, les cellules Th2 polarisées, les mastocytes activés, les basophiles et les éosinophiles. L'IL-25 est stockée dans le compartiment cellulaire extra-nucléaire et en est libérée. Elle est exprimée de manière constitutive dans les cellules épithéliales et libérée lors de l'exposition aux protéases, telles que la trypsine et la papaïne ou (dans un contexte asthmatique plus pertinent sur le plan clinique) aux protéases des allergènes présentes sur un échantillon d'acariens de la poussière domestique (HDM) [129]. Un certain nombre de types de cellules ont été décrits comme exprimant le récepteur IL-25, notamment les cellules présentatrices d'antigènes (APC), les ASM, les cellules épithéliales des voies respiratoires, les fibroblastes, les éosinophiles et les cellules NKT invariantes (iNKT). Chez les sujets asthmatiques allergiques, des taux accrus d'IL-25 ont été observés dans le plasma et l'expression d'IL-17RB était plus élevée sur les éosinophiles par rapport aux témoins non asthmatiques. Il a également été démontré que l'IL-25 renforce la contractilité exagérée des muscles lisses induite par la méthacholine dans les bronches des donneurs asthmatiques par rapport aux témoins non asthmatiques [130].

L'IL-33 est un membre de la famille des cytokines IL-1. Les cellules immunitaires expriment également l'IL-33, y compris les macrophages, les CD, les mastocytes et les monocytes, mais à un niveau dix fois inférieur à celui des cellules épithéliales. L'IL-33 se lie à un complexe récepteur constitué de deux protéines transmembranaires : l'IL-1R1 (appelée ST2) et l'IL-1RAcP.

ST2L est exprimée sur les mastocytes, les macrophages, les cellules souches hématopoïétiques, les cellules T NK, les éosinophiles, les basophiles, les cellules ILC2, les cellules T CD8+ et les fibroblastes. L'IL-33 est exprimée à des niveaux plus élevés chez les sujets gravement asthmatiques par rapport aux témoins sains. Il a été également signalé que les anticorps monoclonaux anti IL-33 inhibent l'inflammation à éosinophiles des voies respiratoires induite par les allergènes, l'hypersécrétion de mucus et la production de cytokines de type 2 dans des modèles murins. L'IL-33 est apparu comme un "signal d'alarme" majeur qui peut être émis soit par les cellules épithéliales des voies respiratoires endommagées, soit par les mastocytes qui perçoivent le danger.

La TSLP fait partie de la famille des cytokines IL-2, dont le gène est localisé sur le chromosome 5q22, qui est à côté du groupe de gènes de cytokines, 5q31, qui codent pour les IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13. La TSLP se lie à un complexe récepteur de haute affinité qui se compose du récepteur TSLP (TSLPR) et d'une sous-unité IL-7R α . Le récepteur est exprimé sur de nombreux types de cellules, qui comprennent les CD myéloïdes, les lymphocytes CD4+ et CD8+, les lymphocytes T régulatrices (Tregs), les lymphocytes B, les mastocytes, les cellules NKT, les monocytes, les progéniteurs CD34+, les éosinophiles et les basophiles, ainsi que les cellules épithéliales des voies respiratoires et les cellules musculaires lisses des voies aériennes [131].

Dans un modèle d'asthme allergique, les souris dépourvues de TSLPR n'ont pas développé de réaction inflammatoire induite par l'ovalbumine, tandis que la reconstitution des cellules CD4+ TSLPR+ a rétabli les réactions inflammatoires induites par l'ovalbumine. L'importance de TSLP dans la physiopathologie de l'asthme est également suggérée par un ensemble de preuves. Parmi ces derniers, on note que les polymorphismes du gène TSLP sont associés à l'asthme allergique, et que les cellules épithéliales des voies aériennes des asthmatiques ont répondu à l'ARNdb en produisant des niveaux plus élevés de TSLP par rapport aux témoins sains, ainsi que l'expression de l'ARNm du TSLP dans les polynucléaires neutrophiles et les macrophages est significativement plus élevée chez les asthmatiques que chez les témoins sains.

III. De l'immunopathologie à la modification de l'immunité innée par le microbiote humain :

La médecine a connu des changements si importants au cours des 30 dernières années que cela mérite un regard rétrospectif pour voir le chemin parcouru et, à partir de là, réfléchir pour envisager les prochaines étapes. L'asthme représente un bon exemple de maladie chronique courante dont la compréhension de la pathologie s'est considérablement améliorée, en la décomposant en plusieurs maladies rares, en permettant aux thérapies ciblées d'entrer sur le marché et en laissant la voie libre à la médecine de demain, basée sur les données et la prévision .

1. Du dogme Th2 aux phénotypes de l'asthme :

Le dogme traditionnel de l'asthme est celui d'une réponse excessive des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) et d'une hyperréactivité bronchique due aux IgE spécifiques.

Bien que cela traduise avec précision les mécanismes dominants de l'asthme allergique, le terme "asthme" est désormais considéré comme un diagnostic global pour un ensemble de plusieurs autres maladies distinctes (endotypes) et de phénotypes variables (jeunes atopiques, obèses d'âge moyen et personnes âgées), qui se manifestent toutes par des symptômes de sifflements, d'essoufflement, de toux, d'oppression thoracique, et s'accompagnent d'une obstruction variable du flux aérien. Jusqu'à présent, les traitements ont été appliqués universellement à tous les patients atteints d'asthme. Cependant, la diversité de cette maladie entraîne des réactions variables aux traitements.

L'asthme est hétérogène en termes de gravité, d'histoire naturelle et de réactivité au traitement, et cette hétérogénéité reflète les mécanismes sous-jacents. Une approche de longue date de l'asthme a consisté à regrouper les patients selon des combinaisons observables de caractéristiques cliniques, biologiques et physiologiques en ce que l'on appelle des phénotypes.

En termes simples, les phénotypes sont définis comme des "caractéristiques observables qui résultent d'une combinaison d'influences héréditaires et environnementales". Cependant, la

stratégie évolue actuellement pour associer les mécanismes moléculaires au phénotype. Les endotypes de l'asthme décrivent ces mécanismes physiopathologiques distincts au niveau cellulaire et moléculaire [132].

Notre point de vue sur l'asthme a évolué au fil du temps, comme le montre la (figure 24) [133]. On a longtemps pensé que l'asthme se manifestait sous la forme de deux grands phénotypes, l'asthme non atopique ou "intrinsèque" et l'asthme atopique ou "extrinsèque".

L'asthme atopique précoce est le plus répandu pendant l'enfance et au début de l'âge adulte, tandis que la forme non atopique prédomine dans les groupes plus âgés. D'autres phénotypes d'asthme ont été définis grâce à une approche basée sur des hypothèses, qui classe les patients en grandes catégories en fonction d'une seule variable, notamment la gravité de la maladie, les déclencheurs de symptômes, l'âge d'apparition, les modèles inflammatoires, les exacerbations et l'obstruction du flux aérien.

Cette approche présentait une limite majeure, car les catégories ne permettaient pas de distinguer les groupes dont la plupart se chevauchaient. En revanche, les approches les plus récentes ont utilisé une méthode de biologie systémique qui atténue l'effet des biais préconçus. Ces analyses de groupes ont appliqué des algorithmes intégrant l'effet de multiples composants en interaction dans de grandes cohortes pour décrire et prédire les phénotypes cliniques ainsi que les mécanismes moléculaires de l'asthme.

Parmi celles-ci figurent les cohortes (SARP), (U-BIOPRED) et (ADEPT). Bien que des divergences dans les groupes aient été constatées, un consensus est apparu concernant des sous-groupes spécifiques. Ils comprennent deux grands groupes : l'asthme T2-high (ou Th2 high) présentant une inflammation accrue des voies aériennes à éosinophiles, et un T2-low(ou Th2 low) présentant une inflammation des voies aériennes à neutrophile ou pauci-granulocytaire et montrant une grande résistance aux stéroïdes [133].

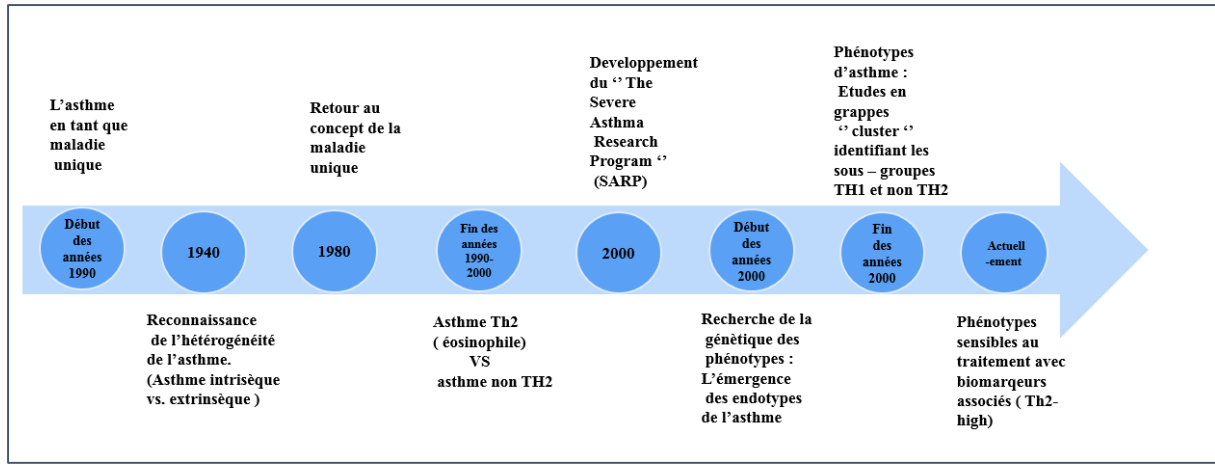


Figure 24 : Perceptions de l'asthme au fil du temps : du dogme Th2 à la médecine personnalisée

2. Des phénotypes aux biothérapies de l'asthme :

Au cours de la dernière décennie, la recherche de phénotypes et d'endotypes spécifiques de l'asthme a conduit à la création de thérapies ciblées adaptées à la maladie du patient [134]. Grâce à une compréhension approfondie des mécanismes inflammatoires, un certain nombre d'anticorps monoclonaux sont apparus dans le but de fournir un traitement de l'asthme adapté au patient.

L'IgE est l'un des principaux contributeurs à la cascade pro-inflammatoire dans l'asthme allergique. Les preuves du rôle des IgE dans l'asthme proviennent principalement d'études épidémiologiques. Il existe une relation étroite entre l'asthme et la sensibilisation à divers allergènes, comme le montrent les tests cutanés ou les taux sériques spécifiques d'IgE, mais la causalité est moins bien établie. Un premier anticorps monoclonal dirigé contre les IgE, connu sous le nom d'*OMALIZUMAB*, était testé à cette époque et s'est révélé efficace pour inhiber

les réactions des phases précoce et tardive déclenchées par les antigènes inhalés. Des études ultérieures ont également montré l'efficacité de l'*OMALIZUMAB* grâce à une vaste étude randomisée et contrôlée par placebo qui a démontré une réduction de 25% du risque relatif d'exacerbations de l'asthme. Une étude a prouvé l'efficacité de l'*OMALIZUMAB* dans l'asthme, quel que soit l'état de l'atopie. Une autre étude d'un an, a montré que chez les patients traités par l'*OMALIZUMAB*, l'excès de crises d'asthme survenant au printemps et à l'automne était presque entièrement éliminé.

Dans les poumons, l'IL-5 agit comme un chimio-attracteur pour les éosinophiles, qui remontent le gradient de concentration vers les sites où se trouve un grand nombre de cellules productrices d'IL-5. Il y a trois anticorps monoclonaux qui ciblent l'IL-5 : le *MEPOLIZUMAB*, le *RESLIZUMAB* et le *BENRALIZUMAB*. Le mépolizumab, un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'IL-5, a été la première nouvelle classe de médicaments contre l'asthme homologuée depuis 15 ans. Il inhibe sélectivement l'inflammation éosinophile et réduit le nombre d'éosinophiles dans les crachats et le sang. Bien qu'ils aient montré une réduction de l'éosinophilie dans le sang et les expectorations, les premiers essais de *mépolizumab* n'ont pas montré d'amélioration de résultats chez les patients asthmatiques. Cependant, des études ciblées plus récentes ont montré un résultat positif chez les patients présentant un phénotype d'asthme à éosinophile sévère.

Il a également été démontré que le traitement au *mépolizumab* réduit le nombre d'exacerbations chez les patients souffrant d'asthme à éosinophile réfractaire et ayant des antécédents d'exacerbations graves récurrentes malgré des doses élevées de corticostéroïdes. Le *reslizumab* est un autre anticorps monoclonal humanisé anti-IL-5, qui a également été approuvé pour une utilisation dans l'asthme à éosinophilie sévère. Il neutralise l'IL-5 circulante en empêchant sa liaison aux éosinophiles. Par rapport au placebo, les patients recevant du *reslizumab* ont montré des améliorations significatives de la fonction des voies aériennes, une tendance à un meilleur contrôle de l'asthme, et réduit de manière significative la fréquence du taux d'exacerbation de l'asthme. Concernant le *Benralizumab*, c'est un anticorps monoclonal humanisé afucosylé qui cible le récepteur humain IL-5 alpha (IL5R α) présent sur les éosinophiles et les basophiles. Il

est unique dans le sens où il entraîne une déplétion quasi complète des éosinophiles en circulation par une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps et impliquant des cellules tueuses naturelles (cellules NK). Une étude plus récente sur les asthmatiques légers et modérés, a montré une amélioration de 80 ml du VEMS, mais aucune différence dans les autres mesures rapportées, telles que les scores de qualité de vie [135]. Cela suggère que le *Benralizumab* peut être une option pour les personnes souffrant d'asthme sévère à éosinophile non contrôlé, mais pas pour les patients dont les symptômes sont facilement contrôlés par des thérapies inhalées standard. Pris ensemble, ces trois médicaments ciblant l'IL-5 montrent les effets de l'inhibition de l'IL-5 sur l'inflammation à éosinophile et les exacerbations dans l'asthme [136].

Actuellement, l'*omalizumab*, le *mépolizumab* et le *reslizumab* sont les seuls anticorps monoclonaux approuvés par la FDA disponibles pour le traitement de l'asthme. Malgré les coûts importants liés à ces agents, les avantages de la réduction des exacerbations, de la diminution de la dose des corticoïdes et de la baisse d'utilisation des soins de santé sont encourageants [136].

3. Des biothérapies à l'étude du microbiote humain :

Le microbiome pulmonaire joue un rôle dans l'asthme, en particulier chez les patients adultes, dont la communauté microbienne résidente à long terme étant différente chez les asthmatiques et les patients en bonne santé. Les infections virales, contrairement aux infections bactériennes, sont associées à des exacerbations, mais il est supposé que d'autres agents infectieux sont impliqués, notamment les bactéries associées à la pneumonie [137].

Les traitements actuels de l'asthme se répartissent entre les traitements de courte durée et les traitements de fond, et aucun ne cible encore le microbiome, bien qu'il ait été démontré que certains ont un impact sur celui-ci, notamment les corticostéroïdes inhalés et oraux. Malgré la disponibilité de traitements anti-inflammatoires ciblés, y compris les biothérapies, les médecins continuent de signaler un besoin non comblé de traitements capables de réduire les exacerbations et d'aider les patients souffrant d'asthme sévère à maîtriser leur maladie.

Le microbiome est déjà proposé comme une option pour répondre à ce manque, soit par des traitements ciblés sur des microbes spécifiques (par opposition aux antibiotiques à large spectre actuellement utilisés), soit par l'administration de bactéries vivantes [137]. En effet, certaines biothérapies peuvent être prometteuses, notamment celles qui inhibent l'IL-5 par exemple. Cependant, la modification des composantes de l'immunité innée est probablement la plus prometteuse. L'avancée des connaissances sur les interactions entre l'environnement proprement dit, comprenant les allergènes et les polluants ainsi que les microbiotes pulmonaires, digestifs et cutanés, permet d'envisager des actions modulant la réponse immunitaire et éventuellement une action sur la composante neutrophilique de l'asthme.



Troisième Partie :

Impact du microbiote humain dans le développement de l'asthme et les différentes perspectives thérapeutiques.



I. La contribution du microbiome dans l'apparition de l'asthme :

Selon des estimations, l'asthme touche aujourd'hui plus de 300 millions de personnes dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter. Les symptômes comprennent principalement le rétrécissement et l'inflammation des voies respiratoires qui semblent provenir d'une synergie entre des facteurs environnementaux et génétiques. La pathologie de l'asthme pendant l'enfance peut être corrélée à des facteurs tels que l'accouchement par césarienne, l'utilisation d'antibiotiques pendant la période néonatale, un régime maternel pauvre en fibres, l'alimentation au lait artificiel et la variété des microbes due à l'exposition environnementale [138].

Le corps humain abrite un nombre considérable de microbes, tels que des bactéries, des virus et des champignons, qui vivent sur ses surfaces internes et externes. Il est de plus en plus évident que la colonisation microbienne des tissus muqueux pendant la petite enfance joue un rôle important dans le développement, le maintien et le contrôle du système immunitaire [139].

Il a été reconnu qu'une grande diversité bactérienne est essentielle au maintien de l'équilibre immunitaire. La dysbiose, c'est-à-dire le déséquilibre microbien, notamment du microbiote intestinal, a été associée au développement de plusieurs maladies, dont les maladies allergiques et l'asthme [140]. Pendant longtemps, on a cru que le poumon était stérile, mais de nombreuses publications ont révélé qu'il abritait son propre microbiote [141]. Par conséquent, une dysbiose microbienne pulmonaire pourrait également avoir un rôle causal dans le développement de maladies respiratoires telles que l'asthme.

1. Le Microbiome intestinal :

Le rôle du microbiome intestinal dans la pathologie de l'asthme a été largement étudié et revu au cours des dernières décennies [142]. Cette étude est facilitée par l'accès non invasif aux échantillons qui contiennent une biomasse bactérienne élevée. Plusieurs études ont établi un lien entre une dysbiose du microbiome intestinal à un âge précoce et un risque accru de développement de l'asthme ultérieurement. Chez les enfants qui ont développé de l'asthme à l'âge scolaire, la diversité du microbiome intestinal était plus faible jusqu'à l'âge d'un mois, par rapport aux enfants non asthmatiques.

La colonisation par l'espèce *Clostridium difficile* (phylum Firmicutes) à l'âge de 1 mois était associée à une respiration sifflante et à l'asthme à l'âge de 6 à 7 ans. Une autre étude a analysé le microbiome intestinal de nourrissons à risque d'asthme au cours des 100 premiers jours de vie et a découvert que l'abondance relative des genres *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* (phylum Firmicutes) et *Rothia* (phylum Actinobacteria) était significativement diminuée chez ces enfants [143].

Cette dysbiose bactérienne du microbiome intestinal a été confirmée dans une autre étude du même groupe d'auteurs, qui a montré que des variations opposées du nombre relatif de *Lachnospira* et de *Clostridium* néonatale au cours des trois premiers mois de la vie étaient associées au développement de l'asthme à l'âge préscolaire [144] (tableau 6). Dans une approche récente basée sur la métabolomique, des échantillons de selles d'enfants âgés de 4 à 7 ans souffrant d'asthme ont été comparés à ceux d'enfants en bonne santé, en mettant l'accent sur les métabolites intestinaux tels que les acides aminés ou le butyrate [145].

La classification taxonomique a montré que parmi les bactéries intestinales, les phyla Firmicutes (67,8%), Actinobacteria (20,7%) et Bacteroidetes (8,4%) représentaient 97% de toutes les séquences analysées.

Les enfants asthmatiques présentaient une abondance significativement plus faible des genres *Faecalibacterium* et *Roseburia* (phylum Firmicutes), tandis que les genres *Enterococcus* et *Clostridium* (phylum Firmicutes) étaient plus nombreux par rapport aux témoins sains. La dysbiose bactérienne au sein du phylum Firmicutes, dont l'abondance était significativement plus faible chez les enfants asthmatiques, pourrait donc être liée à un risque accru d'asthme [146].

Ainsi, en considérant le risque d'asthme, on peut trouver une relation avec le microbiome pulmonaire et intestinal. Les facteurs importants pour le développement du microbiome dans les deux niches comprennent une fenêtre précoce de la vie pour l'établissement du microbiome, la diversité et la richesse des bactéries, et les effets des bactéries sur le système immunitaire (figure 25).

Tableau 6 : Genres bactériens associés à la dysbiose du microbiote intestinal et à l'asthme

SUJETS	Le microbiote lié à l'asthme
MICROBIOTE INTESTINALE	
Enfants asthmatiques et sains, microbiome intestinal	La colonisation par <i>Clostridium difficile</i> à 1 mois est associée à l'asthme à l'âge de 6 ans [147].
Microbiome intestinal des nourrissons présentant un risque d'asthme	Diminution de l'abondance relative des genres <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Rothia</i> chez les nourrissons à risque [148].
Microbiome intestinal d'enfants asthmatiques à l'âge préscolaire et d'enfants en bonne santé	Diminution de l'abondance relative du genre <i>Lachnospira</i> , augmentation de l'abondance relative du genre <i>Clostridium</i> néonatale chez les enfants asthmatiques [149].
Microbiome intestinal d'enfants asthmatiques à l'âge préscolaire et d'enfants sains	Abondance plus faible des genres <i>Faecalibacteria</i> et <i>Roseburia</i> , abondance accrue du genre <i>Clostridium</i> chez les enfants asthmatiques [150].
Microbiome intestinal des nourrissons à haut risque d'asthme	Les produits fécaux associés à <i>Lactobacillus rhamnosus</i> favorisent l'expansion des cellules régulatrices T et la production d'IL-10 ex vivo, favorisant la tolérance [151].

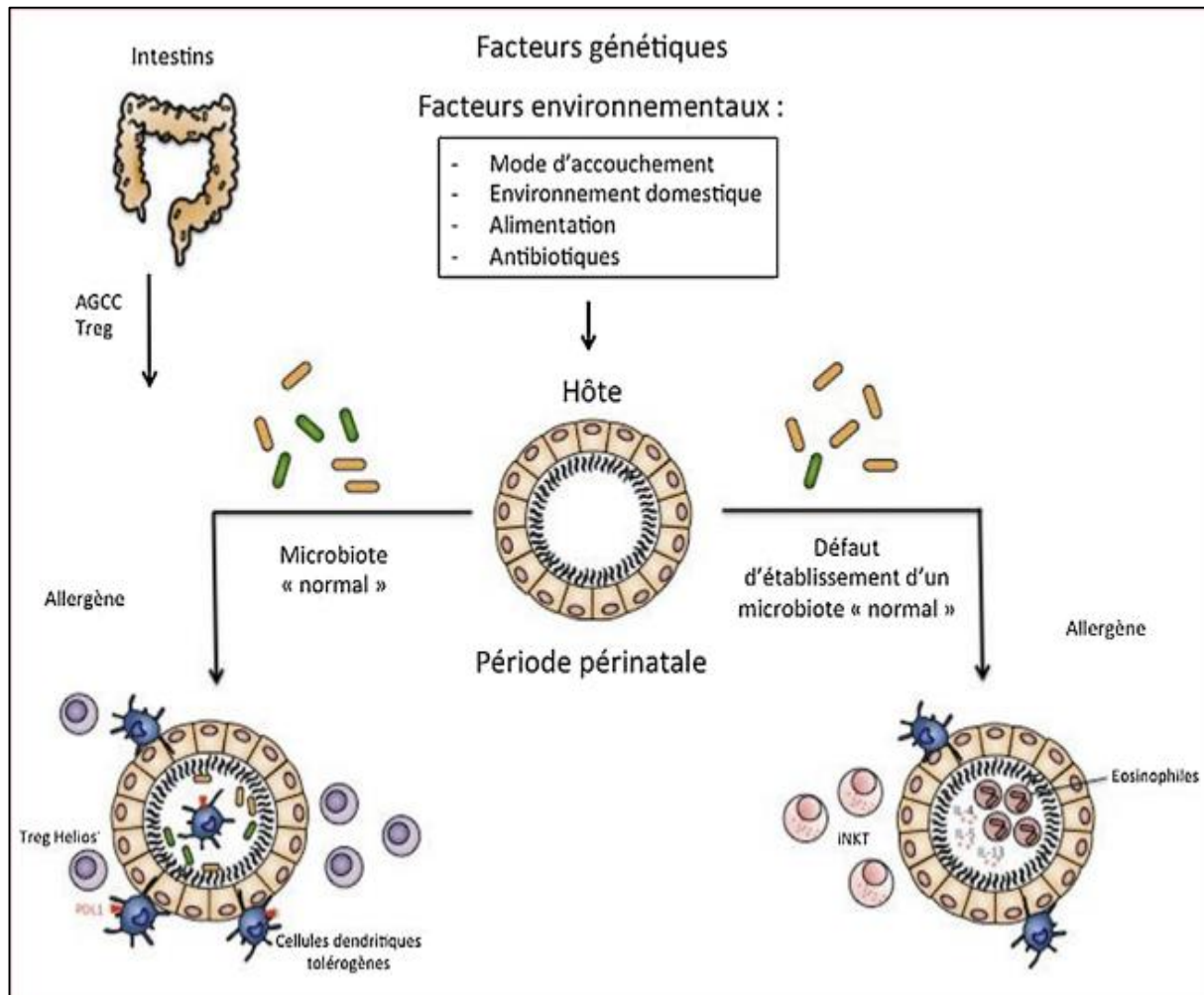


Figure 25 : Rôle présumé du microbiote dans le développement de l'asthme au cours de la période périnatale.

2. Le microbiome respiratoire :

En revanche, la densité microbienne dans le poumon est beaucoup plus faible, puisque le poumon humain abrite environ $2,2 \times 10^3$ génomes bactériens par cm^2 , soit un facteur 10^2 de moins que dans l'intestin [152]. La colonisation des voies aériennes supérieures commence très tôt, car les prélèvements trachéaux effectués sur des nouveau-nés à peine quelques heures après la naissance ont montré que les phyla prédominants étaient les Firmicutes et les Proteobacteria, en plus des Actinobacteria et des Bacteroidetes [153]. Il est intéressant de noter que le développement du microbiome respiratoire résident dépend fortement de l'exposition au cours des premières heures, y compris le mode d'accouchement, et de l'environnement au cours des 4 à 5 mois suivants [154].

Une forte association a également été observée entre l'asthme infantile et les infections respiratoires, principalement induites par le rhinovirus humain et le virus respiratoire syncytial [155]. Ces infections s'accompagnent souvent d'une modification du spectre microbien, comme le démontre un modèle murin dans lequel l'infection pulmonaire virale se traduit par une augmentation du phylum Bacteroidetes et une diminution concomitante du phylum Firmicutes [156].

Le microbiome des voies respiratoires supérieures est accessible même chez les nourrissons et a été étudié dans de nombreuses études portant sur le développement de l'asthme ou sur des phénotypes d'asthme déjà établis chez les enfants, car le microbiote des voies respiratoires supérieures semble être le principal facteur contribuant à la composition des voies respiratoires inférieures [157].

À cet égard, des échantillons de sécrétions nasales d'enfants asthmatiques âgés de 6 à 17 ans ont montré une composition distincte du microbiote, dominée par le genre *Moraxella*, qui a été associée à un risque accru d'exacerbation et d'activation des éosinophiles [158]. Dans la même étude, des tests *in vitro* avec *Moraxella catarrhalis* ont révélé que cette bactérie est capable d'induire des dommages épithéliaux et l'expression de cytokines inflammatoires (IL-33, IL-8) [158] (Tableau 7).

Tableau 7 : Genres bactériens associés à la dysbiose du microbiote pulmonaire et à l'asthme

SUJETS	Le microbiote lié à l'asthme
MICROBIOTE PULMONAIRE	
Enfants asthmatiques, microbiome nasal	Abondance accrue de <i>Moraxella catarrhalis</i> ; induction de dommages épithéliaux et expression de cytokines inflammatoires (IL-8, IL-33) [158].
Enfants atteints de maladies respiratoires, microbiome nasopharyngé	Abondance accrue de <i>Moraxella</i> et d' <i>Haemophilus</i> ; associée à un risque accru de respiration sifflante à l'âge de 5 ans [159].
Enfants en âge préscolaire présentant une respiration sifflante grave, microbiome des voies respiratoires inférieures	La dysbiose du genre <i>Moraxella</i> est associée à la neutrophilie des voies respiratoires [159].
Adultes asthmatiques et sains, brossages bronchiques.	L'état asthmatique est associé à une augmentation de l'abondance des protéobactéries, en particulier <i>Haemophilus</i> [160].
Adultes souffrant d'asthme sévère	Abondance accrue de protéobactéries ; associée à des gènes liés à Th17 [159].
Adultes asthmatiques et en bonne santé, échantillons de LBA	Abondance accrue d' <i>Haemophilus parainfluenza</i> ; associée à l'activation de TLR4, à l'IL-8 pro-inflammatoire, à l'inhibition de la voie liée aux corticostéroïdes [161].
Adultes asthmatiques et sains, brossages épithéliaux bronchiques.	Abondance accrue de protéobactéries avec <i>Haemophilus</i> et <i>Neisseria</i> chez les asthmatiques ; diversité bactérienne générale plus faible associée à une inflammation pulmonaire élevée liée à Th2 [162].

La relation entre le microbiome nasopharyngé, la survenue d'infections respiratoires aiguës et la sensibilisation allergique précoce a récemment été analysée chez 244 nourrissons au cours de leurs 5 premières années de vie [159].

Les genres bactériens dominants au cours des deux premières années de vie de ces enfants étaient composés des genres *Moraxella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Alloiococcus*, *Haemophilus* et *Staphylococcus*, tous appartenant à l'un des phyla Firmicutes, Proteobacteria ou Actinobacteria. Les maladies des voies respiratoires inférieures à cet âge étaient positivement associées à *Moraxella*, *Streptococcus* et *Haemophilus*, tandis qu'une corrélation négative était observée avec *Corynebacterium*, *Alloiococcus* et *Staphylococcus*.

En outre, il a été démontré que chez les enfants présentant une sensibilisation allergique précoce, la colonisation des voies aériennes supérieures par *Moraxella*, *Streptococcus* et *Haemophilus* augmentait le risque de respiration sifflante chronique à l'âge de 5 ans. L'augmentation des niveaux d'IgE spécifiques aux allergènes chez ces enfants ayant subi une sensibilisation précoce a pu être détectée à l'âge de 6 mois [159] (tableau 7).

L'étude susmentionnée confirme les études menées plus de 10 ans auparavant par *Bisgaard et al* [163]. Les prélèvements d'hypopharynx des enfants issus de la cohorte de la *Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood* ont été mis en culture et analysés pour la diversité bactérienne, avec des résultats positifs pour *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*. Chez les enfants nés de mères asthmatiques, la présence de ces bactéries était associée à un risque accru de respiration sifflante et d'asthme à l'âge de 5 ans [163]. Ainsi, un microbiome nasopharyngé dysbiotique semble être associé à la fréquence des infections virales récurrentes et au développement de l'asthme très tôt dans la vie.

À cet égard, le rôle des facteurs environnementaux dans le processus de colonisation des voies respiratoires ne doit pas être sous-estimé. La comparaison du microbiome des voies respiratoires supérieures d'enfants vivant dans une ferme et d'enfants vivant en dehors d'une ferme a révélé une augmentation de l'abondance des espèces de *Moraxella* dans les deux groupes, mais l'association de l'asthme avec la colonisation par *Moraxella* était limitée aux enfants vivant en

dehors d'une ferme, qui sont exposés à une diversité de microorganismes beaucoup plus faible [164].

En résumé, ces résultats suggèrent qu'il est possible de manipuler le microbiote des voies aériennes supérieures et donc le système immunitaire pour prévenir le développement de l'asthme chez les enfants, même si l'on ne comprend pas entièrement les mécanismes sous-jacents. Il se pourrait même que le microbiome pulmonaire ait un rôle protecteur contre l'asthme, consistant en une colonisation précoce par une communauté bactérienne variée et non pathogène qui n'est pas susceptible d'induire des réponses inflammatoires Th2 mais favorise plutôt la tolérance.

3. Mécanismes cellulaires impliqués :

Le mécanisme par lequel le microbiote intestinal influence l'initiation et le développement de l'asthme reste toutefois largement inconnu. Les microbes, les sels biliaires et d'autres stimuli immunitaires provenant du tube digestif pourraient jouer un rôle essentiel dans l'immunité muqueuse du système respiratoire. La muqueuse épithéliale et les cellules dendritiques ainsi que les peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules immunitaires sont des effecteurs majeurs de la réponse aux agents environnementaux dans la lumière des voies respiratoires [165]. L'épithélium contrôle les activités immunitaires respiratoires locales qui sont également médiées par la lymphopoïétine thymique stromale, l'IL-25 et l'IL-33, ce qui pourrait conduire à une inflammation de type Th2, facilitant ainsi le développement de l'asthme.

Le microbiome intestinal contribue à la génération de Tregs, rendant le poumon plus sensible aux allergènes oraux. Les Tregs générés en périphérie, connus sous le nom de Tregs induits (iTreg), sont principalement stimulés dans les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques de l'intestin grêle et du gros intestin. Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le microbiome intestinal joue un rôle important dans la coordination de l'immunité innée et adaptative qui est impliquée dans le développement de l'asthme, alors que les mécanismes moléculaires sous-jacents doivent encore être identifiés (Figure 26).

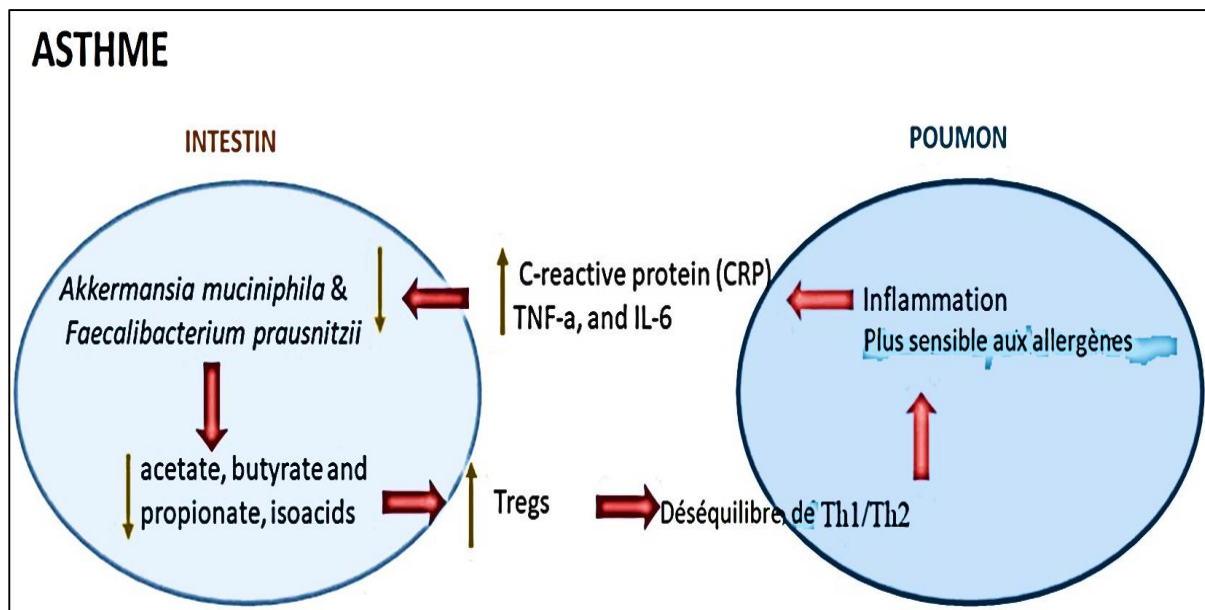


Figure 26 : Le rôle potentiel de l'axe intestin-poumon dans l'asthme

Au-delà de la régulation immunitaire locale par le microbiote spécifique au site, l'impact immunitaire à longue portée du microbiote intestinal est désormais reconnu, notamment sur le système immunitaire pulmonaire [166]. Le système lymphatique mésentérique est une voie essentielle entre les poumons et l'intestin, par laquelle des bactéries intactes, leurs fragments ou leurs métabolites (par exemple, les AGCC) peuvent traverser la barrière intestinale, atteindre la circulation systémique et moduler la réponse immunitaire pulmonaire [167]. Les AGCC, principalement produits par la fermentation des fibres alimentaires bactériennes, notamment dans le cas d'un régime riche en fibres (HFD), agissent dans les poumons comme des molécules de signalisation sur les cellules présentatrices d'antigènes résidentes pour atténuer les réponses inflammatoires et allergiques [168] [169]. Les souris déficientes en récepteurs des AGCC présentent des réponses inflammatoires accrues dans des modèles expérimentaux d'asthme. Les champignons, dont *A. fumigatus*, peuvent également produire des AGCC ou créer un biofilm renforçant la

production bactérienne d'AGCC, mais d'un autre côté, les AGCC bactériens peuvent freiner la croissance fongique [170]. L'impact de la production fongique d'AGCC sur l'hôte n'a pas été évalué jusqu'à présent.

En résumé, l'axe intestin-poumon résulte d'interactions complexes entre les différents composants microbiens des microbiotes intestinal et pulmonaire, combinées aux effets immunitaires locaux et de longue portée. Toutes ces interactions suggèrent fortement un rôle majeur de cet axe dans les maladies respiratoires, comme récemment documenté dans un modèle de souris [171].

II. Microbiome respiratoire chez l'asthmatique :

1. Dysbiose dans l'asthme :

Le microbiome respiratoire des adultes souffrant d'asthme établi présente une diversité bactérienne inférieure à celle des sujets sains et une richesse accrue, qui sont deux facteurs corrélés à la gravité de l'asthme [172]. Plusieurs groupes ont rapporté une augmentation de l'abondance du phylum Proteobacteria, et en particulier du genre Haemophilus chez les asthmatiques. En outre, Huang et ses collègues ont constaté qu'une abondance plus élevée de protéobactéries était liée à un contrôle plus faible de l'asthme et aux exacerbations de l'asthme, ce qui s'accompagnait de l'induction de gènes liés aux Th17 [173]. En particulier, l'enrichissement en Haemophilus et Moraxella, qui appartiennent tous deux à la classe des Gammaproteobacteria, était associé à une obstruction grave et à une neutrophilie des voies respiratoires [174]. La plupart des études mécanistes sur l'influence du microbiome des voies aériennes sur le développement de l'asthme ont été menées sur des modèles murins [175]. Le réseau d'associations entre les caractéristiques de l'asthme à l'âge adulte et les membres du microbiote des voies aériennes est illustré à la (figure 27).

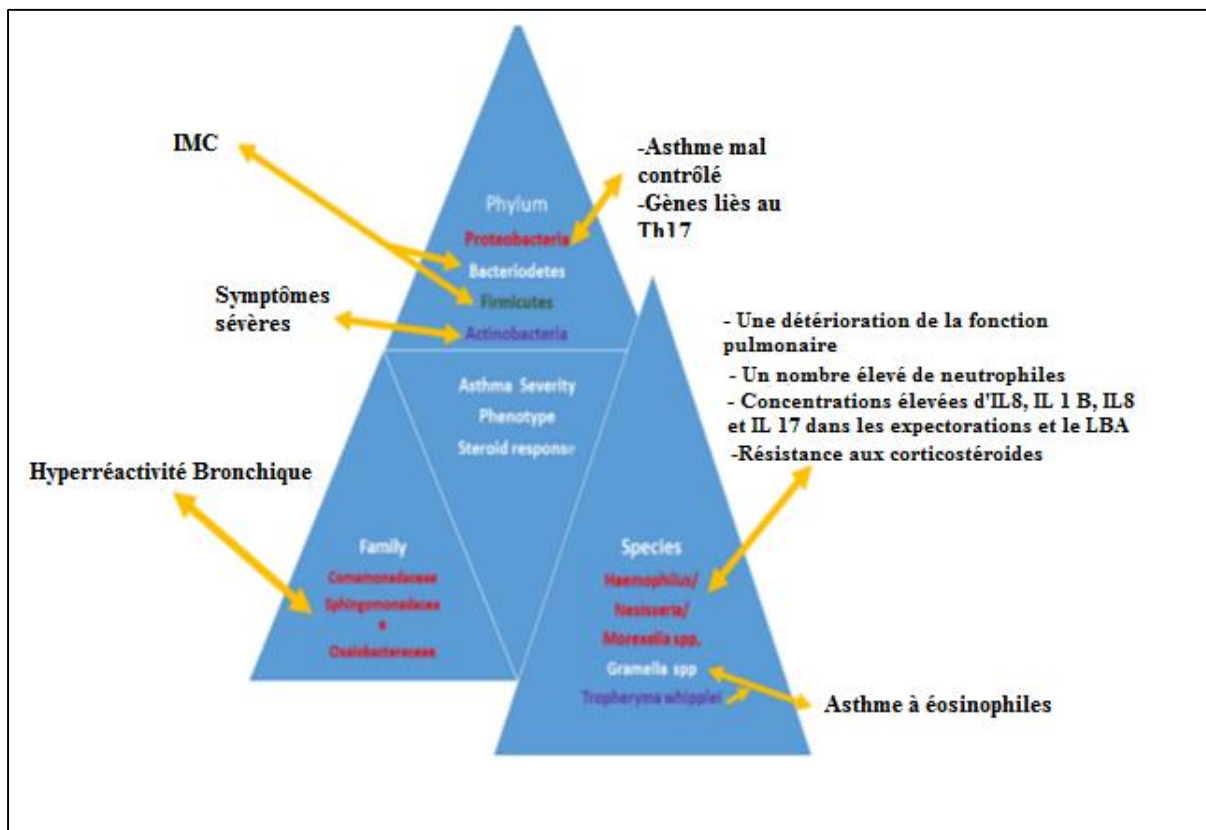


Figure 27 : Le réseau d'associations entre les caractéristiques de l'asthme à l'âge adulte et les membres du microbiote des voies aériennes

L'une des rares approches mécanistes de l'asthme chez l'adulte a mis en relation la découverte d'une augmentation d'*Haemophilus parainfluenzae* avec des études in vitro (tableau 2). Les auteurs ont pu démontrer que *Haemophilus parainfluenzae* était capable d'activer le récepteur TLR (Toll-like receptor) 4, ce qui a ensuite entraîné la transcription de facteurs pro-inflammatoires tels que l'IL-8, tout en inhibant les voies liées aux corticostéroïdes. L'induction d'une résistance aux corticostéroïdes est un facteur important car la corticothérapie est l'un des principaux traitements de l'asthme et de l'inflammation.

Durack et ses collègues ont cherché à savoir si un statut atopique pouvait être corrélé à des altérations du microbiome des voies respiratoires en comparant des patients atteints d'asthme atopique léger, des patients atopiques sans asthme et des témoins sains non atopiques [176]. En général, les patients présentant une forte inflammation pulmonaire associée à Th2 présentaient une plus faible diversité bactérienne dans les voies respiratoires.

Les protéobactéries, avec les genres *Haemophilus* et *Neisseria*, étaient à nouveau enrichies chez les asthmatiques, mais il a été également détecté les genres *Fusobacterium* et *Porphyromonas*, qui ont déjà été corrélés à l'hyperréactivité bronchique. Les bactéries de la famille des *Lactobacillaceae*, qui semblent être importantes pour le développement des cellules T régulatrices [177], étaient réduites.

La dysbiose bactérienne associée à l'atopie, mais pas à l'asthme, comprenait des membres des *Pasteurellaceae*, avec l'espèce *Aggregatibacter*, mais aussi *Prevotella* ssp. des *Bacteroidetes* et *Corynebacterium* des *Actinobacteria*. Ces données indiquent un chevauchement taxonomique bactérien avec des sous-groupes qui paraissent caractéristiques de l'atopie seule, ce qui amène à penser que chez les personnes sensibilisées aux allergènes, l'environnement pulmonaire muqueux permet la colonisation d'un microbiote différent de celui des sujets non sensibilisés.

Ainsi, les modifications les plus courantes du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques sont liées à une dysbiose qui favorise les conditions de croissance des protéobactéries, en particulier des genres *Moraxella* et *Haemophilus* (Figure 28), qui peuvent conduire à l'activation des voies inflammatoires Th2 et contribuer à la bronchoconstriction et l'hyperréactivité bronchique [178].

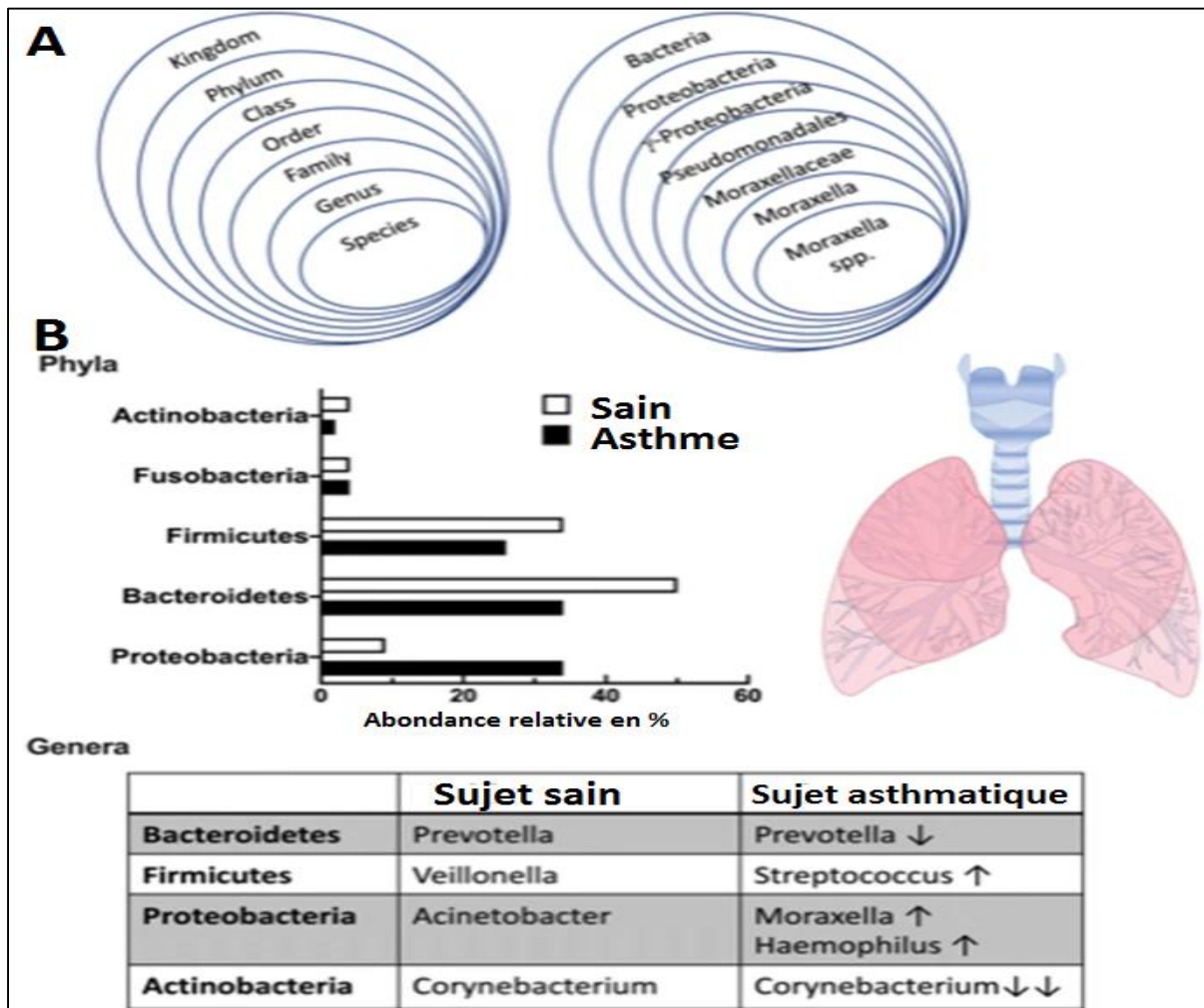


Figure 28 : A- classification des organismes dans une classification hiérarchique (à gauche) et classification taxonomique exemplaire de *Moraxella ssp* selon la taxonomie bactérienne (à droite).

B- Distribution des phyla et des genres communs dans les voies respiratoires de sujets sains et asthmatiques.

2. Réponse au traitement par les corticoïdes :

Bien qu'il existe un nombre croissant de données sur les différences de composition du microbiote pulmonaire dans la santé et la maladie, il y a un manque de recherche sur le rôle fonctionnel du microbiome sur l'efficacité du traitement chez les patients atteints de troubles respiratoires chroniques [179]. Plusieurs études ont analysé le microbiote respiratoire en fonction de la réponse à la corticothérapie (figure 29).

Une étude importante a établi une corrélation entre l'utilisation de corticostéroïdes et leur sensibilité chez les patients asthmatiques et la présence de microbes spécifiques dans les voies respiratoires inférieures. Au niveau du genre, les espèces *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter* et *Leptotrichia* étaient présentes dans les voies respiratoires inférieures des patients souffrant d'asthme résistant aux corticostéroïdes, contrairement aux patients souffrant d'asthme sensible aux corticostéroïdes. D'autres ont démontré que l'utilisation de corticostéroïdes, en particulier l'association de corticostéroïdes inhalés et oraux, est associée à une augmentation de l'abondance des protéobactéries et du genre *Pseudomonas*, et à une diminution de l'abondance des espèces de *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* et *Prevotella* [180]. Une étude récente suggère que les fonctions liées au microbiome pourraient affecter la réactivité au traitement à base de corticostéroïdes chez les patients asthmatiques [181]. Les niveaux d'*Haemophilus* avant le traitement aux corticostéroïdes étaient plus élevés chez les patients asthmatiques ayant une réponse réduite aux corticostéroïdes. En outre, les fonctions métaboliques prévues du métagénome chez les non-répondants aux corticostéroïdes inhalés suggèrent une capacité accrue de dégradation des xénobiotiques associée au microbiome [181].

On ne sait toujours pas dans quelle mesure la diversité et la présence de bactéries spécifiques dans les voies respiratoires des patients adultes asthmatiques reflètent le type d'inflammation ou la réponse microbienne au traitement par corticostéroïdes. Il a été démontré que le traitement par une combinaison de CSI et de glucocorticoïdes oraux est corrélé positivement

avec une augmentation de l'abondance des Protéobactéries et des Pseudomonas, et avec une diminution de l'abondance des Bacteroidetes, des Fusobactéries et des Prevotella [182].

D'autre part, une étude menée chez des asthmatiques légers non traités par des CSI a démontré un enrichissement unique en membres des espèces Haemophilus, Neisseria, Fusobacterium et Porphyromonas et de la famille Sphingomonadaceae, avec une déplétion simultanée en membres de la famille Mogibacteriaceae et Lactobacillales dans leurs voies respiratoires [183]. En outre, Haemophilus influenzae du phyla Proteobacterium est capable de convertir une maladie allergique des voies respiratoires (MAV) sensible aux stéroïdes associée à des cellules Th2 et des éosinophiles en une maladie résistante aux stéroïdes associée à des cellules Th1, des neutrophiles et des réponses IL-17 dominantes.

L'ensemble de ces études suggère que la composition du microbiome pulmonaire chez les patients asthmatiques, qui sont souvent traités par des corticostéroïdes, est probablement le résultat d'interactions complexes entre le milieu inflammatoire et les effets du médicament.

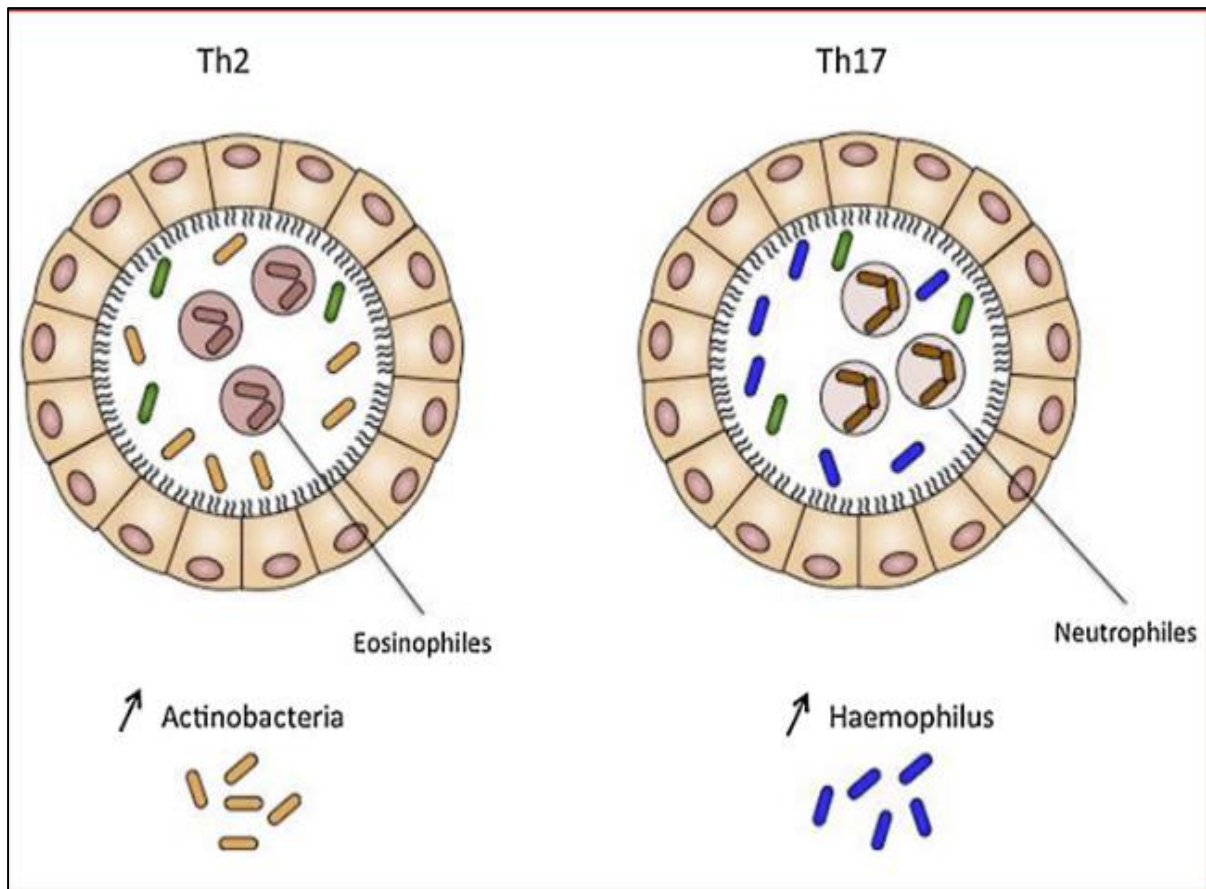


Figure 29 : Contributions du microbiote dans la réponse à la corticothérapie

3. Microbiome respiratoire lors des exacerbations d'asthme :

Les exacerbations sont responsables d'une grande partie de la mortalité, de la morbidité et des complications de l'asthme. Les facteurs déclenchants comprennent les allergènes, la pollution atmosphérique et l'exercice physique, bien que, comme dans le cas de la BPCO, certains patients présentent un phénotype d' "exacerbateur fréquent" indépendant des autres facteurs de risque. Les exacerbations de l'asthme sont encore plus fortement associées aux infections virales que celles de la BPCO : les virus respiratoires (le plus souvent le rhinovirus) sont détectables dans les échantillons respiratoires de plus de 75 % des patients souffrant d'exacerbations de l'asthme, et l'instillation contrôlée de rhinovirus provoque l'hyperréactivité des voies respiratoires observée dans l'asthme allergique.

Le microbiome des voies respiratoires joue un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme. Cependant, les relations entre le microbiome des voies aériennes des enfants asthmatiques, la perte de contrôle de l'asthme et les exacerbations sévères sont peu connues.

Les bactéries n'ont traditionnellement pas été impliquées dans les exacerbations de l'asthme, car elles sont rarement cultivées à partir des expectorations des patients et les premiers essais d'antibiotiques n'ont montré aucun avantage clinique. Pourtant, des approches récentes basées sur la sérologie et la PCR ont révélé une surprenante prévalence des infections à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae* chez les patients souffrant d'exacerbations aiguës. Bien qu'à ce jour aucune étude indépendante de la culture n'ait inclus des échantillons respiratoires prélevés sur des sujets asthmatiques dans le contexte d'une exacerbation, de nombreuses études ont démontré que les voies respiratoires dans l'asthme abritent un microbiome distinct de celui des sujets sains, suggérant une association entre le microbiote respiratoire, l'inflammation des voies respiratoires et la susceptibilité aux exacerbations.

Dans quatre études distinctes analysant le microbiote respiratoire (à l'aide de LBA, de brossages bronchiques et d'expectorations induites, le microbiote détecté dans les voies respiratoires des asthmatiques au départ était systématiquement et significativement différent de celui des sujets témoins. Les quatre études ont démontré une augmentation significative de la communauté des protéobactéries, le phylum bactérien qui contient des agents pathogènes respiratoires gram-négatifs courants tels que *Haemophilus influenzae*.

Goleva et al. ont observé une concentration accrue de LPS (**lipopolysaccharides**) dans les spécimens riches en protéobactéries, validant ainsi *in vivo* cette différence dans l'appartenance à la communauté. Ces études ont démontré des associations provocantes entre le microbiome respiratoire et les aspects cliniques, physiologiques et thérapeutiques de l'asthme.

Huang et al ont démontré que l'hyperréactivité des voies respiratoires (évaluée par la provocation à la méthacholine) était positivement associée à la fois à la diversité et à la composition de la communauté (figure 30). Cette association était due à l'augmentation de l'abondance de la communauté de protéobactéries chez les patients présentant une hyperréactivité des voies respiratoires. Les auteurs ont également démontré que l'amélioration clinique de la clarithromycine était significativement prédite par les différences dans le microbiote de base des patients (Figure 30 B).

Séparément, *Goleva et al.* ont observé que les différences dans le microbiote de base étaient associées à la réponse clinique des patients aux corticostéroïdes systémiques [184] (Figure 30 C). La co-culture in vitro de macrophages acquis dans le LBA avec *Haemophilus parainfluenzae* (qu'ils ont observée uniquement chez les sujets résistants aux corticostéroïdes) a atténué la réponse des macrophages des voies respiratoires à la prise de corticostéroïdes, ce qui démontre la plausibilité biologique d'une relation entre le microbiote des voies respiratoires et l'hypersensibilité qui est accentuée pendant les exacerbations.

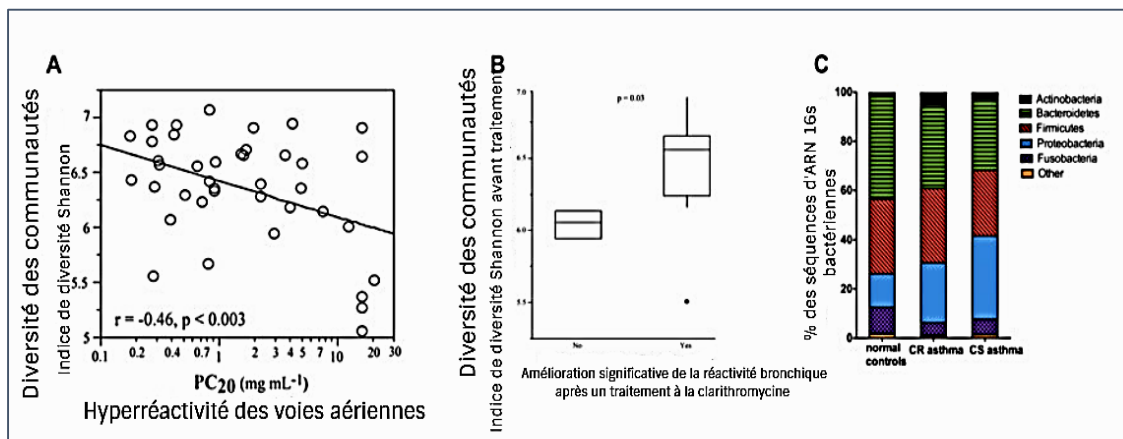


Figure 30 : Associations entre le microbiote respiratoire et les caractéristiques cliniques de l'asthme

A, B : Reproduit de Huang et ses collègues [185]. C : Reproduit de Goleva et ses collègues [184] ABREVIATIONS : CR asthma = corticosteroïd - résistant asthma ; CS asthma : corticosteroïd - sensitive asthma

III. Perspectives thérapeutiques et préventives :

Les altérations du microbiome pulmonaire et intestinal des patients asthmatiques ont été bien décrites précédemment. La restauration délibérée du microbiote pulmonaire et intestinal par l'utilisation de prébiotiques, de probiotiques ou de symbiotiques est une stratégie potentielle actuellement en cours d'évaluation. L'intérêt pour les probiotiques et les prébiotiques en raison de leurs avantages potentiels dans la protection contre l'inflammation des voies aériennes est relativement récent, mais il augmente de manière significative, en particulier parce que plusieurs sources de données suggèrent qu'une communauté microbienne "saine" facilite le développement de la tolérance immunitaire [186].

Des études *in vitro* et des modèles animaux ont montré à plusieurs reprises les effets protecteurs de certaines souches probiotiques sur les réponses inflammatoires pulmonaires, mais ont également montré que tous les probiotiques n'induisent pas les mêmes effets. Les études sur l'intervention et la prévention chez l'homme sont incohérentes dans leurs résultats, probablement parce que de nombreux facteurs compliquent l'analyse de la dysbiose chez les patients asthmatiques. Les comparaisons entre les études humaines sont difficiles, en raison de l'hétérogénéité considérable des probiotiques et/ou prébiotiques utilisés, de la conception de l'étude, de la taille de l'échantillon, de l'âge de la population étudiée, de la localisation géographique et des facteurs liés au mode de vie (y compris le régime alimentaire). Une étude préliminaire suggère que l'utilisation de symbiotiques (pré et probiotiques) améliore le débit expiratoire de pointe et réduit la production systémique de cytokines Th2 chez les asthmatiques allergiques [186].

1. En régulant le microbiome intestinal :

Conformément à l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les probiotiques se définissent comme étant des micro-organismes vivants dont l'administration en quantité adéquate confère à l'hôte un bénéfice pour la santé. Leur efficacité dans la prévention et le traitement de l'asthme n'est pas absolument claire à l'heure actuelle, cependant, une récente méta-analyse d'un ERC (essai randomisé contrôlé) dans six bases de données a montré dans un suivi à long terme que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* (LGG) facilitait la prévention de l'asthme [187].

Les bactéries utilisées pour les probiotiques appartiennent principalement aux bactéries lactiques (Phylum Firmicutes, ordre Lactobacillales, genre *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*), aux Actinobactéries (ordre Bifidobacteriales, genre *Bifidobacterium*), et aux *Escherichia coli* non pathogènes [188]. Ces bactéries exercent un certain nombre d'effets positifs, par exemple un effet direct sur la maturation de la barrière intestinale (structure/fonction de la muqueuse intestinale) et sur le développement de cellules dendritiques tolérogènes, qui influencent ensuite la réponse immunitaire locale intestinale et systémique. Il semble donc intéressant de contrer la dysbiose du microbiome dans l'allergie et l'asthme en utilisant des probiotiques [189]. Par exemple, les acides gras à chaîne courte produits dans le tractus gastro-intestinal suppriment l'inflammation allergique des voies respiratoires en modulant les progéniteurs des cellules dendritiques. Le butyrate, en particulier, a des effets puissants et, avec le propionate, peut induire des cellules dendritiques tolérogènes qui renforcent ensuite les Tregs.

Parmi plusieurs études prometteuses sur des modèles animaux d'asthme, *Wu et al.* ont testé l'effet du LGG sur un modèle de souris asthmatique à l'ovalbumine (OVA) [190]. Les animaux traités par LGG par voie orale pendant deux semaines, avant ou après la sensibilisation, ont

présenté une résistance des voies respiratoires, un nombre de cellules inflammatoires et des cytokines Th2 plus faibles dans les poumons, tandis que les cytokines Th1 et Treg étaient élevées. Les auteurs ont conclu que les probiotiques oraux pourraient constituer une thérapie supplémentaire ou complémentaire à d'autres thérapies cliniques contre l'allergie/asthme. Dans d'autres modèles de souris, la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* a augmenté les Tregs dans les splénocytes et a atténué les principales caractéristiques d'une réponse asthmatique, notamment l'éosinophilie des voies aériennes, les réponses cytokines locales et l'hyperréactivité à la méthacholine. Il est intéressant de noter que seules des bactéries vivantes ont été capables d'évoquer ces résultats.

En ce qui concerne le moment optimal d'application des probiotiques, l'application intra-gastrique périnatale de LGG dans un modèle de souris a entraîné une colonisation intra gastrique des mères. La progéniture a montré une réduction de l'expression du TNF- α , de l'IFN- γ , de l'IL-5 et de l'IL-1 dans les splénocytes, ainsi qu'une réduction de l'inflammation allergique des voies respiratoires et péribronchique dans le poumon. Dans un modèle récent d'asthme induit par l'OVA chez la souris, un traitement probiotique oral associant *Lactobacilli casei/lactis/acidophilus* et *Bifidobacteria bifidium/lactis* a réduit la maladie allergique des voies respiratoires lorsqu'il a été administré par voie périnatale [191]. Dans le microbiote intestinal, un nombre plus élevé de Firmicutes et d'Actinobactéries est apparu lorsque les probiotiques ont été appliqués à l'âge néonatal, accompagné d'un nombre plus élevé de cellules Treg CD4+ dans le LBA et d'une augmentation du butyrate cæcal.

L'application de probiotiques aux enfants à haut risque au cours des six premiers mois de leur vie n'a pas montré de différences significatives dans l'incidence de l'asthme à l'âge de 5 ans, bien qu'une tendance ait été observée avec 17,4 % d'asthme dans le groupe témoin contre 9,7 % chez les enfants traités par LGG [192].

Lorsque des enfants âgés de 4 à 10 ans souffrant d'asthme atopique ont reçu des probiotiques par voie orale TRILAC ® (Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus) pendant 12 semaines, ils ont présenté une amélioration significative de la fonction pulmonaire, moins d'épisodes d'exacerbations de l'asthme et une utilisation réduite des bronchodilatateurs que les enfants sous placebo. Les cellules mononuclées du sang périphérique, une augmentation statistiquement significative de l'expression de HLA-DR sur les monocytes et une diminution des lymphocytes CD8CD45RA+ ont été observées dans le groupe Trilac.

Enfin, *Huang et al.* ont montré que Lactobacillus paracasei (LP), Lactobacillus fermentum (LF) ou leur combinaison, administrés à des enfants asthmatiques âgés de 6 à 18 ans sous forme de gélules pendant 3 mois, ont diminué la sévérité de l'asthme, amélioré le contrôle de l'asthme, augmenté le débit expiratoire de pointe et diminué les taux d'IgE [193]. La combinaison des deux souches a semblé être la plus efficace.

Une méta-analyse d'études humaines de 2013 résume que les probiotiques administrés avant la naissance ou au début de la vie réduisent le risque de sensibilisation atopique et diminuent les niveaux d'IgE totaux chez les enfants, cependant, à partir de différentes configurations d'études, il a été conclu qu'ils peuvent ne pas réduire le risque d'asthme/de rhume. De même, des examens de bases de données ont conclu que les preuves actuelles sont beaucoup plus solides pour l'efficacité des probiotiques dans l'eczéma et la rhinite allergique que dans la prévention ou le traitement de l'asthme [194].

En revanche, une récente méta-analyse évaluant également des sous-groupes pour l'application de souches spécifiques a suggéré que la supplémentation en LGG explicite pendant la période postnatale peut être bénéfique dans la prévention de l'asthme [187]. Actuellement, les organisations internationales de santé et les directives des organisations de lutte contre les allergies affirment que des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de la prévention de l'asthme à l'aide de probiotiques, car les études réalisées jusqu'à présent peuvent " ne pas avoir utilisé le bon probiotique, la bonne dose, le bon moment ou la bonne durée et/ou la bonne population " [195].

En outre, les habitudes géographiques, culturelles et nutritionnelles peuvent être très différentes. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élaborer des recommandations claires pour la prévention et le traitement de l'asthme par les probiotiques, et elles doivent se concentrer sur des souches spécifiques ou des cocktails de probiotiques et sur l'évaluation des résultats dans un suivi à long terme [196].

2. En régulant le microbiome pulmonaire :

Le microbiome pulmonaire est clairement plus difficile à cibler que le microbiome intestinal en raison de l'absence d'administration systématique de bactéries et de produits bactériens dans les voies respiratoires. L'environnement à faible biomasse peut également rendre le microbiome pulmonaire plus vulnérable aux infections induites par l'introduction de probiotiques par exemple. Par conséquent, on peut chercher à intervenir directement sur le microbiome pulmonaire en modifiant les conditions de croissance régionales par la disponibilité de nutriments ou par l'immunomodulation. L'administration des macrolides dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en est un exemple : on observe une sélection pour les métabolites microbiens anti-inflammatoires et une modification du microbiome pulmonaire [197].

Les traitements immunomodulateurs actuels de l'asthme ciblent en grande partie les mécanismes de l'inflammation à éosinophiles liée au type 2, tels que les corticostéroïdes et les anticorps dirigés contre des médiateurs cytokines spécifiques (par exemple, IL-5). Cependant, ces stratégies ne sont pas efficaces chez les patients ne présentant pas de signes d'activation significative de la voie de type 2 et deviennent limitées chez ceux qui présentent une inflammation éosinophilique persistante malgré ces traitements. Une meilleure compréhension des facteurs biologiques expliquant les différents phénotypes de l'asthme permettra d'élaborer des approches plus précises pour définir l'asthme chez un patient donné et déterminer les meilleures options thérapeutiques. Par exemple, en plus des effets secondaires cliniques connus des corticostéroïdes, des preuves émergentes suggèrent que l'utilisation de corticostéroïdes inhalés, même après seulement 6 semaines, altère le microbiome bronchique [198] .

Bien que les conséquences à long terme de ce phénomène ne soient pas claires, des travaux antérieurs ont montré qu'au moins un membre du microbiote des voies aériennes dans l'asthme résistant aux stéroïdes peut modifier la réponse des macrophages aux corticostéroïdes.

Bien que les méta-analyses n'aient pas permis de trouver des preuves globales de leur efficacité dans l'asthme [199], des essais cliniques individuels de grande envergure l'ont fait, tels que la démonstration récente de la réduction des exacerbations par l'azithromycine chez les sujets

souffrant d'asthme sévère [200]. Cependant, des inquiétudes concernant le développement de la résistance microbienne aux macrolides persistent, comme l'a montré l'augmentation du portage des gènes de résistance aux macrolides dans le microbiome oropharyngé [201]. D'autres effets modificateurs des macrolides sur le microbiome peuvent exister. Il est nécessaire de trouver de meilleurs moyens pour déterminer les patients souffrant d'asthme qui pourraient bénéficier d'un traitement aux macrolides, notamment en raison d'une charge ou d'une diversité plus importante du microbiote des voies respiratoires parmi ceux qui utilisent des corticostéroïdes [202].

En effet, suite à des travaux menés chez l'animal, il a été démontré notamment que le recours à l'instillation directe dans les voies aériennes de certaines souches de bactéries retrouvées dans les poussières agricoles (*Staphylococcus sciuri* W620 et *Escherichia coli*) confère une protection contre la réponse inflammatoire allergique respiratoire. Par ailleurs, l'instillation intranasale prénatale chez la mère d'une autre bactérie également présente dans les fermes (*Acinetobacter lwoffii*), protège aussi la descendance contre le développement d'un asthme allergique. Parallèlement, il a été prouvé chez l'animal que l'instillation intranasale d'une bactérie commensale (*Lactobacillus rhamnosus*) assurait une protection contre l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS).

Dans tous les cas, la protection contre l'allergie conférée par les bactéries inhalées était associée à des modifications de l'activation des CD, conduisant à des réponses modifiées des cellules T [203], en accord avec les observations présentées précédemment sur l'administration d'AGCC.

Cependant, les effets des traitements probiotiques inhalés sur la structure et la fonction du microbiote pulmonaire n'ont pas été abordés. Dans une autre étude expérimentale évaluant l'influence potentielle de la voie d'administration sur le rôle protecteur des probiotiques, *Lactobacillus paracase* a supprimé plus efficacement l'inflammation éosinophilique lorsqu'il a été administré par voie intranasale au lieu d'une sonde d'alimentation [204]. Ces résultats pourraient suggérer que les interventions thérapeutiques modifiant le microbiome, les probiotiques et probablement d'autres (par exemple, les antibiotiques) [205], sont plus efficaces lorsqu'elles sont appliquées localement aux voies respiratoires par rapport à l'administration orale, qui peut en

outre affecter d'autres organes. À ce jour, aucune donnée humaine n'est disponible pour le traitement de l'asthme par probiotiques inhalés.

Enfin, bien que les transplantations du microbiote intestinal isolé des fèces aient été réalisées dans la colite à *Clostridium* avec une bonne efficacité en cas de résistance au traitement habituel, l'utilité des transplantations du microbiote respiratoire dans la maladie asthmatique reste encore à démontrer à l'heure actuelle.

3. Perspectives d'avenir :

Une abondante littérature confirme aujourd'hui que le microbiote humain influence la maturation et la fonction du système immunitaire de l'hôte. Les microbiotes pulmonaire et intestinal ont des répercussions sur le développement, le phénotype et la gravité de l'asthme, mais les mécanismes cellulaires et moléculaires détaillés de ces corrélations n'ont pas encore été entièrement caractérisés. Un outil important qui sera utile pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent la connexion entre le microbiote humain et le système immunitaire est le modèle de souris à microbiote humanisé pour l'inflammation allergique des voies respiratoires. Une attention particulière doit également être accordée à l'amélioration des modèles animaux *in vivo* afin d'établir des études qui imitent le plus fidèlement possible les conditions cliniques humaines. Actuellement, il n'existe que deux modèles murins courants d'inflammation allergique des voies respiratoires : les modèles aigus induits par l'OVA et le HDM, qui reflètent principalement l'asthme de type 2. D'autres modèles, utilisant de fortes doses d'allergènes ou des LPS, *Chlamydia muridarum*, *Haemophilus influenzae*, paramyxovirus ou RV1, généralement en plus de l'allergène, reflètent partiellement l'inflammation de type 2 et devraient être utilisés pour compléter les modèles OVA et HDM [206].

Grâce aux progrès des technologies de séquençage de l'ADN et de l'ARN, il est désormais possible de caractériser de nombreuses souches microbiennes non cultivables dont on ignorait l'association avec les pathologies asthmatiques dans les années passées. Des analyses récentes utilisant les méthodes de séquençage actuellement disponibles nous ont permis de déterminer que la dysbiose microbienne de l'intestin et des poumons dans l'inflammation des voies aériennes est caractérisée par des changements d'abondance spécifiques aux taxons au niveau de la famille, du genre, de l'espèce et même de la souche. Ces données montrent clairement que les études futures devraient se concentrer davantage sur les changements spécifiques de la taxonomie du microbiote, y compris les différences entre les souches, plutôt que sur les changements globaux.

D'autre part, il faudrait prendre en considération les perspectives globales du microbiote et ses corrélations avec les phénotypes de l'hôte. L'étude de souches bactériennes isolées dans le contexte de l'inflammation des voies respiratoires pourrait donner des résultats très différents de ceux obtenus en étudiant les mêmes souches au sein d'une communauté bactérienne. En outre, il convient de mettre davantage l'accent sur l'étude détaillée des différentes parties du microbiote humain, y compris les virus, les archées, les champignons, les bactériophages ainsi que les parasites, et sur la possibilité de changements globaux ou de modifications des interactions microbiennes inter-domaines ou inter-sites au sein du microbiote dans le contexte de l'asthme. En outre, il est bien établi que la distribution du microbiote diffère selon les niches physico-chimiques de l'intestin. L'étude des compositions microbiennes intestinales chez la souris et de leurs corrélations avec l'inflammation des voies aériennes est un élément essentiel de la prévention de l'asthme.

En outre, il est bien établi que la distribution du microbiote diffère selon les niches physico-chimiques de l'intestin. L'étude des compositions microbiennes intestinales chez la souris et de leurs corrélations avec l'inflammation des voies aériennes doit par conséquent prendre en compte la biogéographie intestinale. L'approche la plus courante pour analyser le microbiote intestinal consiste à analyser le microbiote fécal tout en ignorant les microbes qui restent le long du tractus gastro-intestinal. Cette approche, qui peut manquer d'informations importantes et

donner lieu à une mauvaise interprétation du lien entre le microbiote intestinal et l'hôte, constitue une limite de la plupart des études actuelles.

L'asthme est une maladie très complexe caractérisée par de nombreux phénotypes et endotypes différents. Les études de cohortes humaines doivent donc inclure des résultats cliniques clairement définis et recueillir des données longitudinales à partir de questions détaillées et précises sur les symptômes, les traitements et les informations cliniques.

Des informations complètes concernant le régime alimentaire et le mode de vie des patients doivent également être soigneusement préparées afin de garantir le meilleur aperçu de l'état des patients et des influences potentielles sur le microbiote. Les études futures devraient être étendues pour inclure plusieurs points dans le temps au cours de la vie d'un patient afin de déterminer si les changements du microbiote de la vie initiale sont liés au développement ou à la prévention de l'asthme, ou à une augmentation voire une amélioration de l'inflammation des voies respiratoires.

Il est important de noter que des analyses longitudinales et prospectives de plus grandes cohortes de patients sont nécessaires pour comprendre les relations entre l'évolution de la maladie, son phénotype et son endotype, la susceptibilité à la progression de la maladie et la réponse au traitement. Enfin, une attention considérable a été et continue d'être accordée aux modifications du microbiote intestinal et pulmonaire au début de la vie et à leur influence sur les symptômes d'allergie plus tard dans la vie.

S'il est indiscutable que le début de la vie est une période très importante au cours de laquelle la dysbiose du microbiome peut conduire au développement de maladies à médiation immunitaire, nous devrions également être en mesure de répondre à la question suivante : est-il encore possible de modifier, par la modulation du microbiote, les conditions des maladies allergiques plus tard dans la vie, même si la période du début de la vie a été négligée ?

Néanmoins, de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à manipuler le microbiome intestinal au moyen d'antibiotiques, de probiotiques, de prébiotiques, de produits naturels ou de régimes alimentaires ont été testées dans diverses maladies pulmonaires par des études cliniques et de laboratoire. Ces approches ont donné des résultats encourageants dans la plupart des cas. Elles peuvent restaurer la dysbiose du microbiote et améliorer les réponses immunitaires. Les effets et les mécanismes de ces approches thérapeutiques sur le microbiome dans son ensemble et la progression de la maladie pulmonaire doivent être correctement compris par des études futures.

En résumé, il est clair que le diagnostic et le traitement futurs des patients asthmatiques devraient être assistés par l'analyse de la composition et de l'activité métabolique du microbiome d'un individu. Les études cliniques sur les nouvelles thérapies devraient envisager d'inclure des analyses du microbiome et des métabolites afin de déterminer si les caractéristiques du microbiome sont en corrélation avec les réponses au traitement. D'autres études mécanistes et épidémiologiques sont nécessaires pour découvrir les associations fonctionnelles et multidirectionnelles entre les souches spécifiques du microbiote, le système immunitaire de l'hôte et les allergènes.



CONCLUSION



Des études récentes ont démontré le rôle du microbiome intestinal dans l'influence sur les organes distants et les fonctions immunitaires muqueuses et hématopoïétiques. L'inflammation sous-jacente de l'asthme atopique semblait liée à la composition du microbiote et semblait associée à la gravité de l'obstruction des voies aériennes. Le traitement par corticostéroïdes inhalés était associé aux modifications de la réponse inflammatoire des voies aériennes vis-à-vis du microbiote. L'interaction des différentes barrières muqueuses, y compris l'axe intestin-poumon, est probablement médiée par les microbes résidant localement et les cellules immunitaires circulantes, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour bien comprendre cette question.

À l'heure actuelle, les traitements disponibles pour les principales pathologies pulmonaires non contagieuses ne visent qu'à réduire les symptômes, mais sont incapables de prévenir et/ou de guérir efficacement les maladies. Des études cliniques et fondamentales récentes ont permis d'identifier des thérapies possibles qui peuvent cibler l'immunité innée et le microbiote dans l'asthme. Compte tenu des données déjà recueillies sur l'axe intestin-poumon, la manipulation du microbiome des voies respiratoires et de l'intestin, en particulier au début de la vie, pourrait être une stratégie pour prévenir l'apparition et l'exacerbation de l'asthme.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie et de l'inflammation induites par le microbiome, en conjonction avec l'interaction des principaux facteurs de risque du développement de l'asthme, tels que la génétique de l'hôte et la fumée de tabac, permettrait d'optimiser les traitements actuels et de gérer cette affection pulmonaire chronique.

En outre, en améliorant notre compréhension du rôle du microbiome dans l'asthme, de nouvelles stratégies thérapeutiques de modification du microbiome par le biais de l'alimentation, des probiotiques ou des transferts fécaux ou de bactéries sélectionnées pourraient être développées. Les effets de ces thérapies sur le microbiome dans son ensemble et, par conséquent, sur la gravité/progression de la maladie, restent largement inconnus et doivent être correctement compris pour que ces traitements aient un impact maximal.



Résumés



RESUME :

Titre : Microbiote humain et asthme

Auteur : Najlaa TAIE

Directeur de thèse : Professeur Naima EL HAFIDI

Mots clés : asthme, immunité, microbiote, axe intestin-poumon, dysbiose

Une abondante littérature démontre désormais que le microbiote humain influence la maturation et la fonction du système immunitaire de l'hôte. Le microbiote pulmonaire et intestinal a un impact sur le phénotype, le développement et la sévérité de l'asthme, ainsi que sur l'immunopathologie liée à l'asthme ; et les mécanismes médiateurs de ces impacts ne cessent de croître.

Dans le tube digestif, il a été démontré que le microbiome joue un rôle important dans le développement de réponses effectrices ou tolérantes à divers antigènes, en équilibrant les activités des cellules Th1 et Th2. Dans le poumon, le microbiome peut jouer un rôle dans la polarisation de l'endotype de l'asthme, en ajustant l'équilibre entre les modèles Th2 et Th17. Des analyses récentes utilisant les méthodes de séquençage actuellement disponibles nous ont permis de déterminer que la dysbiose microbienne de l'intestin et des poumons dans l'inflammation des voies respiratoires est caractérisée par des changements d'abondance spécifiques aux taxons au niveau de la famille, du genre, de l'espèce et même de la souche.

Compte tenu des données déjà recueillies sur l'axe intestin-poumon, la manipulation du microbiome des voies respiratoires et de l'intestin, en particulier au début de la vie, pourrait être une stratégie pour prévenir l'apparition et l'exacerbation de l'asthme.

S'il est indiscutable que le début de la vie est une période très importante au cours de laquelle la dysbiose du microbiome peut conduire au développement de maladies à médiation immunitaire, nous devrions également être en mesure de répondre à la question suivante : est-il encore possible de modifier, par la modulation du microbiote, les conditions des maladies allergiques plus tard dans la vie, même si la période du début de la vie a été négligée ?

ABSTRACT:

Title: Human microbiota and asthma

Author: Najlaa TAIE

Supervisor: Professor Naima ELHAFIDI

Key words: asthma, immunity, microbiota, gut-lung axis, dysbiosis

A large body of literature now demonstrates that the human microbiota influences the maturation and function of the host immune system. The lung and gut microbiota impact the phenotype, development and severity of asthma, as well as asthma-related immunopathology; and the mechanisms mediating these impacts are growing.

In the gastrointestinal tract, the microbiome has been shown to play an important role in the development of effector or tolerant responses to various antigens by balancing the activities of Th1 and Th2 cells. In the lung, the microbiome may play a role in the polarization of the asthma endotype by adjusting the balance between Th2 and Th17 patterns. Recent analyses using currently available sequencing methods have allowed us to determine that gut and lung microbial dysbiosis in airway inflammation is characterized by taxon-specific changes in abundance at the family, genus, species, and even strain level.

Given the data already collected on the gut-lung axis, manipulation of the airway and gut microbiome, particularly early in life, may be a strategy to prevent the onset and exacerbation of asthma.

While it is clear that early life is a very important period in which dysbiosis of the microbiome can lead to the development of immune-mediated diseases, we should also be able to answer the question : Is it still possible to modify, through modulation of the microbiota, the conditions for allergic diseases later in life, even if the early life period has been neglected?

الملخص:

العنوان: الجراثيم البشرية والربو

المؤلف: نجلاء طائع

المشرف: الاستاذة نعيمة الحفيضي

الكلمات المفتاحية: الربو، المناعة، الجراثيم، محور الأمعاء والرئة، الديسبيوز

تُظهر المراجع الوفيرة الآن أن الجراثيم البشرية تؤثر على نضج ووظيفة الجهاز المناعي للمضيف. مع استمرار نمو مجال أبحاث الميكروبيوم بشكل أقوى ، أدى التطوير المستمر للأدوات والتقنيات المتقدمة لدراسة المجتمعات الميكروبية داخل وعلى المضيف البشري إلى تحديد الميكروبات المعزولة غير القابلة للزراعة. الرنتان هي واحدة من تلك المواقع.

تؤثر بكتيريا الرئة والأمعاء على النمط الظاهري للربو وتطوره وشدته ، وكذلك على أمراض المناعة المتعلقة بالربو ؛ وآليات الوساطة لهذه التأثيرات تستمر في النمو. في الجهاز الهضمي، ثبت أن الميكروبيوم يلعب دورًا مهمًا في تطوير الاستجابات المستجيبة أو المتسامحة لمستضدات مختلفة، من خلال موازنة أنشطة خلايا Th1 و Th2. في الرئة ، قد يلعب الميكروبيوم دورًا في استقطاب النمط الداخلي للربو ، وضبط التوازن بين نمطي Th2 و Th17.

سمحت لنا التحليلات الحديثة باستخدام طرق التسلسل المتاحة حاليًا بتحديد أن خلل التنسج الميكروبي للأمعاء والرنتين في التهاب مجرى الهواء يتميز بالتغيرات الخاصة بالفئة في الوفرة على مستوى الأسرة والجنس والأنواع وحتى السلالة. بالنظر إلى البيانات التي تم جمعها بالفعل حول محور الأمعاء والرئة ، فإن معالجة مجرى الهواء وميكروبيوم الأمعاء ، خاصة في وقت مبكر من الحياة ، يمكن أن يكون استراتيجيًا لمنع ظهور المرض وتفاقمه.

في حين أنه لا جدال في أن بداية الحياة هي فترة مهمة للغاية يمكن خلالها أن يؤدي خلل التنسج في الميكروبيوم إلى تطور أمراض بوساطة مناعية، يجب أن نكون قادرين أيضًا على الإجابة على السؤال التالي: هل لا يزال من الممكن التعديل ، من خلال تعديل الجراثيم ، ظروف أمراض الحساسية في وقت لاحق من الحياة ، حتى لو تم إهمال فترة بداية الحياة؟



BIBLIOGRAPHIE



- [1] *Human microbiome*, Encyclopædia Britannica, April 07, 2016
- [2] Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015;3:31
- [3] ScienceDirect: Microbiome. <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/microbiome>. Accessed 15 Oct 2019
- [4] Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D. et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome* 8, 103 (2020)
- [5] M, De Vos W. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut*. 2008; 57(11):1605-15
- [6] Laterza L., Rizzatti G., Gaetani E., Chiusolo P., Gasbarrini A. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2016;8:e2016025. doi: 10.4084/mjhid.2016.025
- [7] Hallen-Adams, H.E.; Suhr, M.J. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* 2017
- [8] Toole, P.W.; Brugere, J.F. Archaea and the human gut: New beginnings. *World J. Gastroenterol.* 2014,20, 16062
- [9] A, Verbanac D. Gut Microbiota beyond Bacteria-Mycobiome, Archaeome, and Eukaryotic Parasites in IBD. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11
- [10] Collado M.C., Rautava S., Aakko J., Isolauri E., Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep.* 2016
- [11] Dong X.D., Li X.R., Luan J.J., Liu X.F., Peng J., Luo Y.Y. Bacterial communities in neonatal feces from 94 placentae. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26:90 are similar to mothers
- [12] Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T., Henderson N., Jay M., Li H. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8:343ra82
- [13] Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K., Ulaszewska M., Jeffery I.B., O'Shea C.A. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET cohort. *Microbiome.* 2017
- [14] O'Sullivan A., Farver M., Smilowitz J.T. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015;8:1

- [15] Martin R., Makino H., Cetinyurek Y.A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E. Early-life events, including mode of delivery and type of feeding, siblings and gender, shape the developing gut microbiota. *PLoS One*. 2016;11
- [16] Rodriguez J.M., Murphy K., Stanton C., Ross R.P., Kober O.I., Juge N. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis*. ..2015;26:26050
- [17] A. Palleja, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature Microbiol.*, 3 (2018), pp. 1255-1265
- [18] Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol* 2016; 16:90
- [19] Chassard, Christophe; Lacroix, Christophe Carbohydrates and the human gut microbiota, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care: July 2013 - Volume 16*
- [20] of dietary consumption to adaptation microbial Gut. C Lacroix, C Chassard, AN Payne fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity. *Obes Rev* 2012
- [21] Kevin J. Portune, Martin Beaumont, Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: The two sides of the coin, *Volume 57, Part B, 2016*
- [22] L. Le Bourhis, Y.K. Mburu, O. Lantz, MAIT cells, surveyors of a new class of antigen: development and functions, *Curr Opin Immunol*, 25 (2013), pp
- [23] A.P. Corfield, The interaction of the gut microbiota with the mucus barrier in health and disease in human, *Microorganisms*, 6 (2018), p. 78
- [24] Sweta Ghosh, Caleb Samuel Whitley, Bodduluri Haribabu, Venkatakrishna Rao Jala, Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites, *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, Volume 11, Issue 5, 2021
- [25] Mowat, A. M. To respond or not to respond - a personal perspective of intestinal tolerance. ..(2018) 415–*Nat. Rev. Immunol.* 18, 405
- [26] Sterlin, D. et al. Human IgA binds a diverse array of commensal bacteria. *J. Exp. Med.* 217, ..(e20181635 (2020
- [27] Fagarasan, S. Fostering of advanced mutualism with gut & Sutherland, D. B., Suzuki, K ..(2016) 31–microbiota by immunoglobulin A. *Immunol. Rev.* 270, 20

- [28] Nagashima, K. et al. Identification of subepithelial mesenchymal cells that induce IgA and ..(2017) 682—diversify gut microbiota. *Nat. Immunol.* 18, 675
- [29] Hegazy, A. N. et al. Circulating and tissue-resident CD4+ T cells with reactivity to intestinal microbiota are abundant in healthy individuals and function is altered during inflammation. ..(2017) 1337—*Gastroenterology* 153, 1320
- [30] Respiratory .K.D ,Bruce ;.D.J ,Serisier ;.M.P ,Carroll ;.R.L ,Marsh ;.D ,Shaw ;.G.B ,Rogers .,microbiota:Addressing clinical questions, informing clinical practice.*Thorax*2015
- [31] Kumpitsch, C.; Koskinen, K.; Schöpf, V.; Moissl-Eichinger, C. The microbiome of the upper .,respiratory tract in health and disease.*BMC Biol.*2019
- [32] Zhang, D.; Li, S.; Wang, N.; Tan, H.Y.; Zhang, Z.; Feng, Y. The Cross-Talk between Gut .Microbiota and Lungsin Common Lung Diseases.*Front. Microbiol.*2020,25, 301
- [33] *Inside and —Finlay, B.B.; Finlay, J.M.The Whole-Body Microbiome: How to Harness Microbes for LifelongHealth Hardcover, 1st ed.; The Experiment: New York, NY, USA, 2019; pp. —Out ..260–238*
- [34] nski, B. The effect of selected risk factors, including ´Walkiewicz, A.; Samel-Kowalik, P.; Samoli themode of delivery, on the development of allergic rhinitis and bronchial asthma.*Adv. .Dermatol. Allergol.*2018
- [35] David, W.; Cleary, S.C. Clarke the nasopharyngeal microbiome *Emerging Topics in ..312—Life.Sciences*2017,1,297
- [36] *The nasal microbiome in asthma. Fazlollahi M, Lee TD, Andrade J, Oguntuyo K, Chun Y, . ;J Allergy Clin Immunol. 2018 Sep ,Grishina G, Grishin A, Bunyavanich S*
- [37] Sofia Dimitri-Pinheiro, MD,1,2 Raquel Soares, MSc, PhD,2,3 and Pedro Barata, PhD3,4 , The .-Allergy Rhinol (Providence). 2020 Jan , ?Friend or Foe—Microbiome of the Nose
- [38] David, W.; Cleary, S.C. Clarke the nasopharyngeal microbiome *Emerging Topics in ..312—Life.Sciences*2017,1,297
- [39] Gnoni, A.; De Nitto, E.; Scacco, S.; Santacroce, L.; Palese, L.L. A New Look at the Structures of .,Old SepsisActors by Exploratory Data Analysis Tools.*Antibiotics*2019
- [40] Ballini, A.; Dipalma, G.; Isacco, C.G.; Boccellino, M.; Di Domenico, M.; Santacroce, L.; Nguyễn, .Oral Microbiota and Immune System Crosstalk .K.C.D.;Scacco, S.; Calvani, M.; Boddi, A.; et al .,A TranslationalResearch.*Biology*2020
- [41] *Frontiers in pediatrics* vol. 7 393. 27 Sep. ”Lower Airway Microbiota “.Pulvirenti, Giulio et al .,2019

- [42] Huffnagle ;:N.R ,Falkowski ;:L ,McCloskey ;:C.M ,Freeman ;:J.R ,Erb-Downward ;:R.P ,Dickson .G.B.;Curtis, J.L. *Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract*. *MBio*2017
- [43] Levy, M., Kolodziejczyk, A.A., Thaïss, C.A., and Elinav, E. (2017) *Dysbiosis and the immune system*
- [44] Vangay, P., Ward, T., Gerber, J.S., and Knights, D. (2015) *Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease*
- [45] Hooks, K.B. and O'Malley, M.A. (2017) *Dysbiosis and its discontents*
- [46] Velasquez MT, Ramezani A, Manal A and Raj DS (2016) *Trimethylamine N-Oxide: the good, the bad and the unknown*
- [47] Brüßow H (2020) *Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis*. *Microb Biotechnol* .Review .434–13, 423
- [48] Litvak Y, Byndloss MX and Bäumlér AJ (2018) *Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota*
- [49] Hancock LA, Hennessy CE, Solomon GM, Dobrinskikh E, Estrella A, Hara Net al. *Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice*. *Nat* .;Commun2018
- [50] Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE et al. *Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children*. *N Engl J Med*2016
- [51] Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis J Let al. *Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers*. *Am J Respir Crit Care* .75–Med2013;187:1067
- [52] Daping Yang, Yingying Xing, and Youcun Qian , *The impact of lung microbiota dysbiosis on inflammation* ,2019
- [53] Kim S, Covington A, Pamer EG. *The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens*. *Immunol Rev*2017
- [54] Obiakor CV, Tun HM, Bridgman SL, Arrieta MC, Kozyrskyj AL. *The association between early life antibiotic use and allergic disease in young children: recent insights and their implications*. *Expert Rev Clin Immunol*2018
- [55] Hartmann Julia E., Albrich Werner C., Dmitrijeva Marija, Kahlert Christian R., *The Effects of Corticosteroids on the Respiratory Microbiome: A Systematic Review* .2021

- [56] Janson C, Stratelis G, Miller-Larsson A, Harrison TW, Larsson K. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* (2017)
- [57] Lynch SV. Viruses and microbiome alterations. *Ann Am Thorac Soc* 2014 ;11(1):S57-60
- [58] Ranucci, G.; Buccigrossi, V.; de Freitas, M.B.; Guarino, A.; Giannattasio, A. Early-Life Intestine Microbiota and Lung Health in Children. *J. Immunol. Res.* 2017
- [59] van den Biesbroek, G.; Wyllie, A.L.; Huijskens, E.G.W.; de Steenhuijsen, P.; Wouter, A.A.; nski, K.; Bonten, M.J.; et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *2017*
- [60] Gallacher, D.J.; Kotecha, S. Respiratory Microbiome of New-Born Infants. *Front Pediatr.* 2016
- [61] van den Biesbroek, G.; Wyllie, A.L.; Huijskens, E.G.W.; de Steenhuijsen, P.; Wouter, A.A.; nski, K.; Bonten, M.J.; et al. Dysbiosis of upper respiratory tract microbiota in elderly pneumonia patients. *2017*
- [62] Bokulich, N.A.; Chung, J.; Battaglia, T.; Henderson, N.; Jay, M.; Li, H.; Lieber, A.; Wu, F.; Perez-maturation microbiome shape diet and mode birth. *Antibiotics et al.* Perez, G.I.; Chen, Y. *Sci. Transl. Med.* 2016. life early during
- [63] A.; Bernasconi, E.; Chalmers, J.D.; Huffnagle, G.B.; Manichanh, C.; Faner, R.; Sibila, O.; Agustí Molyneaux, P.L.; Paredes, R.; Pérez Brocal, V.; et al. The microbiome in respiratory medicine: Current challenges and future perspectives. *Eur. Respir. J.* 2017
- [64] Piedra, S.J.; Teach, R.J.; Freishtat, J.F.; Petrosino, N.J.; Ajami, J.M.; Mansbach, K.; Hasegawa. The relationship between nasopharyngeal CCL5 and microbiota on disease severity among infants with bronchiolitis. *2016 Allergy*
- [65] Singh, N., Vats, A., Sharma, A. et al. The development of lower respiratory tract microbiome in mice. *Microbiome* 5, 61 (2017)
- [66] J.M. Norman, et al., Kingdom-agnostic metagenomics and the importance of complete characterization of enteric microbial communities, *Gastroenterology*, 146 (2014)
- [67] J.C. Lagier, et al.. Culturing the human microbiota and culturomics, *Nat. Rev. Microbiol.* (2018)
- [68] M. Pichler, et al. A 16S rRNA gene sequencing and analysis protocol for the Illumina MiniSeq platform *MicrobiologyOpen*, 7 (2018)

- [69] H. Mori, et al. VITCOMIC2: visualization tool for the phylogenetic composition of microbial communities based on 16S rRNA gene amplicons and metagenomic shotgun sequencing *BMC Syst. Biol.*, 12 (2018)
- [70] I. Sulaiman, et al. Evaluation of the airway microbiome in nontuberculous mycobacteria *(disease Eur. Respir. J. (2018*
- [71] Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 2014;14:827
- [72] Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014;14:405
- [73] *placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med (2014) 6(237):237ra65. doi:10.1126/scitranslmed.3008599*
- [74] Bosch AATM, Levin E, van Houten MA, et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine* 2016;9:336
- [75] Integrating asthma-associated microbial communities. *characterize to transcriptomics host and microbial (BMC Med Genomics (2015*
- [76] *of microbiome The sequencing perspective. World Allergy Organ J generation next a :airways lower human the (2015*
- [77] Salter SJ, Cox MJ, Turek EM, Calus ST, Cookson WO, Moffatt MF, et al. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biol (2014*
- [78] Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:821
- [79] Dwyer, Robert P. Dickson, Bethany B. Moore, The Lung Microbiome, Immunity, and the Pathogenesis of Chronic Lung Disease, *The Journal of Immunology* June 15, 2016
- [80] Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:821
- [81] Zhang Dapeng, Li Sha, Wang Ning, Tan Hor-Yue, Zhang Zhimin, Feng Yibin, *he Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases, 2020, Frontiers in Microbiology*

- [82] Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A., Morrison, M., Hugenholtz, P., et al. (2017). Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat. Rev. Microbiol*
- [83] Marsland, B. J., Trompette, A., and Gollwitzer, E. S. (2015). The gut-lung axis in respiratory S156–disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 12(Suppl. 2), S150
- [84] Poroyko V, Meng F, Meliton A, Afonyushkin T, Ulanov A, Semenyuk E et al. Alter-ations of lung microbiota in a mouse model of LPS-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015
- [85] Yang D, Chen X, Wang J, Lou Q, Lou Y, Li L et al. Dysregulated lung commensal bacteria drive interleukin-17B production to promote pulmonary fibrosis through their outer membrane vesicles. *Immunity* 2019
- [86] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity* 2019
- [87] Hancock LA, Hennessy CE, Solomon GM, Dobrinskikh E, Estrella A, Hara N et al. Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice. *Nat Commun* 2018
- [88] Lee, N., and Kim, W. U. (2017). Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases
- [89] Wang, H., Lian, P., Niu, X., Zhao, L., Mu, X., Feng, B., et al. (2018). TLR4 deficiency reduces pulmonary resistance to *Streptococcus pneumoniae* in gut microbiota-disrupted mice
- [90] Du, X., Wei, J., Tian, D., Wu, M., Yan, C., Hu, P., et al. (2019). miR-182-5p contributes to intestinal injury in a murine model of *Staphylococcus aureus* pneumonia-induced sepsis via targeting surfactant protein D
- [91] Anderson, S.D. 2010. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 138:255-305
- [92] Anderson, S.D. 2010. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 138:255-305
- [93] Kariyawasam, H.H., M. Aizen, J. Barkans, D.S. Robinson, and A.B. Kay. 2007. Remodeling and airway hyperresponsiveness but not cellular inflammation persist after allergen challenge in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 175:896-904
- [94] Dendritic Cells and Their Role in Allergy: Uptake, Proteolytic Processing “Humeniuk, Piotr et al *International journal of molecular sciences* vol. 18,7 1491. 11 ”.and Presentation of Allergens *Jul. 2017, doi:10.3390/ijms18071491*

- [95] H. Vroman, R.W. Hendriks, M. Kool, *Dendritic cell subsets in asthma: impaired tolerance or exaggerated inflammation?* *Front. Immunol.* 8 (2017) 941
- [96] *Rev COPD. Annu and asthma in cells TH17* .2010 .Kolls .J.K and ,Crowe .C.R ,J.F ,Alcorn ..*Physiol*72:495-516
- [97] M. Ro, A.J. Lee, J.H. Kim, *5-/12-Lipoxygenase-linked cascade contributes to the IL-33-induced synthesis of IL-13 in mast cells, thus promoting asthma development*, *Allergy* 73 (2) (2018) ..360–350
- [98] K. Nakagome, M. Nagata, *Involvement and possible role of eosinophils in asthma exacerbation*, *Front. Immunol.* 9 (2018) 2220
- [99] Y. Suzuki, K. Wakahara, T. Nishio, S. Ito, Y. Hasegawa, *Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma*, *Allergy* 72 (10) (2017) 1532
- [100] Lavinskiene, S., Bajoriuniene, I., Malakauskas, K., Jeroch, J., Sakalauskas, R., 2014. *Sputum neutrophil count after bronchial allergen challenge is related to peripheral blood neutrophil chemotaxis in asthma patients*. *Inflamm. Res.* 63 (11), 951
- [101] *inflammasome-mediated, IL-1beta- NLRP3 for AT, et al. Role of IL-1beta in severe, steroid-resistant asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; .297 – 196:283
- [102] F. Roan, K. Obata-Ninomiya, S.F. Ziegler, *Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm*, *J. Clin. Invest.* 129 (4) (2019) 1441
- [103] Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. *Roles of periostin in respiratory disorders*. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 949
- [104] Green CE, Turner AM. *The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Respiratory Research.* 2017;18(1):20
- [105] Da la Fuente M, MacDonald TT, Hermoso MA. *The IL-33/ST2 axis: role in health and disease*. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26: 615
- [106] Weitoft M, Andersson C, Andersson-Sjöland A, et al. *Controlled and uncontrolled asthma display distinct alveolar tissue matrix compositions*. *Respir Res* 2014; 15: 67
- [107] B.K. Rubin, K.N. Priftis, H.J. Schmidt, M.O. Henke, *Secretory hyperresponsiveness and pulmonary mucus hypersecretion*, *Chest* 146 (2014) 496
- [108] *Injury lung hyperoxia-induced increased IL-13 synthesis in IL-13 receptor 2 null mice is mediated via angiotensin II*. *Journal of American Chemical Society* 2012; 134: 676–684 and *Cell Respiratory*

- [109] Robinson MB, Deshpande DA, Chou J, Cui W, Smith S, Langefeld C, et al. IL-6 trans-signaling increases expression of airways disease genes in airway smooth muscle. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2015;309(2):L129-L137.
- [110] Larner-Svensson HM, Williams AE, Tsitsiou E, Perry MM, Jiang X, Chung KF, et al. IL-6-induced miRNA-146a expression in primary human airway smooth muscle. *Respiratory Research*. 2010;11(1):146a.
- [111] Bara, I., A. Ozier, J.M. Tunon de Lara, R. Marthan, and P. Berger. 2010. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodeling in asthma. *Eur Respir J* 36:1-11; in press
- [112] Ivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H (2018) Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell* 174:1054-1066.
- [113] Li Y, Chen S, Chi Y, Yang Y, Chen X, Wang H, Lv Z, Wang J, Yuan L, Huang P, Huang K, Corrigan CJ, Wang W, Ying S (2019) Kinetics of the accumulation of group 2 innate lymphoid cells in IL-33-induced and IL-25-induced murine models of asthma: a potential role.
- [114] Ivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, Koyasu S, Locksley RM, McKenzie ANJ, Mebius RE, Powrie F, Spits H (2018) Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell* 174:1054-1066.
- [115] Martinez-Gonzalez I, Matha L, Steer CA, Ghaedi M, Poon GF, Takei F. Allergen-Exposed Group 2 Innate Lymphoid Cells Acquire Memory-like Properties and Enhance Allergic Lung Inflammation. *Immunity* 2016;45 (1):198
- [116] Pearson C, Thornton EE, McKenzie B, Schaupp AL, Huskens N, Griseri T, West N, Tung S, Seddon BP, Uhlig HH, Powrie F (2016) ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. *eLife* 5:e10066
- [117] Kaplan MH. Th9 cells in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19:1
- [118] Pezoldt J, Yang J, Zou M, Huehn J. Microbiome and gut immunity: T cells. *Gut Microbiome Heal Dis*. 2018:119
- [119] Jia L, Wang Y, Li J, et al. Detection of IL-9-producing T cells in the PBMCs of allergic asthmatic patients. *BMC Immunol*. 2017;18:1
- [120] Jones CP, Gregory LG, Causton B, Campbell GA, Lloyd CM. Activin A and TGF- β -mediated pulmonary allergic pathology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1000-cell
- [121] Staudt V, Bothur E, Klein M, Lingnau K, Reuter S, Grebe N, et al. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity* 2010;33(2):192-202

- [122] Sedigheh Bahrami Mahneh, Masoud Movahedi, Mohammad Ali Bahar, IL9 Single Nucleotide Polymorphism and Serum Levels of Interleukin 9 in Children with Asthma , Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology 2016
- [123] Xu C, Wu X, Lu M et al Protein tyrosine phosphatase 11 acts through RhoA/ROCK to regulate ..11720–eosinophil accumulation in the allergic airway. FASEB J 2019; 33: 11706
- [124] IL17 antibody treatment alone -Dos Santos TM, Righetti RF, Camargo LDN et al Effect of anti kinase inhibitor in a murine model of asthma. Front Physiol 2018; -and in combination with rho ..9: 1183
- [125] Santiago L, Daniels G, Wang D, Deng FM, Lee P. Wnt signaling pathway protein LEF1 in cancer, –as a biomarker for prognosis and a target for treatment. Am J Cancer Res 2017; 7: 1389 ..1406
- [126] F. Dilasser, M. Klein, A. Magnan, G. Loirand, V. Sauzeau, Essential role of smooth muscle Rac1 in airway hyperresponsiveness and airway remodelling associated to severe asthma, Revue ..Française d'Allergologie, Volume 58, Issue 3, 2018
- [127] Silva MJ, de Santana MBR, Tosta BR, et al. Variants in the IL17 pathway genes are associated with atopic asthma and atopy makers in a South American population. Allergy Asthma Clin ..Immunol 2019
- [128] Hynes GM, Hinks TSC. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? ERJ Open Res ..,2020
- [129] release ouzaki H, Tojima I, Kita H, Shimizu T. Transcription of interleukin-25 and extracellular in airway epithelial cells. Am J Respir Cell proteases allergen by regulated is protein the of ..Mol Biol. 2013;49(5):741-750
- [130] illis CR, Siegel L, Leith A, et al. IL-17RA Signaling in Airway Inflammation and Bronchial ..Hyperreactivity in Allergic Asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015;53(6):810-821
- [131] atson B, Gauvreau GM. Thymic stromal lymphopoietin: a central regulator of allergic asthma. ..Expert Opin Ther Targets. 2014;18(7):771-785
- [132] Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of “ .Kuruville, Merin E et al ..immunology vol. 56,2 (2019): 219-233 & Clinical reviews in allergy ”.Disease
- [133] Michael Wechsler, MD MMSc Director, NJH Cohen Family Asthma Institute .Asthma 2020 and ..Beyond: Endotypes, Phenotypes and Choosing the Right Treatment
- [134] Trevor JL, Deshane JS. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. Allergy. ..27–2014;69(7):817

- [135] Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568
- [136] Gareth Hynes, Ian D Pavord, Targeted biologic therapy for asthma, *British Medical Bulletin*, Volume 133, Issue 1, March 2020
- [137] Chung KF., Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol.* 2017(A) Apr;139(4):1071-1081
- [138] Ege MJ (2017) The hygiene hypothesis in the age of the microbiome. *Ann Am Thorac Soc* 5:348-353
- [139] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS (2016) How colonization by microbiota in early life shapes the immune system
- [140] Sokolowska M, Frei R, Lunjani N, Akdis CA, O'Mahony L (2018) Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract* 4:1
- [141] Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW (2017) The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street
- [142] Weiss ST, Litonjua AA (2015) Vitamin D, the gut microbiome, and the hygiene hypothesis. How does asthma begin? *Am J Respir Crit Care Med*
- [143] Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T, Investigators CS, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB (2015) Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*
- [144] Kollmann TR, Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study, I, Mohn WW, Finlay BB, Turvey SE (2016) Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-month stool microbiome are associated with preschool age asthma
- [145] Chiu CY, Cheng ML, Chiang MH, Kuo YL, Tsai MH, Chiu CC, Lin G (2019) Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma
- [146] Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F. et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 42, 75 (2020)
- [147] van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers M, Thijs C (2011) Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and

- [148] Britton HM, Lefebvre DL, Subbarao P, Mandhane P, Becker A, McNagny KM, Sears MR, Kollmann T, Investigators CS, Mohn WW, Turvey SE, Finlay BB (2015) Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 7:307ra15
- [149] Becker A, Sears MR, Kollmann TR, Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study, I, Mohn WW, Finlay BB, Turvey SE (2016) Shifts in *Lachnospira* and *Clostridium* sp. in the 3-.) month stool microbiome are associated with preschool age asthma. *Clin Sci*
- [150] Chiu CY, Cheng ML, Chiang MH, Kuo YL, Tsai MH, Chiu CC, Lin G (2019) Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr .697–Allergy Immunol* 30:689
- [151] Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, Panzer AR, Mar JS, Cabana MD, Lynch SV (2018) Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is .temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 9:707
- [152] Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, Remot A, Thomas M (2018) Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in .asthma. *Front Physiol* 9:1168
- [153] Lal CV, Travers C, Aghai ZH, Eipers P, Jilling T, Halloran B, Carlo WA, Keeley J, Rezonzew G, Kumar R, Morrow C, Bhandari V, Ambalavanan N (2016) The airway microbiome at birth. *Sci .Rep* 6:31023
- [154] Johnston SL, Gern JE, Sly PD, Holt PG, Holt KE, Inouye M (2015) The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. .715–*Cell Host Microbe* 17:704
- [155] Puzzovio PG, Redegeld FA, van Esch B, Stellato C (2019) Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI taskforce on .448–*Immunopharmacology position paper. Allergy* 74:432
- [156] Groves HT, Cuthbertson L, James P, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS (2018) Respiratory .disease following viral lung infection alters the murine gut microbiota. *Front Immunol* 9:182
- [157] Pulvirenti G, Parisi GF, Giallongo A, Papale M, Manti S, Savasta S, Licari A, Marseglia GL, .Leonardi S (2019) Lower airway microbiota. *Front Pediatr* 7:393
- [158] Gern, JE, Jackson, DJ, Lynch, SV, National Institute of, A, Infectious Diseases-sponsored Inner-City Asthma, C (2019) Distinct nasal airway bacterial microbiotas differentially relate to .exacerbation in pediatric patients with asthma. *J Allergy Clin Immun*

- [159] Lemanske RF Jr, Johnston SL, Gern JE, Sly PD, Holt PG, Holt KE, Inouye M (2018) Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy .e5:(52–in childhood respiratory disease. *Cell Host Microbe* 24(341
- [160] Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO (2010) Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 5:e8578
- [161] Sutherland ER, Hall CF, Good JT Jr, Gelfand EW, Martin RJ, Leung DY (2013) The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* .1201–188:1193
- [162] Peters SP, Wasserman SI, Wechsler ME, Boushey HA, Lynch SV, National Heart L, Kraft M Blood Institute's Asthma Clinical Research, N (2011) Airway microbiota and bronchial .hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin*
- [163] Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, Brasholt M, Heltberg A, Vissing NH, Thorsen SV, Stage M, Pipper CB (2007) Childhood asthma after .1495–bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 357:1487
- [164] Depner M, Ege MJ, Cox MJ, Dwyer S, Walker AW, Birzele LT, Genuneit J, Horak E, Braun-Fahrlander C, Danielewicz H, Maier RM, Moffatt MF, Cookson WO, Heederik D, von Mutius E, Legatzki A (2017) Bacterial microbiota of the upper respiratory tract and childho
- [165] Elenius, V., Palomares, O., Waris, M., Turunen, R., Puhakka, T., Ruckert, B., et al. (2017). The relationship of serum vitamins A, D, E and LL-37 levels with allergic status, tonsillar virus .detection and immune response. *PLoS One* 12:e0172350
- [166] Chiu L., Bazin T., Truchetet M.-E., Schaefferbeke T., Delhaes L., Pradeu T. (2017). Protective .microbiota: from localized to long-reaching co-immunity. *Front. Immunol.* 8:1678
- [167] McAleer J. P., Kolls J. K. (2018). Contributions of the intestinal microbiome in lung immunity. .*ejournal.201646721/10.1002 .49–Eur. J. Immunol.* 48, 39
- [168] .Anand S., Mande S. S. (2018). Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front. Microbiol*
- [169] Cait A., Hughes M. R., Antignano F., Cait J., Dimitriu P. A., Maas K. R., et al. . (2018). Microbiome-driven allergic lung inflammation is ameliorated by short-chain fatty acids. .*Mucosal. Immunol*
- [170] Xiros C., Shahab R. L., Studer M. H.-P. (2019). A cellulolytic fungal biofilm enhances the consolidated bioconversion of cellulose to short chain fatty acids by the rumen microbiome. .*Appl. Microbiol. Biotechnol*

- [171] Skalski J. H., Limon J. J., Sharma P., Gargus M. D., Nguyen C., Tang J., et al. . (2018). Expansion of commensal fungus *Wallemia mellicola* in the gastrointestinal microbiota enhances the severity of allergic airway disease in mice. *PLoS Pathog*
- [172] Carr TF, Alkatib R, Kraft M (2019) Microbiome in mechanisms of asthma. *Clin Chest Med* .96–40:87
- [173] .30–Huang YJ, Boushey HA (2015) The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 135:25
- [174] Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Baraket M, Marks GB, Gibson PG, Simpson JL, Rogers GB (2018) Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with d
- [175] Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, Remot A, Thomas M (2018) Paradigms of lung microbiota functions in health and disease, particularly, in asthma. *Front Physiol* 9:1168
- [176] Lazarus SC, Lugogo N, Moore WC, Peters SP, Que L, Smith LJ, Sorkness CA, Wechsler ME, Wenzel SE, Boushey HA, Huang YJ, National Heart L, Blood Institute's, A (2017) Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsi
- [177] Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, Panzer AR, Mar JS, Cabana MD, Lynch SV (2018) Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Nat Commun* 9:707
- [178] Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F. et al. Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Semin Immunopathol* 42, 75
- [179] Barcik W, Wawrzyniak M, Akdis CA, O'Mahony L. Immune regulation by histamine and histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:108
- [180] Hogarth DK, Oldham J, Castillo J, et al. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2016
- [181] Nariya S, Bhakta N, Beigelman A, Castro M, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2017
- [182] J., Naureckas E.T., Gilbert J.A., White S.R. Corticosteroid therapy and airflow obstruction influence the bronchial microbiome, which is distinct from that of bronchoalveolar lavage in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016
- [183] Durack J., Lynch S.V., Nariya S., Bhakta N.R., Beigelman A., Castro M., Dyer A.M., Israel E., Kraft M., Martin R. 2017 J

- [184] Goleva E, Jackson LP, Harris JK, et al. The effects of airway microbiome on corticosteroid responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013
- [185] Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011
- [186] Milena Sokolowska^{1,2}, Remo Frei^{1,2}, Nonhlanhla Lunjani^{1,2,3}, Cezmi A. Akdis^{1,2} and Liam Sokolowska et al. *Asthma Research and Practice* (2018) 4:1, Mahony O
- [187] Du X, Wang L, Wu S, Yuan L, Tang S, Xiang Y, Qu X, Liu H, Qin X, Liu C (2019) Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of 260 randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc* 40:250
- [188] Dargahi N, Johnson J, Donkor O, Vasiljevic T, Apostolopoulos V (2019) Immunomodulatory effects of probiotics: can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas* 38–119:25
- [189] Sharma G, Im SH (2018) Probiotics as a potential immunomodulating pharmabiotics in allergic diseases: current status and future prospects. *Allergy Asthma Immunol Res* 10:575
- [190] Wu CT, Chen PJ, Lee YT, Ko JL, Lue KH (2016) Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model. *J Microbiol Immunol Infect* 49:625
- [191] Nunes CF, Nogueira JS, Vianna PHO, Ciambarella BT, Rodrigues PM, Miranda KR, Lobo LA, Domingues R, Busch M, Atella GC, Vale AM, Bellio M, Nobrega A, Canto FB, Fucs R (2018)
- [192] Cabana MD, McKean M, Caughey AB, Fong L, Lynch S, Wong A, Leong R, Boushey HA, Hilton JF (2017) Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 140:e20163000
- [193] Huang CF, Chie WC, Wang JJ (2018) Efficacy of *Lactobacillus* administration in school-age children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients* 10:E1678
- [194] Wang HT, Anvari S, Anagnostou K (2019) The role of probiotics in preventing allergic disease. *Children (Basel)* 6:E24
- [195] Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, Makrinoti H, Nikonova A, Shilovskiy IP, Schwarze J, Johnston SL, Khaitov MR, Asthma, EA-ii, Asthma Exacerbations Task, F (2018)
- [196] Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, Feleszko W, Skevaki C, Jartti T, Makrinoti H, Nikonova A, Shilovskiy IP, Schwarze J, Johnston SL, Khaitov MR, Asthma, EA-ii, Asthma Exacerbations Task, F (2018) The potential of anti-infectives and immunomodulators as th

- [197] Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017;72:13
- [198] Durack J, Lynch SV, Nariya S, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):63
- [199] Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002997
- [200] Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017
- [201] Choo JM, Abell GCJ, Thomson R, et al. Impact of long-term erythromycin therapy on the oropharyngeal microbiome and resistance gene reservoir in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *mSphere*. 2018;3(2):e00103
- [202] Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(3):270-275
- [203] Stein, K.; Brand, S.; Jenckel, A.; Sigmund, A.; Chen, Z.J.; Kirschning, C.J.; Kauth, M.; Heine, H. Endosomal recognition of *Lactococcus lactis* G121 and its RNA by dendritic cells is key to its allergy-protective effects. *J Allergy Clin Immunol*. 2017
- [204] Pellaton, C.; Nutten, S.; Thierry, A.C.; Boudousquie, C.; Barbier, N.; Blanchard, C.; Corthesy, B.; Mercenier, A.; Spertini, F. Intragastric and Intranasal Administration of *Lactobacillus paracasei* Modulates Allergic Airway Inflammation in Mice. In 2012t
- [205] ,Larsen ;.K.S ,Hougaard ;.J.S ,Hansen ;.H.C ,Mirsepasi-Lauridsen ;.K ,Vrankx ;.K.K ,Barfod Krogfelt, K.A. The Murine Lung Microbiome Changes During Lung ;.S.T.;Ouwenhand, A.C ..Inflammation and Intranasal Vancomycin Treatment. *Open Microbio* 2015
- [206] Tan H.T., Hagner S., Ruchti F., Radzikowska U., Tan G., Altunbulakli C., Eljaszewicz A., Moniuszko M., Akdis M., Akdis C.A. Tight junction, mucin, and inflammasome-related molecules are differentially expressed in eosinophilic, mixed, and neutrophilic 2019



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 أبوقراط

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 مرضي 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.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 354

سنة: 2021

الجراثيم البشرية والربو

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرف:

السيدة نجلاء طائع

المزادة في 21 أكتوبر 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الربو، المناعة، الجراثيم، محور الأمعاء والرئة، الديسبيوز

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عز الدين ابراهيمي

أستاذ في علم البيولوجيا الجزيئية / التكنولوجيا الحيوية

مشرف

السيدة نعيمة الحفيضي

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيد أمين الحساني

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيد جمال الدين بورقادي

أستاذة في علم أمراض الرئة