



**Université Constantine 1 Frères Mentouri**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**جامعة قسنطينة 1 الإخوة مtentouri**  
**كلية علوم الطبيعة والحياة**

**Département : Biochimie et biologie moléculaire et cellulaire : قسم**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques / Biotechnologies / Écologie et Environnement**

**Spécialité : Biochimie**

**N° d'ordre :**

**N° de série :**

**Intitulé :**

---

## **Caractérisation du microbiote pulmonaire dans l'asthme**

---

**Présenté par :** REZAIGUIA Assala

**Le :** /06/2025

NOUAR Isra

**Jury d'évaluation :**

**Présidente :** Dr. BENNAMOUN. L (MCA- U. Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrante :** Dr. DAHMANI Dahbia Ines (MCA- U. Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrante :** Pr. LAALAMI Fatma Zohra (MCA- CHU Beni Messous Alger).

**Examinatrice :** Dr. HACHEMI. M (MCB- U. Constantine 3 Salah Boubnider).

**Année universitaire  
2024 - 2025**

# **Remerciements et Dédicaces**

## **Remerciements**

**N**ous éprouvons une grande joie et une profonde fierté de voir notre travail couronné de succès et empreint de sérénité. Nous exprimons notre gratitude envers Dieu Tout-Puissant, qui nous a accordé le courage, l'abnégation, la persévérance et la force nécessaire pour mener à bien cette entreprise.

**Un grand merci à nos encadrantes : Le Pr. Laalami et Dr. Dahmani :**

Merci infiniment de nous avoir enseigné la diligence et l'indépendance tout au long de ce mémoire. Merci, Mesdames, de nous avoir soutenus, de nous avoir enseigné le sens des responsabilités et de nous avoir transmis les connaissances de base sur l'asthme. Je vous remercie également pour vos conseils et votre accompagnement qui nous ont permis de mener à bien cette recherche.

**Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Présidente du jury : Dr BENNAMOUN. L** : pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider cette soutenance. Son regard critique et bienveillant a grandement enrichi ce travail.

**Je remercie également Madame : Dr HACHEMI .M** : examinatrice de ce mémoire, pour l'attention portée à mon travail, ses remarques constructives et ses suggestions précieuses, qui ont contribué à en améliorer la qualité.

## Dédicaces

À l'issue de cette thèse, je souhaite la dédier à mes proches, qui m'ont accompagné tant dans les moments de joie que dans ceux de fatigue, et qui ont toujours été présents à mes côtés.

**Ma chère mère :** aucun mot ne saurait traduire l'amour immense que je te porte. Tes larmes ont coulé avant les miennes, et ta tendresse dépasse tout ce que le monde peut offrir. Tu as été mon pilier, ma force et mon espérance à chaque étape de ma vie. Je m'efforcerai toujours de te rendre fière et de te combler de joie. Que Dieu te protège et veille sur toi. Tu restes à jamais au cœur de mes pensées. Ma chère maman.

**Mon cher père :** quels que soient mes efforts, je ne pourrai jamais te rendre ne serait-ce qu'une infime part de tout ce que tu as fait pour moi. Tu as toujours été un pilier dans ma vie, un exemple de persévérance et de réussite. En toi, j'ai puisé force et espoir. Tu es ma fierté et mon inspiration. Que Dieu te protège et t'accorde une longue vie.

**Mes chers frères :** que Dieu veille sur vous et fasse grandir entre nous l'amour et l'entraide, aujourd'hui et pour toujours.

**Ma précieuse amie Nada Benchabane :** je n'oublierai jamais ton soutien ni ton aide précieuse. Tu resteras à jamais gravée dans ma mémoire. Dieu ne m'a pas donné de sœur, mais Il m'a offert en toi une amie qui vaut bien plus que toutes les autres.

**Ma chère cousine malak :** Ma chère, que Dieu perpétue notre amour. Je te souhaite succès et prospérité à chaque étape de ta vie.

**Ma chère Assala rezaiguia :** merci du fond du cœur pour ton soutien. Je te souhaite un avenir rempli de succès et que Dieu te protège et guide chacun de tes pas.

***ISRA***

## Dédicaces

**À ma chère maman Hayette sihem :** Pour ton amour inconditionnel, ta patience infinie et ton courage silencieux. Tu es la force tranquille qui m'a permis de me construire, de persévéérer et d'avancer, même lorsque le chemin semblait incertain. Chaque page de ce travail porte la trace de tes sacrifices, de tes encouragements, et de cette foi inébranlable que tu as toujours eue en moi. Merci d'avoir été mon phare dans les moments sombres.

**À la mémoire de mon père Halim :** Ton absence est une présence constante. Ta sagesse, ton intégrité et ton exemple me guident encore aujourd'hui. Ce travail est aussi le fruit des valeurs que tu m'as transmises, de ton exigence silencieuse et de ton amour pudique. Je t'imagine fier, et cela m'aide à continuer. Que cette réussite soit un hommage à ta mémoire.

**À mon frère et aussi mon 2eme père Chawki :** Merci d'avoir été un soutien solide, une oreille attentive et une présence rassurante. Tes conseils, parfois simples, parfois profonds, m'ont souvent permis de retrouver l'équilibre et la clarté. Ta confiance en moi m'a donné la force de croire davantage en mes capacités.

**À ma sœur chouchou :** Merci pour ta douceur, ton humour et ta lumière. Tu as su, avec délicatesse, apaiser mes angoisses et égayer mes journées les plus lourdes. Ta présence m'est précieuse et m'a souvent rappelé l'importance de garder le cœur léger, même dans les périodes exigeantes.

**À ma chère binôme Isra :** Cette aventure aurait été bien différente sans toi. Ta rigueur, ta persévérance, ton écoute et ta bienveillance ont été une force au quotidien. Nous avons partagé les doutes, les nuits blanches, les victoires et les remises en question, et à travers tout cela, une belle complicité est née. Merci d'avoir été non seulement une collègue de travail, mais une véritable partenaire de route.

*Assala*

## Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

Introduction ..... 1

### \*\*\*\*\*Chapitre 1 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE\*\*\*\*\*

#### La Partie 1 : L'asthme

I. Définition : .....	5
II. Les types d'asthme :.....	5
II.1. L'asthme atopique ou extrinsèque :.....	5
II.2. L'asthme intrinsèque :.....	6
III. Physiopathologie de l'asthme : .....	6
III.1. Mécanismes biologiques et immunologiques de l'asthme : .....	6
III.1.1. Activation immunitaire et inflammation bronchique :.....	6
III.1.2. Rôle des mastocytes et médiateurs inflammatoires :.....	7
III.1.3. Dysrégulation des lymphocytes T et autres sous-populations cellulaires :.....	8
III.2. Hyperréactivité bronchique et obstruction :.....	8
III.3. Remodelage bronchique : .....	9
IV. Les facteurs de risque .....	10
IV.1. Facteurs environnementaux : .....	10
IV.1..1. Allergènes intérieurs : .....	10
IV.1..2. Allergènes extérieurs:.....	10
IV.1..3. Les facteurs irritants :.....	12
V.1..4. Mode de vie : .....	12
IV.2. Prédisposition génétique :.....	13
IV.3. Sexe et l'âge :.....	14
V.4. L'Origine ethnique : .....	14
*****Deuxième partie: microbiote pulmonaire*****	
I. Microbiote humain : .....	17

<b>I.1. Définition du microbiote :.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2. Fonctions physiologiques générales du microbiote : .....</b>	<b>17</b>
<b>I.3. Le microbiote pulmonaire :.....</b>	<b>18</b>
<b>I.3.1. Définition du microbiote pulmonaire : .....</b>	<b>18</b>
<b>I.4.1. Microbiote pulmonaire normale : .....</b>	<b>19</b>
<b>I.4.2. Diversité et dynamique du microbiote pulmonaire : .....</b>	<b>20</b>
<b>I.4.3. Différences entre le microbiote intestinal, buccal et pulmonaire : .....</b>	<b>21</b>
<b>I.3.3.1. Microbiote intestinal :.....</b>	<b>21</b>
<b>I.3.3.2. Microbiote buccal :.....</b>	<b>22</b>
<b>I.3.3.3. Microbiote pulmonaire :.....</b>	<b>22</b>
<b>I.4.4. Interactions et axes de communication :.....</b>	<b>23</b>
<b>I.4.5. Facteurs influençant la composition du microbiote :.....</b>	<b>25</b>
<b>I.3.5.1. Facteurs prénataux :.....</b>	<b>25</b>
<b>I.3.5.2. Facteurs périnataux :.....</b>	<b>26</b>
<b>I.3.5.3. Facteurs postnataux : .....</b>	<b>26</b>
<b>I.3.5.4. Implications fonctionnelles :.....</b>	<b>27</b>
<b>II. Microbiote pulmonaire et santé respiratoire : .....</b>	<b>27</b>
<b>II.1. Homéostasie et développement immunitaire : .....</b>	<b>27</b>
<b>II.4.1. La prévention des infections et l'inflammation :.....</b>	<b>28</b>
<b>II.4.2. Rôle immunitaire du microbiote pulmonaire :.....</b>	<b>29</b>
<b>II.4.3. Interaction avec le système immunitaire local :.....</b>	<b>29</b>
<b>III. Dysbiose pulmonaire :.....</b>	<b>30</b>
<b>III.1. Définition : .....</b>	<b>30</b>
<b>III.2. Causes :.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4.1. Facteurs environnementaux :.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4.2. Facteurs périnataux et développementaux :.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4.3. Traitements médicaux :.....</b>	<b>31</b>
<b>III.4.4. Interactions microbiote intestinal-pulmonaire :.....</b>	<b>32</b>
<b>III.4.5. Maladies respiratoires chroniques :.....</b>	<b>32</b>
<b>III.3. Dysbiose du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques : .....</b>	<b>32</b>
<b>III.3.1. Altération du microbiote chez les patients asthmatiques : .....</b>	<b>33</b>
<b>III.3.2. Réduction de la diversité bactérienne : .....</b>	<b>33</b>

<b>III.3.3. Augmentation de certaines bactéries pro-inflammatoires : .....</b>	<b>33</b>
<b>III.3.4. Diminution des bactéries commensales protectrices : .....</b>	<b>33</b>
<b>III.4. Lien entre dysbiose et sévérité de l'asthme : .....</b>	<b>34</b>
<b>III.4.2. Rôle des infections pulmonaires dans la progression de l'asthme : .....</b>	<b>34</b>
<b>III.5. Impact des traitements de l'asthme sur le microbiote pulmonaire : .....</b>	<b>34</b>
<b>III.5.1. Effets des corticostéroïdes inhalés :.....</b>	<b>34</b>
<b>III.5.2. Conséquences des antibiothérapies répétées :.....</b>	<b>34</b>
<b>III.5.3. Rôle des bronchodilatateurs :.....</b>	<b>34</b>
<b>IV. Influence du microbiote sur la physiopathologie de l'asthme :.....</b>	<b>34</b>
<b>IV.1. Lien entre microbiote et inflammation pulmonaire :.....</b>	<b>35</b>
<b>IV.1.1. Rôle des endotoxines bactériennes :.....</b>	<b>35</b>
<b>IV.1.2. Activation des récepteurs immunitaires :.....</b>	<b>35</b>
<b>IV.2. Microbiote et hyperréactivité bronchique :.....</b>	<b>36</b>
<b>IV.2.1. Impact des bactéries sur la production de mucus :.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.2.2. Effet sur le remodelage bronchique :.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.3. Interaction entre microbiote pulmonaire et microbiote intestinal :.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.3.1. Axe intestin-poumon et son influence sur l'asthme :.....</b>	<b>37</b>
<b>IV.3.2. Effet des modifications du microbiote intestinal sur l'inflammation pulmonaire : .....</b>	<b>38</b>
<b>V. Méthodes d'étude du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques : .....</b>	<b>39</b>
<b>V.1. Techniques de prélèvement pour l'étude du microbiote pulmonaire : .....</b>	<b>39</b>
<b>V.2. Techniques non invasives : .....</b>	<b>40</b>
<b>V.3. Techniques invasives : .....</b>	<b>40</b>
<b>V.4. Méthodes d'analyse du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques : .....</b>	<b>42</b>
<b>V.4.1. Culture microbiologique classique :.....</b>	<b>42</b>
<b>V.4.2. Séquençage ciblé du gène 16S rRNA : .....</b>	<b>43</b>
<b>V.4.3. Métagénomique et métatranscriptomique :.....</b>	<b>43</b>
<b>V.4.4. Analyse bioinformatique et intégration écosystémique :.....</b>	<b>43</b>
<b>V.4.5. Contraintes méthodologiques et importance du prélèvement : .....</b>	<b>44</b>
<b>VI. Perspectives thérapeutiques : .....</b>	<b>44</b>
<b>VI.1. Probiotiques et prébiotiques : .....</b>	<b>44</b>
<b>VI.1.1. Etudes sur l'effet des probiotiques sur l'inflammation pulmonaire :45</b>	<b>45</b>
<b>VI.1.2. Potentiel des prébiotiques pour restaurer un microbiote protecteur :45</b>	<b>45</b>

<b>VI.2. Transplantation de microbiote pulmonaire :.....</b>	<b>46</b>
<b>VI.3. Impact de l'alimentation et du mode de vie :.....</b>	<b>46</b>
<b>VI.3.1. Influence du régime alimentaire sur le microbiote et l'inflammation : .....</b>	<b>46</b>
<b>VI.3.2. Exposition aux polluants et microbiote pulmonaire :.....</b>	<b>47</b>
<b>VII. Études récentes sur l'asthme et le microbiote : .....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusion et perspectives :.....</b>	<b>49</b>
<b>Références bibliographiques : .....</b>	<b>52</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Image résumant les cellules immunitaires impliquées dans la physiopathologie de L'asthme .....	<b>7</b>
<b>Figure 2 :</b> La figure montre le remodelage des bronches. ....	<b>9</b>
<b>Figure 3:</b> Phylums bactériens dominants dans un poumon sain et variation de la densité bactérienne le long des voies respiratoires .....	<b>20</b>
<b>Figure 4:</b> Diaphonie microbiome-hôte dans les voies respiratoires locales et entre les poumons et les organes distaux.....	<b>25</b>
<b>Figure 5:</b> La figure illustre le rôle des récepteurs TLR dans l'inflammation pulmonaire..	<b>36</b>
<b>Figure 6:</b> La figure montre l'effet des microbiote intestinal sur l'inflammation pulmonaire .....	<b>38</b>
<b>Figure 7:</b> Les mécanismes d'action ainsi que les effets potentiels des probiotiques, seuls ou associés à des prébiotiques, dans le contexte de l'asthme .....	<b>45</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 : études récentes sur le microbiote pulmonaires chez les patients asthmatiques</b>	.....	<b>48</b>
---	-------	-----------

## **LISTE DES ABRÉVIATION**

AM	Macrophages alvéolaires
APC	Cellules présentatrices d'antigènes
ARN16S	Acide ribonucléique 16S
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AGCC	Acides gras à chaîne courte
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BALF	Bronchoalveolare lavage fluid
CSI	Corticoïdes inhalés
CLR	Récepteurs de lectine de type C
COX-2	Cyclooxygénase-2
CDC	Cellules dendritiques conventionnelles
CD4+	Cluster of Differentiation 4
COV	Composés organiques volatils
DC	Cellules dendritiques
DAMP	Molecular damage-associated molecular patterns
FK	Fibrose kystique
FPI	Fibrose pulmonaire idiopathique
GINA	Global Initiative for Asthma
GLA	Gut-lung axis
IgE	D'immunoglobuline E
IL13	L'interleukine 13
ILC	Cellules lymphoïdes innées
IL25	L'interleukine 25
IL33	L'interleukine 33
IL10	L'interleukine 10

IL1	L'interleukine 1
LAB	Lavage broncho-alvéolaire
MIR	micro-ARN
MRC	Maladies respiratoires chroniques
NGS	Next generation sequencing
NOD	Nucleotide oligomerization domain receptors
NLR	NOD-like receptor
NOS	Nitric oxide synthases
NO <sub>x</sub>	Oxyde d'azote
PGE2	Prostaglandine E2
PAMP	Pathogen-associated molecular patterns
PRR	Pattern recognition receptor
PAR	Récepteurs activés par les protéases
PCR	Polymerase Chain Reaction
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SO <sub>2</sub>	Dioxyde de soufre
Th2	Type 2 t-Helper lymphocytes
Th17	Type 17 t-Helper lymphocytes
Treg	Lymphocytes T régulateurs
TGF-B	Transforming Growth Factor-beta
TLR	Récepteurs Toll-like
TNF-a	Tumor Necrosis Factor-alfa
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
UFC	Unités formant colonies
VAS	Voies aériennes supérieures

## Résumé :

Le microbiote humain, un écosystème complexe composé de bactéries, virus, champignons et autres microorganismes, joue un rôle fondamental dans la santé et la maladie. Longtemps considéré comme stérile, le microbiote pulmonaire s'avère être une composante essentielle de cet écosystème, influençant l'immunité et l'homéostasie des voies respiratoires. Ce mémoire explore les interactions entre le microbiote pulmonaire et l'asthme, une maladie inflammatoire chronique touchant des millions de personnes dans le monde.

Les avancées en métagénomique ont permis d'identifier des dysbioses microbiennes spécifiques aux patients asthmatiques, marquées par une diminution de la diversité bactérienne et une augmentation de pathogènes opportunistes. Ces altérations semblent moduler la sévérité de l'asthme, affectant les réponses immunitaires et les traitements. De plus, l'axe intestin-poumon met en lumière l'interconnexion des microbiotes à travers des mécanismes immunologiques et métaboliques complexes.

Ce travail présente également les perspectives thérapeutiques prometteuses liées à la modulation du microbiote, telles que l'utilisation de probiotiques, prébiotiques et autres stratégies ciblées, pour restaurer un équilibre microbien favorable. Ces approches pourraient compléter les traitements conventionnels et offrir des solutions personnalisées adaptées aux phénotypes variés de l'asthme.

Les résultats soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire combinant biologie moléculaire, bioinformatique et médecine translationnelle pour mieux comprendre et exploiter le rôle du microbiote pulmonaire dans les maladies respiratoires chroniques.

**Mots clés :** L'asthme ; Microbiote humain ; Métagénomique ; Dysbiose ; Probiotique ; Prébiotique.

## **Summary:**

The human microbiota, a complex ecosystem made up of bacteria, viruses, fungi, and other microorganisms, plays a crucial role in health and disease. Once thought to be sterile, the lung microbiota is now recognized as an essential component of this ecosystem, influencing respiratory immunity and homeostasis. This thesis explores the interactions between lung microbiota and asthma, a chronic inflammatory disease affecting millions worldwide.

Advances in metagenomics have identified specific microbial imbalances in asthma patients, characterized by reduced bacterial diversity and increased opportunistic pathogens. These changes appear to influence asthma severity, immune responses, and treatment outcomes. Additionally, the gut-lung axis highlights the interconnectedness of different microbiotas through complex immunological and metabolic mechanisms.

The study also discusses promising therapeutic perspectives related to microbiota modulation, such as the use of probiotics, prebiotics, and other targeted strategies to restore a healthy microbial balance. These approaches could complement conventional treatments and offer personalized solutions tailored to the diverse phenotypes of asthma.

The findings emphasize the importance of a multidisciplinary approach combining molecular biology, bioinformatics, and translational medicine to better understand and harness the role of the lung microbiota in chronic respiratory diseases.

**Key words:** asthma; human microbiota ; Metagenomics; Dysbiosis; Probiotic; Prebiotic.

الميكروبونا البشرية، وهي نظام بيئي معقد يتكون من البكتيريا والفيروسات والطفيليات وكائنات دقيقة أخرى، تلعب دوراً أساسياً في الصحة والمرض. كان يُعتقد سابقاً أن الرئتين معفمتان، لكن تبين أن ميكروبونا الرئة عنصر مهم في هذا النظام، حيث تؤثر على المناعة وتوازن الجهاز التنفسي. يتناول هذا البحث الفاعلات بين ميكروبونا الرئة والربو، وهو مرض التهابي مزمن يصيب ملايين الأشخاص حول العالم.

سمحت التطورات في علم الميتوجينوميات بتحديد اختلالات ميكروبوبية خاصة لدى مرضي الربو، تتميز بانخفاض تنوع البكتيريا وزيادة مسببات الأمراض الانتهازية. يبدو أن هذه التغيرات تؤثر على شدة الربو والاستجابات المناعية وفعالية العلاجات. كما يبرز محور الأمعاء-الرئة الترابط بين ميكروبوبونات الجسم المختلفة من خلال آليات مناعية واستقلالية معقدة.

يسعى البحث أيضاً أفقاً علاجية واعدة مرتبطة بتعديل الميكروبونا، مثل استخدام البروبوبتيك والبريبابروبيك واستراتيجيات أخرى مستهدفة لاستعادة التوازن الميكروبي الصحي. يمكن أن تكمل هذه الأساليب العلاجات التقليدية وتتوفر حلولاً شخصية تتناسب مع الأنماط المختلفة للربو.

ونؤكد النتائج أهمية اتباع نهج متعدد التخصصات يجمع بين البيولوجيا الجزيئية والمعلوماتية الحيوية والطب الالتحادي لفهم واستغلال دور ميكروبونا الرئة في الأمراض التنفسية المزمنة.

**الكلمات المفتاحية:** الربو، ميكروبونات الإنسان؛ ميتوجينوميكس؛ خلل التوازن البكتيري؛ البروبوبتيك؛ البريبابروبيك.

# Introduction

### Introduction

Le corps humain est colonisé par une multitude de micro-organismes formant un écosystème complexe, désigné sous le terme de microbiote, qui joue un rôle fondamental dans la santé et la maladie. Pendant longtemps, les voies respiratoires, notamment les poumons, ont été considérées comme des environnements stériles. Cependant, les avancées récentes en microbiologie, notamment grâce aux techniques de séquençage métagénomique et aux outils d'analyse bio-informatique, ont révélé l'existence d'un microbiote pulmonaire diversifié, comprenant des bactéries, des virus et des champignons (Hilty et al., 2010 ; Dickson et al., 2013). Bien que présents en densité plus faible que dans le microbiote intestinal, ces micro-organismes jouent un rôle crucial dans la régulation de la santé pulmonaire, la modulation des réponses immunitaires locales et la prévention des maladies respiratoires.

Parmi ces pathologies, l'asthme occupe une place majeure. Cette maladie inflammatoire chronique des voies aériennes touche plus de 300 millions de personnes à travers le monde, représentant un enjeu majeur de santé publique en raison de sa prévalence, de sa morbidité et de son impact sur la qualité de vie. L'asthme se caractérise par une inflammation chronique, une hyperréactivité bronchique et une hétérogénéité clinique importante. De plus en plus de données suggèrent que le microbiote pulmonaire joue un rôle clé dans la survenue, la sévérité et la réponse au traitement de cette maladie (Dickson et al., 2013 ; Fernández et al. 2023). En effet, les patients asthmatiques présentent souvent une dysbiose marquée, avec une réduction de la diversité microbienne et une augmentation de pathogènes opportunistes, tels que *Haemophilus spp.* et *Proteobacteria*, tandis que les populations bénéfiques comme les Bacteroidetes (notamment *Prevotella spp.*) sont diminuées (Hilty et al., 2010 ; Gollwitzer et al., 2014). Cette altération microbienne pourrait contribuer à l'inflammation chronique et à la résistance aux corticostéroïdes observée chez certains patients.

Par ailleurs, des études longitudinales ont montré que la colonisation précoce des voies respiratoires par certains micro-organismes, tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis*, est associée à un risque accru de développement d'asthme durant l'enfance, soulignant l'importance des interactions précoces entre microbiote et système immunitaire (Yi et al., 2022). De plus, les recherches récentes ont mis en lumière l'axe intestin-poumon, révélant que les métabolites produits par le microbiote intestinal, notamment les acides

## Introduction

---

gras à chaîne courte, influencent directement les réponses immunitaires pulmonaires et modulent l'inflammation des voies respiratoires (**Marsland et al., 2015**). Ces découvertes ouvrent la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à restaurer un équilibre microbien favorable, notamment par l'utilisation de probiotiques, prébiotiques ou post-biotiques.

La prise en charge actuelle de l'asthme repose principalement sur les recommandations cliniques de l'Initiative mondiale pour l'asthme (GINA), qui préconisent notamment la corticothérapie inhalée pour réduire les exacerbations sévères. Cependant, l'intégration des connaissances émergentes sur le microbiote pulmonaire offre des perspectives prometteuses pour compléter ces traitements. Par exemple, l'identification de biomarqueurs microbiens pourrait permettre un diagnostic plus précis, une meilleure stratification des risques, et ainsi favoriser des traitements personnalisés et plus efficaces (**Hilty et al., 2010, Cordis, 2020**).

Malgré ces avancées, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir la compréhension des interactions complexes entre le microbiote pulmonaire et le système immunitaire. Une meilleure connaissance de ces mécanismes pourrait révolutionner la prise en charge des maladies respiratoires chroniques comme l'asthme, en proposant des approches thérapeutiques novatrices, adaptées aux besoins individuels des patients.

# CHAPITRE 1

## Recherche bibliographique

# La partie 1 : L'asthme

## Première partie : L'asthme

### I. Définition :

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par une inflammation persistante et un rétrécissement réversible des bronches, entraînant des symptômes tels que toux, respiration sifflante, essoufflement et oppression thoracique. Cette maladie touche environ 300 millions de personnes dans le monde, avec une incidence en augmentation, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire (**Chung et al. 2022**). Selon l'Organisation mondiale de la santé (2023), l'asthme affecte des individus de tous âges et est causé par une inflammation et un resserrement des muscles autour des voies respiratoires, ce qui rend la respiration difficile.

Au Maghreb, la prévalence de l'asthme chez l'adulte varie entre 2,8 % et 3,9 %, selon les études multinationales comme l'étude AIR Maghreb, qui a inclus l'Algérie, le Maroc et la Tunisie (**Mungan et al., 2018**). En Algérie, la prévalence de l'asthme est estimée entre 3,1 % et 6 % chez les adultes, et entre 4,1 % et 10 % chez les enfants, avec une tendance à l'augmentation, notamment chez les plus jeunes (**Adda Abbou et al., 2023**).

L'asthme demeure une cause importante de morbidité, responsable d'un nombre élevé d'hospitalisations et de consultations aux urgences, en particulier chez l'enfant. Il peut entraîner une dégradation significative de la qualité de vie lorsque les symptômes ne sont pas bien contrôlés (**Berger, 2023**).

### II. Les types d'asthme :

#### II.1. L'asthme atopique ou extrinsèque :

L'asthme allergique représente l'une des formes les plus courantes d'asthme, principalement en raison d'une sensibilisation aux allergènes présents dans l'environnement (**Savin et al., 2023**). Le test de dosage des IgE est considéré comme la méthode de référence pour détecter l'atopie (**W. Wu, 2020**).

**II.2. L'asthme intrinsèque :**

Selon les critères de la GINA, cet asthme est qualifié de non allergique, caractérisé par une éosinophilie sanguine inférieure à 150 cellules/mm<sup>3</sup> et une concentration d'oxyde nitrique expiré inférieure à 20 parties par milliard. Il regroupe les formes d'asthme paucicellulaire et neutrophilique (**Berger, 2023**).

**III. Physiopathologie de l'asthme :****III.1. Mécanismes biologiques et immunologiques de l'asthme :**

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Cette maladie résulte d'une réponse immunitaire dysfonctionnelle qui entraîne une inflammation persistante, une hyperréactivité bronchique, une obstruction variable des voies aériennes et un remodelage bronchique.

**III.1.1. Activation immunitaire et inflammation bronchique :**

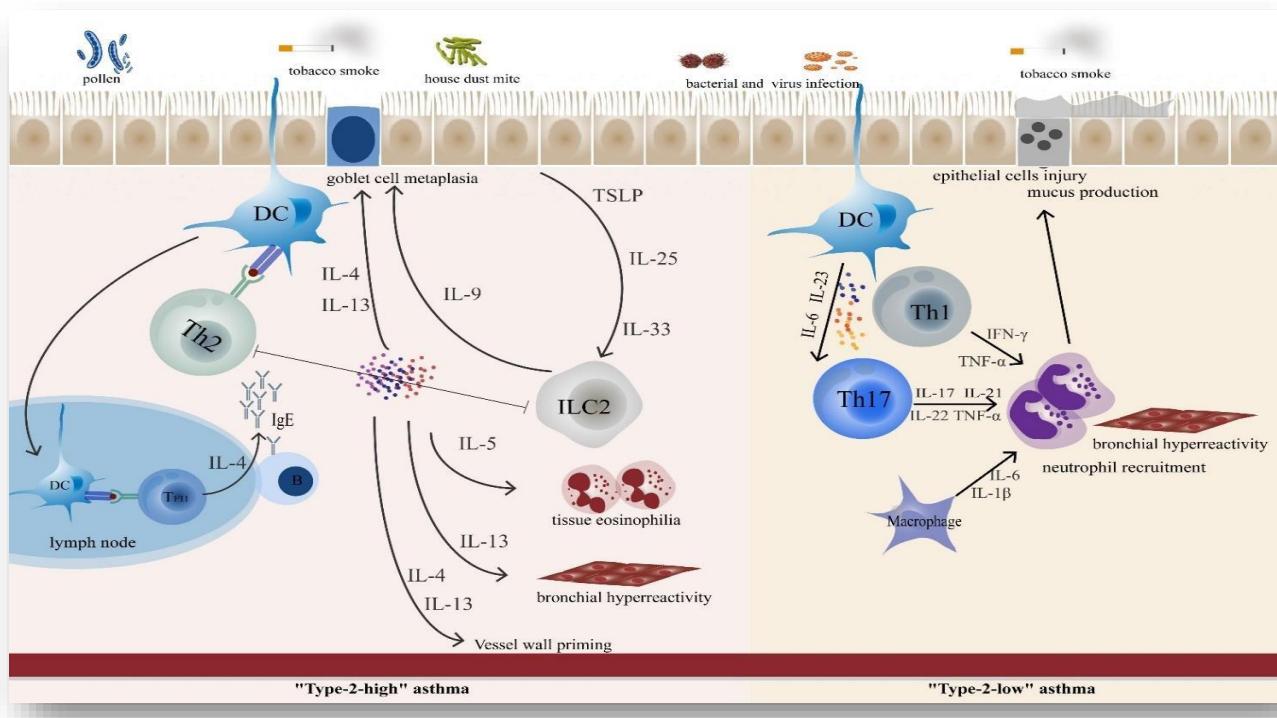
L'inflammation des voies respiratoires est au cœur de la physiopathologie de l'asthme. Elle est déclenchée par l'exposition à des allergènes (acariens, pollens, moisissures), des agents infectieux (virus, bactéries), des polluants ou d'autres irritants. Ces stimuli activent l'épithélium bronchique, qui libère des cytokines épithéliales clés telles que la thymic stromal lymphopoietin (TSLP), l'interleukine-25 (IL-25) et l'interleukine-33 (IL-33). Ces cytokines agissent comme des alarmines, initiant et amplifiant la réponse immunitaire innée et adaptative (**Gallardo, 2024; Klein et al., 2019**).

Les cellules dendritiques capturent les allergènes et présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs, favorisant leur différenciation en lymphocytes T helper de type 2 (Th2). Ces lymphocytes Th2 sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, qui orchestrent la réponse allergique :

- **IL-4** stimule la production d'IgE par les lymphocytes B, favorisant la sensibilisation allergique.
- **IL-5** est essentielle pour le recrutement, la maturation et la survie des éosinophiles dans les voies aériennes.

- **IL-13** contribue à la production excessive de mucus par les cellules caliciformes et à la bronchoconstriction (**Gallardo, 2024 ; Klein et al., 2019**).

Les éosinophiles, une fois recrutés, libèrent des médiateurs cytotoxiques (protéines basiques majeures, peroxydases) qui endommagent l'épithélium bronchique, augmentant la perméabilité et favorisant l'inflammation chronique.



**Figure 1 :** Image résumant les cellules immunitaires impliquées dans la physiopathologie de L'asthme (**Ji & Li, 2023**).

### III.1.2. Rôle des mastocytes et médiateurs inflammatoires :

Les mastocytes, présents dans la muqueuse bronchique, jouent un rôle majeur dans la phase aiguë de la réaction allergique. La fixation des IgE spécifiques sur leur récepteur Fc $\epsilon$ RI conduit à leur dégranulation, libérant des médiateurs tels que l'histamine, les leucotriènes, les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ ). Ces médiateurs provoquent la contraction du muscle lisse bronchique, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et le recrutement d'autres cellules inflammatoires (**Klein et al., 2019 ; Berger et al., 2023**).

Les mastocytes peuvent aussi être activés par des mécanismes indépendants des IgE, notamment via les récepteurs Toll-like (TLR) et l'IL-33, contribuant à la chronicité de l'inflammation (**Klein et al., 2019**).

### **III.1.3. Dysrégulation des lymphocytes T et autres sous-populations cellulaires :**

Outre les lymphocytes Th2, d'autres sous-populations cellulaires participent à la complexité immunologique de l'asthme :

- **Lymphocytes Th17** : Produisent IL-17, favorisant l'inflammation neutrophile, souvent associée aux formes sévères et corticostéro-résistantes de l'asthme. L'IL-17 stimule le recrutement des neutrophiles et l'expression de médiateurs pro-inflammatoires (**Klein et al., 2019**).
- **Lymphocytes T régulateurs (Treg)** : Leur déficit fonctionnel ou numérique contribue à la perte de tolérance immunitaire et à la persistance de l'inflammation allergique (**Gallardo, 2024**).
- **Cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2)** : Ces cellules produisent des cytokines Th2 en réponse aux alarmines épithéliales, amplifiant la réponse inflammatoire indépendamment des lymphocytes T (**Gallardo, 2024**).

### **III.2. Hyperréactivité bronchique et obstruction :**

L'inflammation chronique modifie la fonction des cellules musculaires lisses bronchiques, augmentant leur sensibilité aux stimuli contractants. Cette hyperréactivité bronchique se traduit par une bronchoconstriction excessive en réponse à des facteurs déclenchants variés (polluants, allergènes, infections virales) (**Berger et al, 2023**).

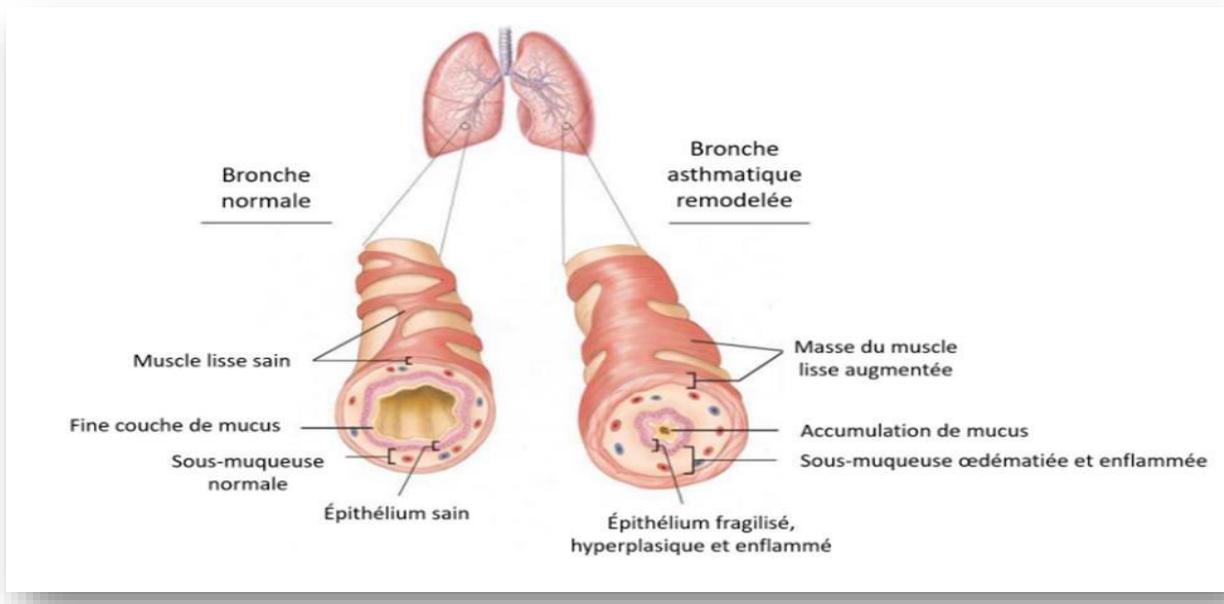
L'obstruction bronchique est due à la combinaison d'un spasme musculaire, d'un œdème inflammatoire, d'une hyperproduction de mucus et d'un remodelage tissulaire. L'accumulation de mucus et la formation de bouchons muqueux aggravent la limitation du flux aérien (**Guo et al., 2022**).

### III.3. Remodelage bronchique :

Le remodelage bronchique est un processus de modifications structurelles durables des voies aériennes, résultant de l'inflammation chronique. Il comprend :

- L'épaississement de la membrane basale sous-épithéliale par accumulation de collagène
- L'hyperplasie des cellules caliciformes et la production excessive de mucus
- L'hypertrophie et l'hyperplasie du muscle lisse bronchique
- La fibrose péribronchique et la néovascularisation

Ces altérations structurales réduisent la distensibilité des voies aériennes, contribuent à la persistance de l'obstruction et à la diminution de la réponse aux traitements (**Gallardo, 2024** ; **Cox et al., 2025**).



**Figure 2 :** La figure montre le remodelage des bronches (**Mainguy-Seers, 2022**).

#### IV. Les facteurs de risque :

L'asthme est une maladie complexe, influencée par plusieurs facteurs. Elle résulte à la fois d'une prédisposition génétique et de l'exposition à des éléments déclencheurs, le plus souvent environnementaux (**Komlósi et al., 2022**).

##### IV.1. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux sont essentiels à l'apparition des symptômes, mais uniquement dans les cas d'asthme d'origine allergique (**Rossant-Lumbroso, 1999**).

###### IV.1.1. Allergènes intérieurs :

- **Les acariens** : Les acariens représentent les pneumallergènes les plus courants dans l'environnement intérieur, avec une prolifération marquée à l'automne. Les symptômes apparaissent fréquemment dans la chambre à coucher ou lors des tâches ménagères, et tendent à s'atténuer en altitude. Leur inhalation stimule à la fois l'immunité innée et adaptative. L'exposition aux acariens constitue un facteur de risque de sensibilisation, avec une relation dose-dépendante, et peut favoriser l'apparition de l'asthme et de la rhinite (**Leynaert et al., 2019**).
- **Les cafards** : Les blattes, L'allergie aux cafards constitue un facteur de risque majeur d'hospitalisations, de recours aux services d'urgence et d'aggravation de l'asthme (**Torres-Borrego & Sánchez-Solís, 2023**).
- **Les moisissures** : Les moisissures et leurs dérivés métaboliques pourraient aussi présenter des propriétés pro-inflammatoires non allergiques, de type irritant, qui seraient pertinentes dans le contexte de l'asthme (**Leynaert et al., 2019**).
- **Les animaux domestiques** : L'allergie aux animaux peut survenir aussi bien avec des animaux à poils qu'avec ceux qui n'en ont pas, indépendamment de leur race ou de leur taille. Chez les personnes allergiques, un système immunitaire hyperactif réagit de manière excessive à des substances normalement inoffensives (**Service de pneumologie, Hôpital Mohammed Seghir El Nekkache. Université d'Alger. et al., 2021**).

###### IV.1.2. Allergènes extérieurs:

Les allergènes extérieurs sont des particules biologiques présentes dans l'environnement extérieur qui jouent un rôle majeur dans la survenue et l'aggravation de l'asthme allergique. Ils sont inhalés et déclenchent une réponse immunitaire de type 2, caractérisée par une inflammation

des voies respiratoires.

- Pollens et moisissures :

Les pollens sont les allergènes les plus fréquents dans l'air extérieur et responsables d'une grande part des allergies respiratoires saisonnières (**Grewling et al., 2023**). Précisent que les pollens sont la principale cause d'allergies respiratoires, et dans le cadre de l'asthme, ils arrivent en deuxième position après les acariens (**Torres-Borrego & Sánchez-Solís, 2023**). Les pollens de graminées, d'arbres (bouleau, chêne, cyprès) et d'herbacées sont particulièrement impliqués.

Les moisissures, notamment les spores d'*Alternaria alternata*, sont des allergènes puissants associés à des exacerbations sévères d'asthme, en particulier chez les patients sensibles. Ces spores sont omniprésentes dans les environnements humides et agricoles (**Grewling et al., 2023**). L'épithélium bronchique réagit à ces allergènes en libérant des alarmines (IL-33, TSLP), qui déclenchent une réponse immunitaire inflammatoire (**Gallardo, 2024**).

- Squames d'animaux :

Les squames d'animaux domestiques (chats, chiens) et d'élevage (chevaux, bovins, rongeurs) sont des allergènes majeurs dans l'asthme perannuel. Les protéines allergéniques telles que Fel d 1 (chat) et Can f 1 (chien) sont très persistantes dans l'environnement intérieur et extérieur (**SPLF, 2018**). Leur inhalation provoque une activation des lymphocytes Th2 et une production d'IgE spécifiques, entraînant inflammation et bronchoconstriction (**SPLF, 2018**).

- Blattes (cafards) :

Les allergènes provenant des blattes, notamment *Blattella germanica* et *Periplaneta americana*, sont reconnus comme facteurs aggravants de l'asthme, surtout dans les zones urbaines défavorisées. Leur présence est associée à une augmentation du risque d'exacerbations sévères (**SPLF, 2018**).

- Médicaments et sensibilisants professionnels

L'administration précoce d'antibiotiques peut perturber la flore microbienne, augmentant le risque d'allergies et d'asthme (**Perdijk et al., 2024**). L'exposition professionnelle à des agents sensibilisants ou irritants est responsable de 10 à 25 % des cas d'asthme chez l'adulte (**Dalbøge et al., 2023**).

#### IV.1..3. Les facteurs irritants :

Les facteurs irritants sont des agents non allergéniques présents dans l'environnement extérieur qui peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'asthme par des mécanismes inflammatoires non immunologiques. Ils provoquent une irritation directe des voies respiratoires, une inflammation chronique et une hyperréactivité bronchique.

##### Principaux facteurs irritants

- **Polluants atmosphériques** : Les particules fines (PM2,5 et PM10), les oxydes d'azote (NOx), le dioxyde de soufre (SO2), l'ozone (O3) et les composés organiques volatils (COV) sont des polluants majeurs responsables de l'aggravation de l'asthme. Ces substances oxydantes induisent un stress oxydatif au niveau de l'épithélium bronchique, perturbent la barrière épithéliale et activent des voies inflammatoires (**Kelly & Fussell, 2011**). L'exposition chronique à ces polluants est associée à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des exacerbations asthmatiques (**Guarnieri & Balmes, 2014**).
- **Tabac et fumée secondaire** : La fumée de tabac, active ou passive, est un irritant puissant des voies respiratoires. Elle altère la fonction muco-ciliaire, augmente la perméabilité épithéliale et favorise l'infiltration inflammatoire par neutrophiles et macrophages. L'exposition au tabac est un facteur de risque majeur d'asthme sévère et de mauvais contrôle de la maladie (**Mannino et al., 2001; Eisner, 2002**).
- **Gaz et fumées industrielles** : L'exposition professionnelle à des gaz irritants (isocyanates, ammoniac, chlore) et à des fumées chimiques peut induire une inflammation bronchique aiguë ou chronique, conduisant à un asthme professionnel ou à une aggravation de l'asthme préexistant (**Tarlo & Lemiere, 2014**).
- **Aérosols domestiques** : Les produits ménagers contenant des agents irritants (ammoniaque, agents de blanchiment, parfums) peuvent provoquer une irritation des voies aériennes et des crises d'asthme, notamment chez les enfants et les sujets sensibles (**Quirce & Barranco, 2010**).

#### V.1.4. Mode de vie :

Le style de vie, incluant l'alimentation, le poids corporel et l'activité physique, joue un rôle clé dans le développement, la sévérité et le contrôle de l'asthme.

- **Alimentation** : L'alimentation influence significativement la physiopathologie de l'asthme. Bien que peu d'études aient exploré en profondeur l'impact précis des habitudes alimentaires sur la gestion de cette maladie, plusieurs travaux suggèrent qu'un régime riche en fruits, légumes, antioxydants, acides gras oméga-3 et fibres solubles, tel que le régime méditerranéen, est associé à une réduction du risque d'asthme et à une amélioration du contrôle des symptômes (**Williams et al., 2022**). Ce régime, caractérisé par une forte consommation d'aliments d'origine végétale et une faible teneur en graisses saturées, exerce des effets anti-inflammatoires et antioxydants qui protègent les voies respiratoires des lésions oxydatives.
- **Obésité** : L'obésité est un facteur de risque majeur pour l'apparition et la sévérité de l'asthme (**Dixon & Que, 2022**). La coexistence de ces deux affections représente un enjeu de santé publique croissant. Les mécanismes sous-jacents incluent une inflammation systémique de bas grade, une altération de la fonction pulmonaire mécanique et des modifications immunitaires favorisant une inflammation non-Th2, souvent résistante aux traitements classiques (**Russjan, 2024**). Le surpoids accroît également la fréquence des exacerbations et complique le contrôle de la maladie.
- **Déclencheurs physiques** : L'activité physique est un facteur doublement modulant l'asthme. Si l'exercice peut être un déclencheur de bronchoconstriction chez certains patients (asthme induit par l'effort), un entraînement physique régulier combinant exercices de résistance et activité aérobie améliore la condition cardiorespiratoire, réduit l'inflammation systémique et favorise un meilleur contrôle de l'asthme (**Weiler et al., 2016**). L'adaptation progressive à l'effort est recommandée pour minimiser les symptômes.

#### IV.2. Prédisposition génétique :

L'asthme est une maladie multifactorielle où la prédisposition génétique joue un rôle majeur, bien qu'aucun gène unique ne soit responsable de sa survenue. Plus de 60 gènes de susceptibilité ont été identifiés, illustrant l'hétérogénéité génétique de la maladie. Parmi eux, cinq gènes majeurs clonés positionnellement ADAM33, PHF11, DPP10, GPRA (GPR154) et TIM1 interviennent dans des mécanismes variés tels que le remodelage des voies aériennes, la régulation des réponses immunitaires, la contraction musculaire bronchique et la signalisation cellulaire immunitaire. Par ailleurs, les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, notamment HLA-DR11

et HLA-DQ2, sont associés à une susceptibilité accrue à l'asthme, tandis que HLA-DQ6 pourrait avoir un effet protecteur. L'expression de ces gènes est modulée par des mécanismes épigénétiques et par des interactions complexes avec des facteurs environnementaux, ce qui explique la variabilité phénotypique de l'asthme. Ces éléments soulignent que l'asthme résulte d'une combinaison d'allèles à effet modeste, d'influences épigénétiques et d'expositions environnementales, rendant la maladie complexe à prédire et à traiter (**Torres-Borrego & Sánchez- Solís, 2023 ; Akuthota & Busse, 2020 ; Dalbøge et al., 2023**).

#### **IV.3. Sexe et l'âge :**

L'asthme présente des variations significatives en fonction du sexe et de l'âge, qui influencent à la fois la prévalence, la sévérité et la présentation clinique de la maladie. Chez l'enfant, l'asthme est plus fréquent chez les garçons, ce qui pourrait s'expliquer par des différences anatomiques des voies respiratoires, une réponse immunitaire plus prononcée ou des facteurs hormonaux spécifiques à cette période. Cependant, à l'âge adulte, la tendance s'inverse : les femmes sont plus souvent touchées par l'asthme et développent généralement une forme plus sévère, avec une apparition plus précoce de la maladie par rapport aux hommes. Ce phénomène est en partie attribué aux effets modulatoires des hormones sexuelles, notamment les œstrogènes et la progestérone, qui peuvent amplifier la réponse inflammatoire de type Th2 et influencer la fonction des cellules immunitaires telles que les mastocytes et les lymphocytes T. Par ailleurs, les variations épigénétiques liées au sexe peuvent également moduler l'expression des gènes impliqués dans l'inflammation et la réparation tissulaire des voies aériennes. Ces différences biologiques expliquent en partie pourquoi les femmes asthmatiques adultes présentent souvent une réponse moins favorable aux traitements classiques et une plus grande fréquence d'exacerbations. La prise en compte du sexe et de l'âge est donc cruciale pour adapter la prise en charge clinique et orienter la recherche vers des stratégies thérapeutiques personnalisées (**Chowdhury et al.2021**).

#### **V.4. L'Origine ethnique :**

L'origine ethnique influence significativement la prévalence, la sévérité et la morbidité de l'asthme, en raison d'une interaction complexe entre facteurs génétiques, environnementaux et socioéconomiques. Certaines populations, notamment les Afro-Américains et les Portoricains, présentent une prévalence plus élevée d'asthme ainsi qu'une plus grande sensibilisation à des

allergènes tels que les blattes et les acariens, comparativement aux populations blanches ou asiatiques. Ces disparités persistent même après ajustement pour le statut socioéconomique (SES), suggérant que des variations génétiques spécifiques à l'ethnie contribuent également au risque et à la gravité de l'asthme. Des études ont montré que la proportion d'ascendance africaine chez les Afro-Américains est corrélée à un risque accru d'exacerbations sévères d'asthme, indépendamment des facteurs socioéconomiques et environnementaux. De plus, des différences dans la fréquence des allèles de susceptibilité à l'asthme et dans les interactions gène-environnement expliquent en partie ces disparités ethniques. Les expositions environnementales, telles que la qualité de l'air intérieur et l'exposition aux allergènes, varient aussi selon l'origine ethnique, contribuant à la complexité de la pathogénie. Ainsi, l'origine ethnique représente un facteur important à considérer dans l'évaluation et la prise en charge de l'asthme, nécessitant une approche personnalisée qui intègre les facteurs génétiques, environnementaux et sociaux (**Akinbami et al., 2014; Rossant-Lumbroso., 1999; Grossman et al., 2019**).

# La partie 2 : microbiote pulmonaire

## I. Microbiote humain :

### I.1. Définition du microbiote :

Le terme microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes principalement des bactéries, mais aussi des virus, des champignons et des protozoaires qui colonisent les interfaces environnementales de l'organisme humain, notamment les muqueuses intestinale, buccale, respiratoire, uro-génitale ainsi que la peau (Marchesi & Ravel, 2015 ; Sender et al., 2016). Longtemps restreint à sa dimension digestive, le concept de microbiote s'est progressivement étendu à l'ensemble des compartiments physiologiques, à la lumière des avancées récentes en métagénomique et en bio-informatique (Gilbert et al., 2018). Le corps humain, aujourd'hui reconnu comme un holobionte, abrite des milliards de micro-organismes qui interagissent avec les cellules de l'hôte dans une symbiose dynamique et adaptative (Bordenstein & Theis, 2015).

La découverte de signatures microbiennes dans des sites jadis considérés comme stériles, tels que les poumons ou le placenta, a conduit à une redéfinition des paradigmes classiques en microbiologie humaine (The Placenta Harbors a Unique Microbiome | Science Translational Medicine, 2014 ; Dickson & Huffnagle, 2015). Le microbiote ne peut plus être appréhendé uniquement comme une entité locale, mais comme un système intégratif, impliqué dans de multiples fonctions physiologiques, métaboliques et immunitaires (Nicholson et al., 2012).

### I.2. Fonctions physiologiques générales du microbiote :

Le microbiote joue un rôle fondamental dans la préservation de l'homéostasie de l'hôte. Bien que les fonctions spécifiques varient selon la niche colonisée, plusieurs grandes catégories fonctionnelles sont retrouvées de manière conservée dans les différents microbiotes (Sommer & Bäckhed, 2013) :

- **Fonction barrière** : par compétition pour les nutriments et les sites d'adhésion, les micro-organismes commensaux limitent la colonisation par des pathogènes exogènes. Cette fonction est renforcée par la sécrétion de substances antimicrobiennes et par l'induction de réponses immunitaires de type « exclusion compétitive » (Buffy & Pamer, 2013).
- **Fonction immunomodulatrice** : le microbiote contribue à l'éducation du système immunitaire inné et adaptatif. Dès la naissance, il influence la différenciation des lymphocytes T, notamment les T régulateurs (Treg), et participe à la mise en place d'une

tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes environnementaux et alimentaires (**Belkaid & Hand, 2014**).

- **Fonction métabolique** : certains microbiotes, notamment le microbiote intestinal, participent à la fermentation des substrats non digestibles, produisant des métabolites bioactifs tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC), qui exercent des effets à la fois locaux et systémiques (sur l'immunité, le métabolisme énergétique, l'inflammation) (**Koh et al., 2016**).
- **Fonction biosynthétique** : plusieurs espèces bactériennes assurent la synthèse de vitamines essentielles (vitamines K, B12, B6) et de composés nécessaires à la santé de l'épithélium (**LeBlanc et al., 2013**).
- **Fonction de signalisation systémique** : le microbiote s'intègre dans des réseaux de communication inter-organes, tels que les axes intestin-cerveau, intestin-foie et intestin-poumon. À travers la libération de médiateurs métaboliques et l'activation de voies immunitaires, il participe au fonctionnement coordonné de systèmes physiologiques distants (**Cryan et al., 2020**).

### I.3. Le microbiote pulmonaire :

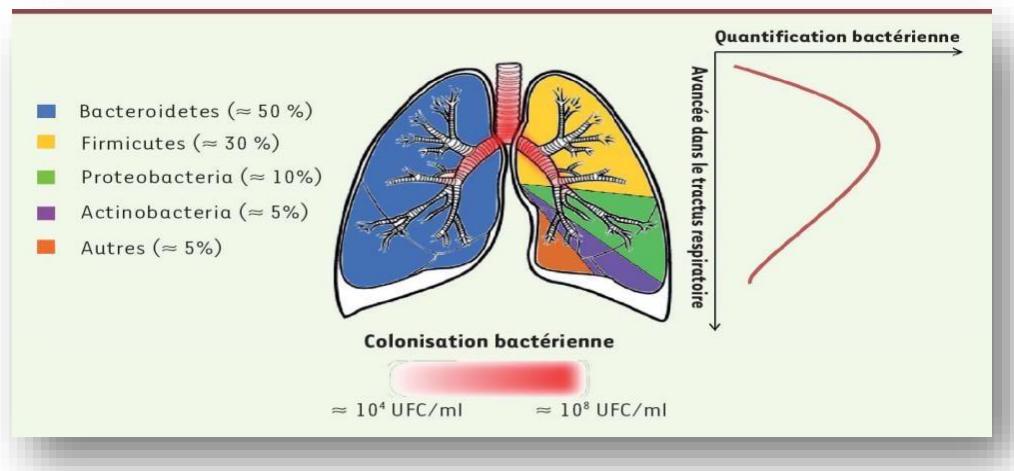
#### I.3.1. Définition du microbiote pulmonaire :

Le microbiote pulmonaire, composante essentielle du microbiote humain, désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans les voies respiratoires inférieures, incluant les bactéries, les virus, les champignons et autres microbes (**Kovaleva et al., 2019**). Longtemps considéré comme un milieu stérile, le poumon est aujourd'hui reconnu comme un écosystème complexe et dynamique, dont la communauté microbienne interagit étroitement avec le microenvironnement de l'hôte via des voies de signalisation cellulaire et la production de métabolites. Ces interactions bidirectionnelles influencent à la fois l'homéostasie pulmonaire et la composition du microbiote lui-même. Des études récentes ont démontré que le microbiote pulmonaire s'établit dès la naissance et que sa maturation se poursuit durant les deux premières années de vie, période au cours de laquelle il contribue activement au développement du système immunitaire respiratoire. (**Chu et al., 2017**).

**I.4.1. Microbiote pulmonaire normale :****I.3.1.1. Principales bactéries présentes dans un poumons sain :**

La colonisation microbienne des voies respiratoires débute dès les premières minutes suivant la naissance, avec la détection de communautés bactériennes dans la cavité orale et le nasopharynx des nouveau-nés dans les cinq minutes qui suivent l'accouchement. Dès le premier jour de vie, le microbiote pulmonaire est caractérisé par une prédominance des phylums Firmicutes et Proteobacteria, accompagnés d'Actinobacteria, Bacteroidetes, Tenericutes, Fusobacteria, Cyanobacteria et Verrucomicrobia, suggérant une acquisition microbienne extrêmement précoce, possiblement initiée in utero, en lien avec la présence d'un microbiote placentaire (**Guilloux et al., 2018**). Chez l'adulte sain, la densité bactérienne pulmonaire est estimée à environ  $10^5$  unités formant colonies (UFC) par millilitre d'expectoration. Le microbiote pulmonaire adulte est dominé par des bactéries anaérobies appartenant majoritairement aux phylums Bacteroidetes (50 %), Firmicutes (30 %), Proteobacteria (10 %) et, dans une moindre mesure, Actinobacteria.

Les genres les plus fréquemment identifiés incluent *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Veillonella* et *Porphyromonas* (**Guilloux et al., 2018**). Cette diversité bactérienne joue un rôle essentiel dans la maturation du système immunitaire pulmonaire et dans le maintien de l'homéostasie respiratoire, contribuant ainsi à la protection contre les pathogènes et à la prévention des maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes.



**Figure 3:** Phylums bactériens dominants dans un poumon sain et variation de la densité bactérienne le long des voies respiratoires. UFC : unités formant des colonies (Guilloux et al., 2018).

#### I.4.2. Diversité et dynamique du microbiote pulmonaire :

Le microbiote pulmonaire est un écosystème microbien caractérisé par une biodiversité élevée malgré une faible densité bactérienne, nettement inférieure à celle observée dans le microbiote intestinal. Cette diversité résulte d'un équilibre dynamique entre des apports microbiens constants par inhalation, microaspiration et dispersion depuis la cavité buccale et des mécanismes de clairance tels que l'ascenseur mucociliaire et l'immunité (Héry-Arnaud, 2024). Parmi les bactéries présentes, une proportion importante est constituée de bactéries anaérobies strictes, notamment des genres *Prevotella*, *Veillonella* et *Fusobacterium*, qui jouent un rôle clé dans la modulation immunitaire locale via la production de métabolites comme les acides gras à chaîne courte (Héry-Arnaud, 2024).

La composition du microbiote pulmonaire varie selon l'âge, l'état de santé, et l'exposition environnementale, avec une maturation progressive dès la naissance qui influence le développement du système immunitaire respiratoire (Michon, A.-L., & Marchandin, H. 2015). Une biodiversité élevée est généralement associée à une meilleure santé respiratoire, tandis qu'une dysbiose, caractérisée par une perte de diversité et une augmentation de pathogènes opportunistes tels que *Haemophilus*, *Moraxella* ou *Pseudomonas* est liée à plusieurs pathologies pulmonaires chroniques, dont l'asthme et la BPCO (Guilloux et al., 2018 ; Héry-Arnaud, 2024).

Ainsi, la diversité du microbiote pulmonaire, bien que quantitativement moindre par rapport à celle d'autres microbiotes, s'avère fonctionnellement significative, notamment en matière de régulation immunitaire locale et de protection contre les pathogènes. Cette richesse biologique, modulée dès la naissance par des facteurs environnementaux, sanitaires et immunogénétiques, témoigne de l'existence d'un écosystème pulmonaire propre, en constante interaction avec les autres microbiotes de l'organisme. Afin de mieux appréhender la spécificité du microbiote pulmonaire et son implication dans l'homéostasie respiratoire, il apparaît pertinent de le comparer aux autres principaux microbiotes humains, notamment ceux de l'intestin et de la cavité buccale, chacun occupant une niche écologique distincte, dotée de caractéristiques structurelles, fonctionnelles et immunologiques particulières.

#### **I.4.3. Différences entre le microbiote intestinal, buccal et pulmonaire :**

Le microbiote humain se compose de communautés microbiennes distinctes, adaptées à des niches physiologiques spécifiques, qui influencent profondément la santé de l'hôte. Parmi ces écosystèmes, le microbiote intestinal, buccal et pulmonaire présentent des différences majeures en termes de composition, densité, fonctions biologiques et interactions immunitaires, tout en étant interconnectés par des axes fonctionnels.

##### **I.3.3.1. Microbiote intestinal :**

Le microbiote intestinal est le plus dense et diversifié, avec une concentration pouvant atteindre  $10^{12}$  micro-organismes par gramme de contenu intestinal (**Microbiote intestinal, Inserm, 2024**). Il est dominé par les phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, avec une présence notable d'*Actinobacteria* et de *Proteobacteria* (**Sommer & Bäckhed, 2013**). Ce microbiote joue un rôle crucial dans la digestion, notamment par la fermentation des fibres alimentaires en acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et le butyrate, qui nourrissent les cellules épithéliales intestinales et modulent les réponses immunitaires systémiques (**Marsland et al., 2015**). Il participe également à la synthèse de vitamines essentielles (B12, K) et à la protection contre les pathogènes par compétition et stimulation immunitaire. L'environnement strictement anaérobie de l'intestin favorise le développement de bactéries spécialisées dans la fermentation, ce qui confère à ce microbiote une fonction métabolique majeure.

### I.3.3.2. Microbiote buccal :

Le microbiote buccal, deuxième en densité après l'intestin, est caractérisé par une diversité élevée et une organisation spatiale complexe, répartie sur plusieurs niches écologiques langue, gencives, dents, muqueuses chacune avec des conditions physico-chimiques propres (pH, oxygénation, salive) qui façonnent la composition microbienne (**Wikipedia, 2024**). Les genres dominants incluent *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Prevotella*, *Veillonella* et *Fusobacterium* (**Zaura et al., 2014**). Ce microbiote forme des biofilms solides qui résistent au flux salivaire et jouent un rôle de première ligne de défense contre les pathogènes exogènes. En cas de dysbiose, il peut contribuer à des pathologies locales (caries, parodontites) et influencer des maladies systémiques, notamment cardiovasculaires, via la translocation bactérienne et la modulation immunitaire (**Biocodex Microbiota Institute, 2023**).

### I.3.3.3. Microbiote pulmonaire :

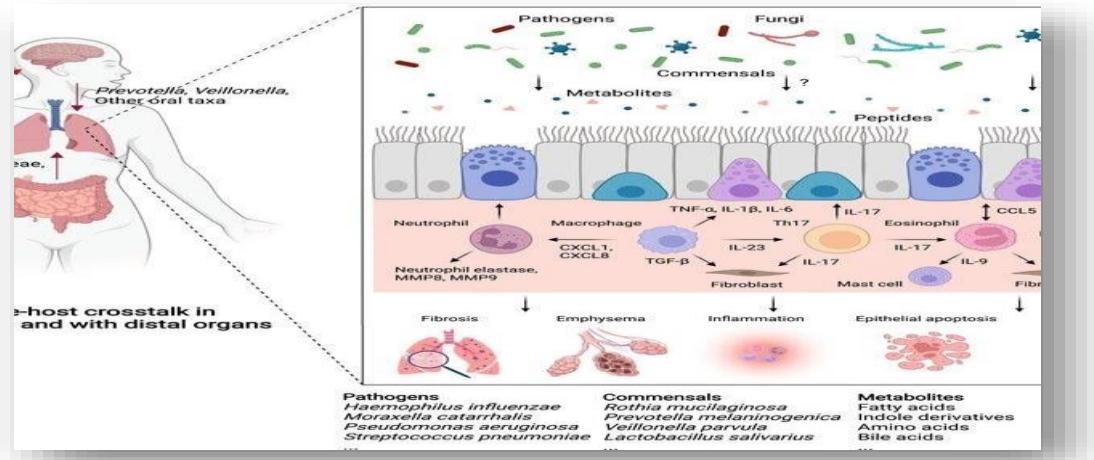
Longtemps considéré comme stérile, le microbiote pulmonaire est aujourd'hui reconnu comme un écosystème microbien complexe, bien que sa densité soit nettement inférieure à celle des microbiotes intestinal et buccal (**Dickson, R. P, 2023**). Il est principalement composé des genres *Streptococcus*, *Prevotella* et *Veillonella*, reflétant en partie une colonisation par microaspiration depuis la cavité buccale (**Hilty et al., 2010**). Le microbiote pulmonaire évolue dans un environnement aérobique, soumis à un flux d'air continu et à des mécanismes de clairance efficaces (ascenseur mucociliaire, immunité innée), qui limitent la prolifération bactérienne (**Dickson et al., 2016**). Il joue un rôle crucial dans la modulation locale des réponses immunitaires et la prévention des infections respiratoires. Des déséquilibres microbiens pulmonaires sont associés à des pathologies respiratoires chroniques telles que l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et les infections pulmonaires (**Hilty et al., 2010** ; **Molyneaux et al., 2013**). Par ailleurs, le mycobiote pulmonaire, incluant des champignons comme *Aspergillus*, *Candida* et *Malassezia*, constitue une composante importante, dont la dysbiose est également liée à l'évolution des maladies respiratoires (**Andréjak & Delhaes, 2015**).

**I.4.4. Interactions et axes de communication :****I.3.4.1. Interconnexion via l'axe intestin-poumon :**

L'axe intestin-poumon désigne une interface physiopathologique et immunologique à travers laquelle le microbiote intestinal exerce une influence systémique sur les fonctions pulmonaires, notamment en matière d'homéostasie immunitaire, de défense contre les pathogènes et de modulation des inflammations. Cette communication bidirectionnelle repose sur des mécanismes biologiques complexes incluant la diffusion de métabolites microbiens, la migration de cellules immunitaires éduquées dans l'environnement intestinal, ainsi que, dans certaines conditions, la translocation de microorganismes ou de leurs composants. Ces interactions inter-organes participent à la régulation de la réponse immunitaire pulmonaire et jouent un rôle crucial dans l'émergence ou la prévention de diverses pathologies respiratoires (**Marsland et al., 2015 ; Héry-Arnaud, 2024**).

- **Communication par les métabolites microbiens** : le microbiote intestinal, en tant que métaboliseur de résidus alimentaires non digestibles, produit une vaste gamme de métabolites bioactifs, dont les acides gras à chaîne courte (AGCC) acétate, propionate et butyrate issus de la fermentation des fibres alimentaires. Ces molécules diffusent à travers l'épithélium intestinal, rejoignent la circulation systémique et atteignent le tissu pulmonaire, où elles exercent un rôle de modulation immunitaire locale. Plus spécifiquement, les AGCC sont capables d'induire la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg) et de moduler l'activité des macrophages alvéolaires, contribuant ainsi à une réponse immunitaire de type anti-inflammatoire (**Marsland et al., 2015**). Ce mécanisme participe non seulement à la protection contre les agents infectieux respiratoires, mais également à la prévention des réponses immunoallergiques exacerbées, notamment dans les modèles expérimentaux d'asthme murin (**Héry-Arnaud, 2024**). D'autres métabolites microbiens, tels que les dérivés du tryptophane (ex. : indole-3-aldéhyde), les acides biliaires modifiés par les bactéries intestinales, ou encore certains peptides bactériens (muropeptides, formyl-peptides), interagissent également avec les cellules immunitaires et épithéliales pulmonaires. Ils influencent la perméabilité de la barrière respiratoire, la sécrétion de cytokines (ex. : IL-10, IL-22), ainsi que les cascades de signalisation intracellulaire impliquées dans les réponses innées et adaptatives (**Gallardo, 2024 ; Song et al., 2024**).

- **Les cellules immunitaires migrantes :** outre les signaux métaboliques, l'axe intestin-poumon est également modulé par la migration de cellules immunitaires entre les compartiments muqueux. Les lymphocytes T naïfs, activés dans les structures lymphoïdes associées à l'intestin (plaques de Peyer, ganglions mésentériques), peuvent acquérir des molécules d'adressage leur permettant de circuler vers les tissus pulmonaires. Cette migration permet la colonisation pulmonaire par des lymphocytes T régulateurs (Treg) et autres cellules effectrices éduquées à la tolérance antigénique intestinale. Une fois dans le microenvironnement pulmonaire, ces cellules participent à l'équilibre immunitaire en limitant les réactions pro-inflammatoires face à des stimuli non pathogènes (**Biocodex Microbiota Institute, 2023**). Les cellules dendritiques et macrophages intestinaux peuvent également participer à cette communication, en circulant ou en relayant des signaux immunomodulateurs systémiques via la sécrétion de cytokines ou chimiokines spécifiques, contribuant ainsi à une coordination inter-muqueuse du système immunitaire (**Héry-Arnaud, 2024**).
- **Translocation microbienne et implications pathologiques :** Dans des conditions de dysbiose intestinale définie par une altération qualitative et/ou quantitative de la composition du microbiote la production d'AGCC est réduite, tandis que la perméabilité intestinale augmente. Il en résulte une translocation potentielle de bactéries vivantes, d'antigènes microbiens à savoir LPS, peptidoglycans ou de vésicules extracellulaires vers la circulation systémique. Cette translocation microbienne est impliquée dans l'activation aberrante du système immunitaire pulmonaire, avec pour conséquence l'induction d'une inflammation chronique susceptible de contribuer à la physiopathologie de pathologies respiratoires telles que l'asthme, la BPCO, ou encore les infections pulmonaires récidivantes (**Oliero, 2024** ; **Biocodex Microbiota Institute, 2023**). Ainsi, lors d'une infection grippale, la perturbation du microbiote intestinal entraîne une chute des niveaux circulants d'acétate, réduisant l'efficacité des macrophages alvéolaires dans le contrôle des surinfections bactériennes secondaires (**Oliero, 2024**). Dans le contexte de la COVID-19, la translocation microbienne et la dysbiose intestinale ont été associées à une aggravation de l'orage cytokinique, exacerbant l'inflammation pulmonaire et contribuant à la dégradation de l'état clinique (**Gallardo, 2024**).



**Figure 4:** Diaphonie microbiome-hôte dans les voies respiratoires locales et entre les poumons et les organes distaux (Yi et al., 2022).

#### I.4.5. Facteurs influençant la composition du microbiote :

La composition du microbiote, notamment chez le nouveau-né, est le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs prénatals, périnataux et postnataux. Ces facteurs agissent de concert pour moduler la diversité, la richesse et la fonctionnalité des communautés microbiennes colonisant l'organisme humain dès les premiers instants de la vie (Barker-Tejeda et al., 2024 ; Tamburini, Shen, Wu, & Clemente, 2016).

##### I.3.5.1. Facteurs prénatals :

Avant même la naissance, le microbiote du futur enfant est influencé par la génétique maternelle ainsi que par l'environnement intra-utérin. La génétique joue un rôle fondamental en déterminant la susceptibilité à certaines colonisations microbiennes, via des mécanismes immunitaires innés et adaptatifs qui façonnent la reconnaissance et la tolérance aux microbes. Par ailleurs, l'environnement maternel, incluant l'exposition à des agents pathogènes, la qualité de l'air, et les conditions sanitaires, contribue à moduler le microbiote vaginal et intestinal de la mère, qui seront les premiers réservoirs microbiens pour le nouveau-né (Jašarević & Bale, 2021 ; Barker- Tejeda et al., 2024).

L'alimentation de la femme enceinte constitue un facteur majeur. Un régime riche en graisses, par exemple, a été corrélé à la présence dans le méconium (premières selles du nouveau-né) d'une forte proportion d'Enterococcus et d'une faible proportion de Bacteroides, et ce jusqu'à six semaines après la naissance. Cette modification de la composition microbienne initiale a des implications fonctionnelles importantes, notamment sur le métabolisme énergétique et le développement immunitaire du nourrisson (**Valverde-Molina & García-Marcos, 2023 ; Chu et al., 2016**).

De plus, le stress prénatal modifie la dynamique temporelle et spatiale du microbiote maternel et du microbiote des descendants, avec des effets spécifiques selon le sexe, influençant ainsi le développement immunitaire et métabolique des nourrissons (**Jašarević, Howard, Misic, Beiting, & Bale, 2017**).

#### **I.3.5.2. Facteurs périnataux :**

Le mode d'accouchement est un facteur périnatal déterminant. Un accouchement par voie vaginale expose le nouveau-né au microbiote vaginal maternel, riche en lactobacilles et autres bactéries bénéfiques, favorisant une colonisation initiale favorable. En revanche, un accouchement par césarienne limite cette exposition, ce qui peut entraîner une colonisation initiale différente, souvent caractérisée par une plus grande proportion de bactéries environnementales ou cutanées, avec des conséquences potentielles sur le développement immunitaire (**Dominguez-Bello et al., 2016 ; Tamburini et al., 2016**).

D'autres facteurs périnataux incluent l'usage d'antibiotiques maternels ou néonatals, qui peuvent perturber la transmission et l'établissement du microbiote, ainsi que l'environnement hospitalier, qui expose le nouveau-né à des microbiotes spécifiques (**Chu et al., 2016**).

#### **I.3.5.3. Facteurs postnataux :**

Après la naissance, plusieurs éléments influencent la dynamique du microbiote infantile. L'allaitement maternel joue un rôle clé en fournissant non seulement des nutriments mais aussi des

bactéries probiotiques et des prébiotiques (notamment des oligosaccharides) qui favorisent la croissance de bactéries bénéfiques telles que *Bifidobacterium* (**Chichlowski et al., 2023**).

L'alimentation complémentaire, l'exposition à l'environnement familial, la prise d'antibiotiques, et même le contact avec les animaux domestiques modulent la diversité et la stabilité du microbiote intestinal. Ces facteurs influencent la capacité du microbiote à dégrader les polysaccharides complexes en acides gras à chaîne courte (SCFA), tels que l'acéate, le propionate et le butyrate. Ces SCFA jouent un rôle crucial dans le soutien de l'immunité intestinale en stimulant notamment les lymphocytes CD4, essentiels à la réponse immunitaire adaptative et à la tolérance immunologique (**Valverde-Molina & García-Marcos, 2023 ; Barker-Tejeda et al., 2024**).

#### **I.3.5.4. Implications fonctionnelles :**

La composition du microbiote, modulée par une multitude de facteurs exogènes et endogènes, exerce une influence non négligeable sur le fonctionnement physiologique de l'hôte. Une surreprésentation *d'Enterococcus*, induite notamment par un régime maternel riche en graisses, peut altérer le métabolisme énergétique du nourrisson en favorisant une extraction accrue d'énergie à partir des polysaccharides alimentaires. Cette interaction entre microbiote et métabolisme constitue un déterminant clé du développement du système immunitaire intestinal, dont la maturation dépend d'une activation contrôlée des lymphocytes CD4, indispensable au maintien de l'équilibre entre réponses immunitaires protectrices et tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires et microbiens (**Valverde-Molina & García-Marcos, 2023**).

### **II. Microbiote pulmonaire et santé respiratoire :**

#### **II.1. Homéostasie et développement immunitaire :**

Le microbiote pulmonaire, constitué d'un ensemble complexe de micro-organismes colonisant les voies respiratoires inférieures, joue un rôle fondamental dans le maintien de l'homéostasie pulmonaire et la modulation des réponses immunitaires locales. Des études récentes ont mis en évidence l'implication de ce microbiote dans plusieurs fonctions clés, notamment le développement de l'architecture pulmonaire, le renforcement de la barrière contre les agents infectieux, la régulation de l'immunité innée et adaptative, ainsi que l'éducation du système immunitaire (**Le microbiote pulmonaire, un enjeu récent en microbiologie médicale – Société Française de Microbiologie, 2020**).

Chez les souris axéniques, l'absence de microbiote pulmonaire entraîne des altérations anatomiques, telles qu'une diminution de la densité alvéolaire, lesquelles sont réversibles après recolonisation microbienne. Par ailleurs, le microbiote exerce un effet de compétition avec les pathogènes, renforçant ainsi la résistance aux infections pulmonaires (**Brown et al., 2017**).

Sur le plan immunologique, le microbiote pulmonaire influence l'afflux et l'activité des polynucléaires neutrophiles, tout en modulant les réponses inflammatoires. L'instillation nasale du microbiote pulmonaire provenant d'un modèle murin de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) induit chez des souris saines un phénotype hyper-inflammatoire, illustrant le rôle du microbiote dans la pathogénèse des maladies respiratoires (**Yadava et al., 2016**). La composition du microbiote nasopharyngé semble également moduler la susceptibilité aux infections virales, comme cela a été observé dans le contexte de la pandémie de COVID-19 (**Pichon et al., 2018**).

L'éducation du système immunitaire pulmonaire est particulièrement influencée par la maturation du microbiote au cours de la petite enfance. Les enfants évoluant dans un environnement excessivement aseptisé présentent un risque accru de développer un asthme allergique, en lien avec une moindre diversité bactérienne et une colonisation altérée par des bactéries anaérobies strictes du phylum *Bacteroidetes* (**Lynch et al., 2014**). Chez les souriceaux, un enrichissement précoce du microbiote pulmonaire en *Bacteroidetes* est corrélé à l'émergence de lymphocytes T régulateurs et à l'expression du ligand PD-L1 sur les cellules dendritiques, favorisant une tolérance immunitaire vis-à-vis des allergènes inhalés (**Gollwitzer et al., 2014**). À l'inverse, des perturbations précoces de la maturation du microbiote pulmonaire sont associées à une susceptibilité accrue aux réactions allergiques et au développement de l'asthme.

#### **II.4.1. La prévention des infections et l'inflammation :**

Parmi les différentes interfaces muqueuses exposées à l'environnement extérieur, les voies non stériles de l'organisme, telles que les voies respiratoires, gastro-intestinales et urogénitales, hébergent un microbiote commensal qui joue un rôle déterminant dans le maintien de l'homéostasie immunitaire. En conditions physiologiques, ce microbiote exerce une influence régulatrice sur le système immunitaire local, favorisant la tolérance aux antigènes non pathogènes et contribuant à la prévention des réponses inflammatoires excessives (**Sommariva et al., 2020**).

Cette fonction repose notamment sur l'induction, l'activation et le recrutement de cellules immunitaires à potentiel immuno-régulateur, telles que les lymphocytes T régulateurs (Treg), les macrophages alternativement activés (M2) et les cellules dendritiques tolérogènes. Ensemble, ces cellules modulent la réponse immunitaire en limitant l'inflammation tout en maintenant une capacité de défense contre les agents pathogènes. Bien que ce rôle immunomodulateur du microbiote ait été principalement décrit dans le cadre de l'immunité intestinale, des données émergentes suggèrent l'existence de mécanismes similaires dans d'autres muqueuses, notamment au niveau pulmonaire, où le microbiote pourrait également contribuer à l'équilibre immunitaire local (**Littman & Pamer, 2011**).

#### **II.4.2. Rôle immunitaire du microbiote pulmonaire :**

Malgré la nécessité pour les cellules immunitaires pulmonaires de surveiller activement les voies respiratoires afin de prévenir la dissémination d'agents pathogènes, l'une de leurs fonctions essentielles consiste à prévenir l'activation inappropriée de réponses inflammatoires face à des stimuli environnementaux inoffensifs. Le microenvironnement pulmonaire se caractérise ainsi par un état de tolérance immunitaire élevée, principalement orchestré par des sous-populations spécialisées de macrophages alvéolaires (AM) et de cellules dendritiques (DC). Ces cellules régulent l'homéostasie immunitaire locale notamment par l'induction de lymphocytes T régulateurs (Treg) et par la sécrétion de médiateurs immunosuppresseurs tels que la prostaglandine E2 (PGE2), le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et l'interleukine-10 (IL-10). Par ailleurs, des données émergentes suggèrent que le microbiote pulmonaire, en modulant l'activité des cellules immunitaires résidentes, joue un rôle déterminant dans le maintien de cette tolérance immunitaire pulmonaire (**Sommariva et al., 2020**).

#### **II.4.3. Interaction avec le système immunitaire local :**

Les cellules immunitaires résidentes du poumon, notamment les cellules présentatrices d'antigènes (APC) telles que les macrophages alvéolaires (AM) et les cellules dendritiques (DC), ainsi que les cellules épithéliales des voies respiratoires, possèdent des récepteurs spécialisés appelés récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR, pattern recognition receptors). Ces capteurs moléculaires permettent la détection de motifs moléculaires associés aux

pathogènes (PAMP) ou dérivés de l'hôte en situation de stress ou de dommage tissulaire (DAMP). Les principales familles de PRR incluent les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type NOD (NLR), les récepteurs de lectine de type C (CLR) et les récepteurs activés par les protéases (PAR). Leur engagement par leurs ligands respectifs déclenche des cascades de signalisation intracellulaires menant à l'induction de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires, des interférons de type I et des peptides antimicrobiens. Cette activation constitue un mécanisme clé pour l'initiation et l'orientation des réponses immunitaires innées et adaptatives face aux agents infectieux (**Sommariva et al., 2020**). Le partage de ligands des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires (PRR) entre les bactéries commensales et les agents pathogènes pose la question cruciale de la capacité du système immunitaire pulmonaire à initier une réponse rapide et appropriée en cas d'infection. L'immunité innée repose sur des capteurs capables de différencier les signaux de danger, associés à des situations pathologiques et déclencheurs d'une réponse pro-inflammatoire, des signaux de sécurité, émis par les tissus sains, les aliments ou le microbiote symbiotique. Cette discrimination contextuelle permet d'éviter des réponses inflammatoires inappropriées face à des stimuli non pathogènes. Bien que ces mécanismes de tolérance et d'activation aient été largement décrits dans le tractus intestinal, il est légitime de supposer que des processus analogues opèrent au niveau du tissu pulmonaire, assurant un équilibre entre protection immunitaire et préservation de l'homéostasie (**Swiatczak & Cohen, 2015**).

### **III. Dysbiose pulmonaire :**

#### **III.1. Définition :**

La dysbiose pulmonaire désigne un déséquilibre dans la composition du microbiote pulmonaire, cet ensemble de micro-organismes tels que les bactéries, les champignons et les virus qui résident naturellement dans les poumons. Ce microbiote, autrefois considéré comme inexistant ou stérile, est aujourd'hui reconnu comme un écosystème complexe et essentiel au maintien de la santé pulmonaire. Lors d'une dysbiose, une diminution de la diversité microbienne est souvent observée, accompagnée d'une prolifération de micro-organismes pathogènes comme les *Proteobacteria*, aux dépens de bactéries bénéfiques telles que les *Bacteroidetes*. Ce déséquilibre compromet l'homéostasie des poumons, ce qui favorise des processus inflammatoires et augmente le risque de développer des maladies respiratoires chroniques ou infectieuses (**Hufnagl et al., 2020**).

**III.2. Causes :**

La dysbiose pulmonaire peut résulter de nombreux facteurs interagissant de manière complexe. Ces causes incluent :

**III.4.1. Facteurs environnementaux :**

Les agressions environnementales représentent une des principales sources de dysbiose pulmonaire. L'exposition prolongée à la fumée de tabac altère significativement le microbiote, créant un environnement favorable aux bactéries pathogènes. De même, la pollution atmosphérique, avec ses particules fines et ses agents toxiques, provoque des modifications durables du microbiote pulmonaire. Les infections respiratoires répétées constituent également un facteur aggravant, perturbant temporairement ou de façon permanente l'équilibre microbien. Enfin, les changements alimentaires et les conditions de vie, comme le passage d'un environnement rural à un milieu urbain, influencent indirectement la composition du microbiote (Lin et al., 2023).

**III.4.2. Facteurs périnataux et développementaux :**

Le développement initial du microbiote pulmonaire est influencé par des événements précoces de la vie, notamment le mode d'accouchement. Les nouveau-nés issus de la voie basse acquièrent un microbiote maternel diversifié et protecteur, contrairement aux enfants nés par césarienne, qui présentent une colonisation microbienne limitée. La prématureté et les conditions spécifiques des premiers mois de vie, comme l'exposition aux antibiotiques ou à une alimentation spécifique, jouent également un rôle majeur dans la structuration du microbiote pulmonaire. Ces influences précoces peuvent avoir des répercussions à long terme, prédisposant à des dysbioses pulmonaires futures (Lee et al., 2019).

**III.4.3. Traitements médicaux :**

L'usage excessif ou prolongé d'antibiotiques constitue une des principales causes iatrogènes de la dysbiose pulmonaire. En éliminant non seulement les pathogènes ciblés mais aussi les bactéries commensales bénéfiques, les antibiotiques modifient profondément la composition

microbienne. De manière similaire, certains traitements comme les corticostéroïdes, largement utilisés dans les maladies respiratoires, perturbent l'équilibre du microbiote en modifiant les réponses immunitaires locales (**Marathe et al., 2022**).

#### **III.4.4. Interactions microbiote intestinal-pulmonaire :**

Le concept de l'axe intestin-poumon met en lumière les interactions complexes entre ces deux écosystèmes microbiens. Une dysbiose intestinale, souvent causée par des troubles alimentaires ou des maladies métaboliques, peut affecter indirectement le microbiote pulmonaire via des mécanismes immunitaires et métaboliques. Par exemple, les métabolites bactériens produits dans l'intestin, tels que les acides gras à chaîne courte, peuvent moduler les réponses inflammatoires dans les poumons. Cette interconnexion souligne l'importance d'une approche globale dans l'étude et la gestion des déséquilibres microbiens (**Marsland et al., 2015**).

#### **III.4.5. Maladies respiratoires chroniques :**

Les pathologies chroniques comme l'asthme, la BPCO, la mucoviscidose et la fibrose pulmonaire idiopathique sont fréquemment associées à une dysbiose pulmonaire. Par exemple, chez les patients asthmatiques, on observe une réduction des espèces commensales et une augmentation de bactéries opportunistes pathogènes. Ces déséquilibres exacerbent les processus inflammatoires déjà présents dans ces maladies, ce qui favorise leur progression. Dans le cas de la mucoviscidose, la colonisation persistante par des bactéries comme *Pseudomonas aeruginosa* illustre clairement l'impact délétère d'une dysbiose pulmonaire (**Galeana-cadena et al, 2023**).

*Parmi les différentes pathologies respiratoires associées à la dysbiose pulmonaire, l'asthme se distingue comme l'axe principal de notre étude, en raison de son lien étroit avec les déséquilibres microbiens et son impact significatif sur les processus inflammatoires et immunitaires*

#### **III.3. Dysbiose du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques :**

La dysbiose, ou diminution de la diversité microbienne, est un phénomène fréquemment observé dans les pathologies respiratoires. Elle est caractérisée par un déséquilibre de la composition du microbiote par rapport à son état eubiotique. Ce déséquilibre est associé à des

dysfonctionnements biologiques qui peuvent avoir des répercussions cliniques importantes. (Galeana-Cadena et al., 2023).

### **III.3.1. Altération du microbiote chez les patients asthmatiques :**

Des données récentes montrent que la dysbiose microbienne, même lorsqu'elle est localisée, peut avoir des effets systémiques influençant des organes à distance, tels que les poumons. Bien que ces derniers soient anatomiquement distincts, ils entretiennent une communication étroite avec d'autres microbiotes corporels, notamment intestinal, par des voies immunologiques et métaboliques. Ces interactions renforcent l'idée que la dysbiose est un facteur important dans la physiopathologie de maladies respiratoires, incluant l'asthme, la mucoviscidose, et les infections pulmonaires (Liu et al., 2025).

### **III.3.2. Réduction de la diversité bactérienne :**

La diminution de la diversité microbienne est un phénomène critique dans la dysbiose. Elle perturbe l'équilibre naturel entre le microbiote et son hôte, influençant négativement le système immunitaire. Une telle altération peut mener à une rupture de la tolérance immunitaire, favorisant ainsi l'apparition de maladies atopiques comme l'asthme. Par ailleurs, une moindre diversité microbienne est souvent corrélée à une exposition environnementale limitée, augmentant le risque de développer des pathologies respiratoires (Ferrad, 2025).

### **III.3.3. Augmentation de certaines bactéries pro-inflammatoires :**

Chez les enfants asthmatiques, une augmentation de certaines bactéries pro-inflammatoires, telles que *Prevotella bivia*, *P. disiens*, *P. oris*, et *Bacteroides fragilis*, a été observée dans le microbiote oral et intestinal. Ces bactéries produisent des peptides qui stimulent la production de cytokines inflammatoires par les cellules immunitaires, aggravant ainsi les processus inflammatoires associés à l'asthme (Yan et al., 2024).

### **III.3.4. Diminution des bactéries commensales protectrices :**

Certaines études ont mis en évidence une diminution des bactéries commensales ayant des propriétés immunomodulatrices, telles que *Lactobacillus rhamnosus*. Par exemple, des expériences animales ont montré que l'administration de cette bactérie pouvait protéger contre des infections virales telles que celles causées par le virus respiratoire syncytial (Huang & Boushey, 2015).

**III.4. Lien entre dysbiose et sévérité de l'asthme :****III.4.1. Colonisation précoce et sévérité de la maladie :**

Une colonisation précoce des voies respiratoires par des bactéries telles que *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, ou *Streptococcus pneumoniae* chez des nourrissons a été corrélée à un risque accru de développement de l'asthme. Ces bactéries sont également associées aux exacerbations asthmatiques, souvent en présence d'infections virales concomitantes (Zhao et al., 2022).

**III.4.2. Rôle des infections pulmonaires dans la progression de l'asthme :**

Les infections virales sont un facteur aggravant reconnu de l'asthme. Par ailleurs, les altérations du microbiote respiratoire observées dans d'autres maladies respiratoires, comme la mucoviscidose ou la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), sont étroitement liées à la sévérité clinique de ces affections (Durack et al., 2017).

**III.5. Impact des traitements de l'asthme sur le microbiote pulmonaire :****III.5.1. Effets des corticostéroïdes inhalés :**

Les corticostéroïdes inhalés, bien qu'essentiels dans le traitement de l'asthme, ont des effets immunsupresseurs qui altèrent la diversité microbienne pulmonaire. Cette altération favorise la prolifération de certaines espèces pathogènes et peut contribuer à l'exacerbation des symptômes asthmatiques (Mainguy-Seers & Lavoie, 2021).

**III.5.2. Conséquences des antibiothérapies répétées :**

Les traitements antibiotiques répétés ont un effet durable sur la diversité du microbiote, entraînant une altération progressive de l'écosystème microbien et augmentant les risques de dysbiose (Ferrad, 2025).

**III.5.3. Rôle des bronchodilatateurs :**

En plus de leur effet sur la relaxation des muscles lisses bronchiques, les bronchodilatateurs présentent des propriétés anti-inflammatoires, participant ainsi au contrôle des symptômes asthmatiques. Ces effets pourraient également influencer indirectement le microbiote pulmonaire, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour explorer ce lien (Tattersfield, 2006).

**IV. Influence du microbiote sur la physiopathologie de l'asthme :**

À l'instar du microbiote intestinal, le microbiote respiratoire entretient une interaction permanente avec le système immunitaire de son hôte humain. Cette relation étroite a conduit à de

nouvelles hypothèses concernant la physiopathologie de l'asthme (Masson, 2018). Les interactions entre ces micro-organismes et le système immunitaire de l'hôte jouent un rôle essentiel dans la santé respiratoire et le développement de maladies (Tian, Li, et al., 2024).

#### **IV.1. Lien entre microbiote et inflammation pulmonaire :**

Bien que l'inflammation aiguë, une réponse essentielle du système immunitaire pour lutter contre les agents pathogènes, soit bénéfique en cas d'infection, l'inflammation chronique peut, quant à elle, nuire à la fonction pulmonaire en contribuant au développement et à l'aggravation de certaines maladies (Oliero, 2024).

- **Asthme** : Le microbiote intestinal et le microbiote respiratoire sont étroitement liés au déclenchement et à la gravité de l'asthme (Tian, Yuan, et al., 2024).
- **Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** : Le microbiote pulmonaire peut contribuer à l'aggravation de la BPCO en réduisant les niveaux de miR-122 et de miR-30a, tout en augmentant l'expression de l'interleukine-17a (IL-17a) (Chen et al., 2023).

##### **IV.1.1. Rôle des endotoxines bactériennes :**

Les endotoxines, issues de bactéries, sont des agents particulièrement puissants dans le déclenchement de l'inflammation des voies respiratoires (Rooij et al., 2024). Il favorise le processus inflammatoire en stimulant la sécrétion de cytokines induites par l'infarctus, notamment par l'activation de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de la synthase inducible de l'oxyde nitrique (iNOS) dans les cellules immunitaires activées (Park et al., 2022).

##### **IV.1.2. Activation des récepteurs immunitaires :**

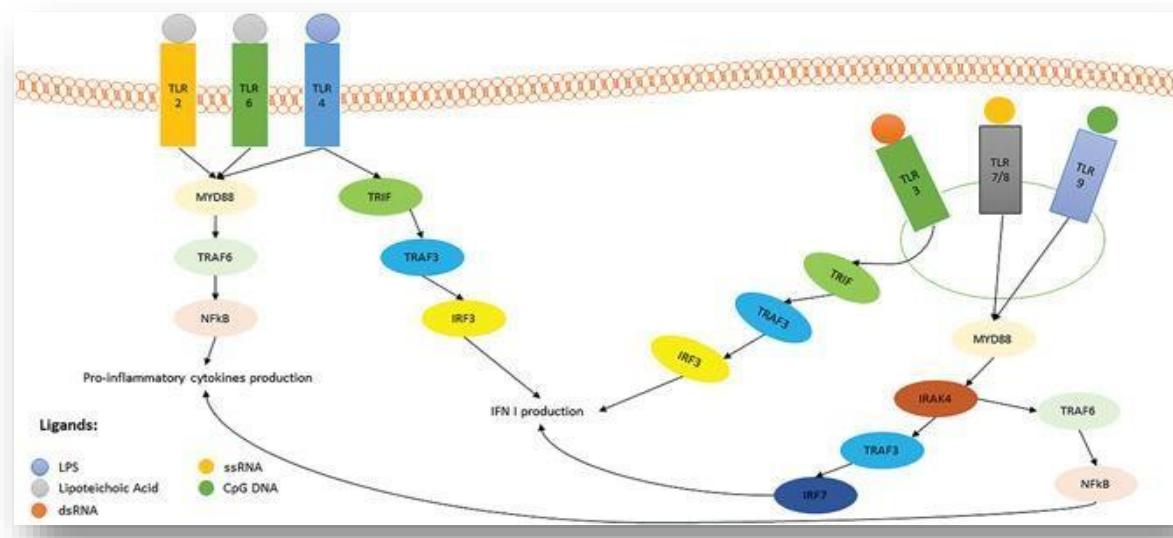
###### **✓ Cytokines pro-inflammatoire :**

Les interleukines, notamment l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-1 (IL-1), l'interleukine-17 (IL-17), ainsi que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), jouent un rôle crucial dans les lésions pulmonaires observées chez les patients atteints de SDRA, en lien avec les altérations de l'épithélium respiratoire (Montazersahab et al., 2022). Les cytokines exercent leur action en se fixant sur des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules cibles. Cette interaction déclenche des voies de signalisation intracellulaire, entraînant une modification de l'expression génétique de la cellule. La capacité d'une cellule à répondre à une cytokine donnée

dépend de la présence de récepteurs membranaires adaptés. En règle générale, les cytokines et leurs récepteurs présentent une affinité très élevée (**Role of cytokines in asthma, 2014**).

✓ **Les récepteurs TLR :**

Les récepteurs Toll-like (TLR) forment une famille de récepteurs transmembranaires de type I, capables de reconnaître certaines structures glycoprotéiques. Ils sont fortement exprimés dans les cellules dendritiques, les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales des voies respiratoires, notamment bronchiques. Parmi eux, TLR2 et TLR4 figurent parmi les plus étudiés chez les patients présentant des lésions pulmonaires. Ces récepteurs jouent un rôle clé dans la détection des agents pathogènes invasifs, l'activation de la réponse immunitaire, ainsi que dans les mécanismes physiopathologiques des inflammations respiratoires, qu'elles soient aiguës ou chroniques (**Zhang et al., 2024**).



**Figure 5:** La figure illustre le rôle des récepteurs TLR dans l'inflammation pulmonaire (**Khanmohammadi & Rezaei, 2021**).

**IV.2. Microbiote et hyperréactivité bronchique :**

L'asthme bronchique est la maladie respiratoire chronique la plus fréquente chez l'enfant. Il se manifeste par une réponse immunitaire inappropriée, conduisant à une obstruction réversible des voies aériennes, une hyperréactivité bronchique

(HAB) et diverses manifestations cliniques. Le développement de l'asthme chez l'enfant résulte d'interactions complexes entre le système immunitaire, la régulation neuronale et des facteurs génétiques. Ces éléments participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation chronique des voies respiratoires, ainsi qu'au remodelage bronchique (**Chen et al. 2024**).

#### **IV.2.1. Impact des bactéries sur la production de mucus :**

Les allergènes induisent une réponse immunitaire qui mobilise les cellules dendritiques conventionnelles (CDC), lesquelles activent des lymphocytes T CD4+ spécifiques de l'allergène, adoptant un profil Th2. L'accumulation de ces cellules Th2 effectrices dans les poumons favorise alors l'apparition des signes typiques de l'inflammation allergique, tels que l'œdème des tissus, la surproduction de mucus et l'hyperréactivité bronchique (**León, 2023**).

#### **IV.2.2. Effet sur le remodelage bronchique :**

Une inflammation excessive de l'épithélium bronchique peut aggraver cette situation en altérant davantage les jonctions serrées, ce qui compromet l'intégrité de la barrière épithéliale. Ces changements structuraux, connus sous le nom de remodelage des voies respiratoires, peuvent, dans le cadre de l'asthme, provoquer une fibrose sous-épithéliale, une hypertrophie des muscles lisses, un développement excessif des glandes, une production accrue de mucus, une néovascularisation ainsi que diverses altérations de l'épithélium (**Alharris et al., 2022**).

### **IV.3. Interaction entre microbiote pulmonaire et microbiote intestinal :**

Une interaction bidirectionnelle existe entre le microbiote intestinal et celui des poumons, désignée sous le nom d'axe intestin-poumon (GLA). Toute perturbation du microbiote intestinal ou de ses métabolites peut entraîner un déséquilibre de la réponse immunitaire (**Baradaran Ghavami et al., 2021**).

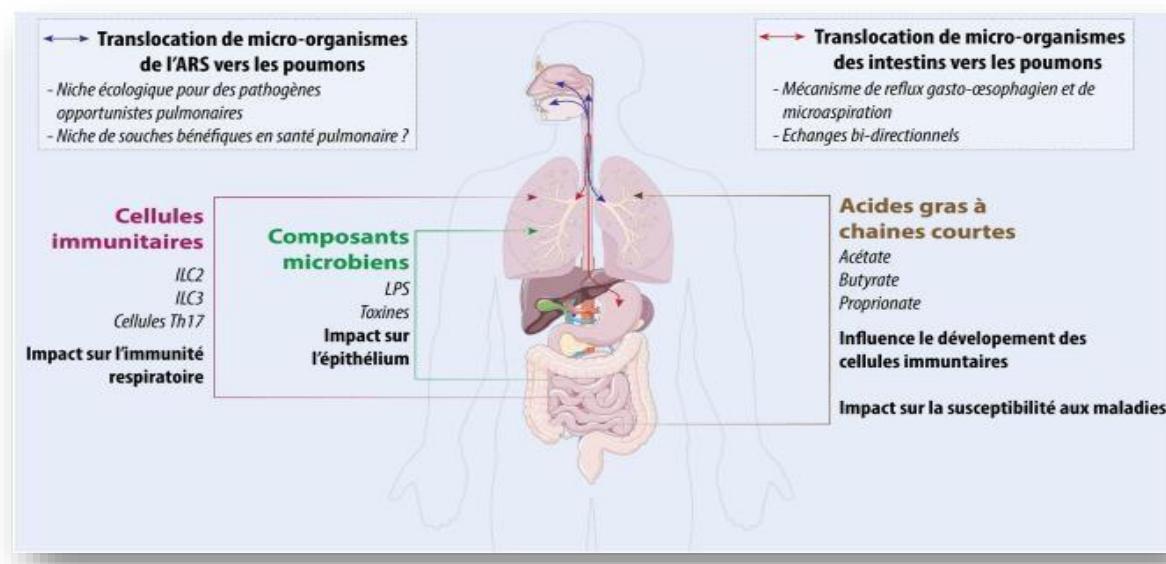
#### **IV.3.1. Axe intestin-poumon et son influence sur l'asthme :**

L'axe intestin-poumon désigne l'ensemble des échanges entre l'intestin et les poumons, incluant les microbes, les signaux moléculaires, les cellules, les composés solubles d'origine microbienne ainsi que les métabolites (**Mathieu et al., 2021**). Le microbiome intestinal régule l'activité des lymphocytes T régulateurs, qui libèrent des médiateurs agissants localement et à

distance, influençant ainsi le développement de l'asthme via l'axe intestin-poumon (Valverde-Molina & García-Marcos, 2023).

#### IV.3.2. Effet des modifications du microbiote intestinal sur l'inflammation pulmonaire :

De nombreuses données indiquent que le déséquilibre du microbiote intestinal influence la réponse immunitaire pulmonaire via l'axe intestin-poumon (Wang et al., 2024). À l'inverse, un déséquilibre dans la composition du microbiote intestinal peut fragiliser la barrière intestinale, permettant ainsi aux agents pathogènes de passer dans la circulation sanguine. Cette translocation peut déclencher des réponses immunitaires inappropriées dans d'autres parties du corps, comme les poumons, augmentant leur vulnérabilité aux infections et aux maladies inflammatoires (Oliero. 2024).



**Figure 6:** La figure montre l'effet des microbiotes intestinal sur l'inflammation pulmonaire (Mathieu et al., 2021).

**V. Méthodes d'étude du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques :**

Les approches traditionnelles d'étude du microbiote bactérien reposaient principalement sur des techniques de culture, dont la sensibilité limitée ne permettait de détecter qu'une fraction restreinte des micro-organismes présents. L'avènement des technologies de séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing, NGS) a marqué un tournant majeur, en offrant une vision beaucoup plus complète et précise de la composition microbienne, notamment au niveau pulmonaire. Parmi ces approches, le séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, partiellement ou dans son intégralité, constitue la méthode de référence pour caractériser les populations bactériennes. Ce gène, conservé chez tous les procaryotes, permet une identification taxonomique fine grâce à la variabilité de certaines de ses régions. Cependant, la qualité des résultats issus du séquençage dépend de nombreux paramètres expérimentaux. Des facteurs tels que la méthode d'extraction de l'ADN, le choix de la polymérase, des amorces, ainsi que la sélection de la région cible du gène 16S peuvent influencer la représentativité et la fiabilité des données obtenues, soulignant la nécessité d'une standardisation rigoureuse des protocoles (Akoumia, 2024).

Toutefois, avant d'accéder à l'analyse moléculaire, une étape déterminante précède toute investigation : le prélèvement de l'échantillon biologique. En effet, la pertinence des données générées dépend étroitement de la qualité de cette étape initiale, car une contamination ou un échantillonnage inadéquat peut compromettre l'ensemble de l'analyse.

**V.1. Techniques de prélèvement pour l'étude du microbiote pulmonaire :**

L'échantillonnage représente une étape essentielle dans l'étude du microbiote pulmonaire. La qualité, la représentativité et la fiabilité des données obtenues dépendent directement de la méthode de prélèvement utilisée. Diverses approches, invasives ou non, avec ou sans recours à la bronchoscopie, ont été développées à cette fin. Chaque technique présente des avantages et des limites, influençant la charge microbienne détectée, le risque de contamination par la flore des voies aériennes supérieures (VAS) et la reproductibilité des analyses (Dahyot et al., 2017). La sélection de la méthode repose sur un compromis entre la précision microbiologique souhaitée, le contexte clinique, la tolérance du patient et les ressources disponibles.

## V.2. Techniques non invasives :

- **Expectoration induite** : est une méthode non invasive largement utilisée pour collecter des sécrétions bronchiques, notamment dans l'étude des phénotypes inflammatoires de l'asthme. Elle repose sur l'inhalation d'une solution saline hypertonique, laquelle induit la toux et permet l'extraction d'un échantillon de mucus bronchique (**Schleich et al., 2022**). Cette technique est généralement bien tolérée et permet l'obtention de volumes suffisants pour les analyses microbiologiques et cytologiques. Toutefois, elle est chronophage, nécessite un encadrement spécialisé et présente un risque significatif de contamination par la flore oropharyngée, ce qui peut fausser l'interprétation des résultats (**Pichon, Lina & Josset, 2018**). Afin de pallier ces limites, plusieurs biomarqueurs de substitution ont été explorés. Le monoxyde d'azote exhalé (FeNO) constitue l'un des indicateurs les plus étudiés, notamment pour l'évaluation de l'inflammation éosinophilique. Un seuil supérieur à 41 ppb est généralement considéré comme évocateur d'une inflammation bronchique active. Néanmoins, la variabilité interindividuelle du FeNO, influencée par le tabagisme, l'atopie ou les traitements corticoïdes inhalés, limite son interprétation univoque (**Schleich et al., 2022**).
- **Écouvillonnage nasal et pharyngé** : c'est une méthode rapide et peu invasive, couramment utilisée pour la détection d'agents pathogènes respiratoires, notamment viraux. Bien qu'elle présente un bon rendement diagnostique, elle expose à des effets secondaires légers tels qu'une gêne locale ou des saignements. Dans de rares cas, des complications sévères, telles que des brèches de la base du crâne responsables de fuites de liquide céphalo-rachidien, ont été décrites, soulignant l'importance d'une formation rigoureuse des opérateurs (**AVIS DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE, 2021**) ; (**Föh et al., 2021**). L'écouvillonnage pharyngé, quant à lui, est également sujet à une contamination élevée par la flore buccale, ce qui limite sa pertinence pour l'exploration du microbiote pulmonaire profond (**Pichon et al., 2018**).

## V.3. Techniques invasives :

- **Lavage broncho-alvéolaire (LBA)** : est une technique mini-invasive, introduite dans les années 1970, qui constitue la méthode de référence pour l'étude du microenvironnement

pulmonaire. Réalisé sous fibroscopie bronchique, il consiste à instiller une solution saline stérile dans un segment pulmonaire cible, puis à l'aspirer pour récupérer un fluide biologique représentatif des voies respiratoires inférieures (**Bronchoalveolar Lavage, 2007**) ; (**Meyer et al., 2012**). Le liquide obtenu, ou bronchoalveolar lavage fluid (BALF), contient des cellules immunitaires, des protéines, des lipides et divers médiateurs solubles, permettant une analyse fonctionnelle et immunologique approfondie. Parmi les molécules fréquemment identifiées figurent l'albumine, les immunoglobulines, la fibronectine, la collagénase ou encore l'α1- antitrypsine. Le BALF est particulièrement utile pour la numération leucocytaire différentielle, les dosages de cytokines (via ELISA ou cytométrie en flux) et l'analyse de l'activité enzymatique, notamment celle de la monoxyde d'azote synthase (NOS), par dosage des nitrites/nitrates (**Kalidhindi et al., 2021**).

- **Prélèvement distal protégé (PDP)** : réalisé à l'aide d'un cathéter à double gaine contenant un bouchon hydrosoluble, introduit dans l'arbre bronchique via un bronchoscope. Ce dispositif permet de limiter la contamination des échantillons par la flore oropharyngée, en garantissant une stérilité jusqu'au site cible. Il est notamment recommandé dans le diagnostic des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, offrant une spécificité proche de celle du LBA tout en étant plus simple à mettre en œuvre (**2020-FP-Respi-2-Prélèvements-Respiratoires.Pdf, 2020**).
- **Brossage télescopique protégé** : cette technique consiste à insérer une brosse stérile protégée par un double cathéter télescopique jusqu'aux bronches distales, permettant le prélèvement ciblé de cellules bronchiques et de microorganismes. Elle offre une excellente précision microbiologique et cytologique, tout en minimisant la contamination. Le brossage télescopique protégé est particulièrement adapté aux études fines du microbiote pulmonaire et des interactions hôte-pathogène (**SRLF, 2020**).
- **Écouvillonnage bronchique** : l'écouvillonnage bronchique est réalisé via le canal opérateur de la bronchoscope, en insérant un écouvillon stérile jusqu'aux voies distales. Moins invasif que le LBA, il permet de recueillir du matériel microbiologique avec un risque de contamination réduit. Il constitue une alternative utile, notamment lorsque le lavage broncho-alvéolaire est contre-indiqué, bien que les volumes recueillis soient souvent moindres et que sa standardisation reste limitée.

- **Biopsie pulmonaire chirurgicale** : la biopsie pulmonaire chirurgicale constitue une méthode invasive, réservée aux cas complexes où les autres techniques de prélèvement ne permettent pas d'établir un diagnostic précis. Elle permet l'obtention d'un fragment tissulaire pour une analyse histopathologique détaillée. Toutefois, du fait de son caractère invasif, de son coût élevé et des risques associés (saignements, pneumothorax, infections), elle est rarement utilisée dans les études de microbiote pulmonaire, sauf en contexte de maladie interstitielle pulmonaire sévère (**Dahyot et al., 2017**).

#### **V.4. Méthodes d'analyse du microbiote pulmonaire chez les asthmatiques :**

Le paradigme d'un arbre respiratoire stérile est aujourd'hui dépassé, au profit de la reconnaissance d'un microbiote pulmonaire structuré, en constante interaction avec l'hôte. Ce microbiote, bien que quantitativement modeste comparé à son homologue intestinal, constitue un élément clé de l'homéostasie respiratoire. Son altération en particulier dans les contextes d'inflammation chronique tels que l'asthme est désormais considérée comme un facteur de modulation immunitaire, voire de pathogénicité directe (**Houdouin et al., 2017 ; Andréjak & Delhaes, 2015**). Pour appréhender la complexité de ces communautés microbiennes, un arsenal méthodologique s'est développé, combinant culture classique, biologie moléculaire à haut débit, et analyses multi-omiques intégrées.

##### **V.4.1. Culture microbiologique classique :**

Les premières investigations du microbiote pulmonaire s'appuyaient exclusivement sur des techniques de culture aérobies et anaérobies, visant l'isolement de bactéries pathogènes sur des milieux sélectifs. Ces approches restent utiles pour la mise en évidence de certains germes cultivables, notamment dans un contexte clinique. Toutefois, leur pouvoir discriminant est limité par l'incapacité à détecter les espèces non cultivables, souvent dominantes dans les niches muqueuses à faible densité microbienne. De plus, ces méthodes présentent un biais important lié aux conditions de culture, et sous-estiment largement la diversité réelle du microbiome pulmonaire (**Andréjak & Delhaes, 2015**).

#### V.4.2. Séquençage ciblé du gène 16S rRNA :

L'essor des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) a transformé notre compréhension du microbiote. Le séquençage ciblé du gène 16S rRNA, en raison de ses régions conservées intercalées par des segments hypervariables, permet une identification bactérienne à haute résolution taxonomique. Chez les asthmatiques, ce type de profilage met en évidence une dysbiose caractéristique, marquée par une augmentation relative de *Proteobacteria* (notamment *Haemophilus influenzae*) et une raréfaction des *Bacteroidetes*, en particulier *Prevotella spp.* (Houdouin et al., 2017 ; Biocodex Microbiota Institute, 2023). La richesse taxonomique (diversité alpha) y est souvent diminuée, et les profils de diversité bêta révèlent des signatures microbiennes spécifiques aux phénotypes d'asthme, suggérant des interactions causales potentielles.

#### V.4.3. Métagénomique et métatranscriptomique :

Les approches métagénomiques shotgun, en séquençant l'intégralité du génome microbien sans amplification préalable, offrent un spectre d'analyse plus large. Elles permettent non seulement une identification taxonomique indépendante du gène 16S, mais également l'exploration des voies métaboliques et des fonctions codées par le microbiote pulmonaire (Huang et al., 2020). Ces données révèlent des altérations fonctionnelles dans le microbiote des asthmatiques, telles qu'une surexpression des gènes liés à la résistance aux antibiotiques, au stress oxydatif et à la biosynthèse des lipopolysaccharides. La métatranscriptomique, bien que plus exigeante en termes de qualité d'échantillon, apporte une couche dynamique essentielle : elle renseigne sur l'expression génique réelle des communautés microbiennes *in situ*, et permet d'identifier des voies activées en réponse à l'environnement inflammatoire pulmonaire.

#### V.4.4. Analyse bioinformatique et intégration écosystémique :

L'exploitation des données générées par le NGS repose sur des pipelines bioinformatiques robustes (QIIME2, Mothur, DADA2), associés à des bases de données de référence telles que SILVA ou Greengenes. L'analyse statistique comprend le calcul de la diversité alpha (Shannon, Simpson) et bêta (UniFrac, Bray-Curtis), ainsi que l'utilisation de modèles de classification supervisée pour établir des corrélations avec les données cliniques (Akoumia, 2024). Ces

approches permettent d'identifier des clusters microbiens distinctifs associés aux différents endotypes d'asthme, enrichissant ainsi la stratification phénotypique des patients.

#### **V.4.5. Contraintes méthodologiques et importance du prélèvement :**

La rigueur dans la collecte des échantillons représente un déterminant critique de la fiabilité des analyses. Les principales méthodes utilisées lavage broncho-alvéolaire (LBA), expectoration induite, aspiration trachéale ou biopsies bronchiques présentent chacune des biais potentiels. Le LBA, bien que plus invasif, fournit un échantillon représentatif de l'arbre respiratoire distal, tandis que l'expectoration est sujette à une contamination oro-pharyngée significative (**Kalidhindi et al., 2021**). La standardisation des protocoles de prélèvement, d'extraction d'ADN et d'analyse bioinformatique est donc indispensable pour permettre la reproductibilité et la comparabilité inter-études.

### **VI. Perspectives thérapeutiques :**

Le traitement de première intention de l'asthme repose généralement sur l'utilisation de médicaments conventionnels, notamment les corticostéroïdes. Toutefois, en raison des variations dans la présentation clinique de la maladie et des différences pharmacogénomiques, certains sous-groupes de patients comme ceux atteints d'asthme non éosinophilique peuvent présenter une réponse insuffisante aux glucocorticoïdes (**Liu et al., 2025**). Il peut être utile d'envisager des alternatives de traitement, (modulation de microbiote) (**Steiner & Lorentz, 2021**).

#### **VI.1. Probiotiques et prébiotiques :**

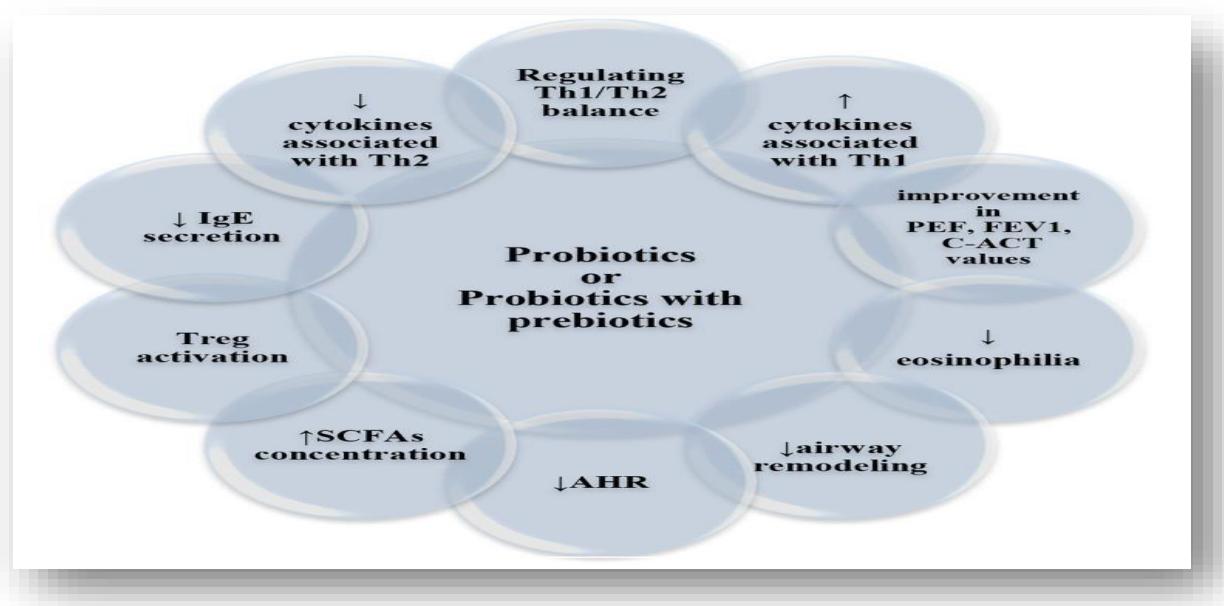
Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, consommés en quantités adéquates, apportent des bienfaits pour la santé (**MoerMans C, et Coll. 2022**). Les bactéries probiotiques les plus fréquemment utilisées appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (**Liu et al., 2021**). Les synbiotiques, associant probiotiques et prébiotiques, favorisent une plus grande diversité du microbiote et diminuent la fréquence des épisodes de respiration sifflante chez les nourrissons et les enfants présentant un risque élevé. Par ailleurs, les postbiotiques produits issus du métabolisme des bactéries probiotiques pourraient également intervenir dans la régulation des réponses immunitaires et contribuer à la prévention des maladies inflammatoires telles que l'asthme (**Fan et al., 2025**).

### VI.1.1. Etudes sur l'effet des probiotiques sur l'inflammation pulmonaire :

Les probiotiques sont largement utilisés pour moduler et améliorer la flore intestinale. Leur administration chez les adultes asthmatiques peut contribuer à une amélioration des fonctions respiratoires (**X. Chen et al., 2024**). Les probiotiques et les prébiotiques exercent des effets immunomodulateurs, capables de réguler les réponses immunitaires et de réduire les réactions allergiques (**Z. Wu et al., 2022**).

### VI.1.2. Potentiel des prébiotiques pour restaurer un microbiote protecteur :

Le concept de prébiotiques repose sur l'apport de substrats alimentaires spécifiques visant à moduler la composition et l'activité du microbiote intestinal, dans le but d'en tirer des bénéfices pour la santé. L'un des principaux défis consiste à approfondir la compréhension des interactions complexes au sein de cet écosystème, tant entre les micro-organismes eux-mêmes qu'avec l'hôte (**Biscarrat, 2023**).



**Figure 7:** Les mécanismes d'action ainsi que les effets potentiels des probiotiques, seuls ou associés à des prébiotiques, dans le contexte de l'asthme (**Kleniewska & Pawliczak, 2024**).

**VI.2. Transplantation de microbiote pulmonaire :**

L'utilisation de probiotiques pour la transplantation du microbiote respiratoire dans le traitement des maladies respiratoires, notamment l'asthme, en est encore au stade expérimental sur des modèles animaux. À ce jour, la communauté scientifique ne recommande pas les probiotiques pour la prévention primaire des maladies allergiques. En revanche, leur supplémentation est envisagée chez les femmes enceintes et/ou allaitantes ainsi que chez les nourrissons présentant des antécédents familiaux d'allergies. Il convient toutefois de souligner qu'aucune souche probiotique spécifique n'est actuellement recommandée, en raison de la grande diversité des souches étudiées et de l'absence de preuves claires sur leur efficacité comparée (**Dihia, 2019**).

**VI.3. Impact de l'alimentation et du mode de vie :**

La hausse des cas d'asthme a été associée à divers facteurs liés à l'environnement et au mode de vie, notamment les habitudes alimentaires (**Musiol et al., 2024**). Des études menées chez l'homme ont démontré que l'augmentation de la consommation de fruits, de légumes, de poissons et d'aliments riches en probiotiques dans l'alimentation entraîne progressivement la production de métabolites purifiés, qui apparaissent comme des cibles prometteuses pouvant servir de stratégies d'intervention complémentaires dans le traitement de l'asthme (**Song et al., 2024**).

**VI.3.1. Influence du régime alimentaire sur le microbiote et l'inflammation :**

L'alimentation influence la barrière muqueuse en modifiant le microbiote intestinal, ce qui peut soit favoriser l'apparition ou l'aggravation de la maladie en cas de régime « pauvre », soit offrir une protection contre celle-ci grâce à un régime « sain » (**Alemao et al., 2021**).

Les données récentes indiquent une progression continue de la prévalence de l'asthme au cours des dernières décennies. Cette hausse pourrait être liée à une évolution des habitudes alimentaires, notamment à une consommation accrue de plats industriels riches en acides gras saturés et trans, en sucres et en sel, ainsi qu'à une diminution de l'apport en fruits, légumes et aliments contenant des acides gras polyinsaturés naturels tels que les oméga-3, 6 et 9. (**Content.Pdf, 2023**).

**VI.3.2. Exposition aux polluants et microbiote pulmonaire :**

L'exposition à la pollution environnementale affecte la santé respiratoire. Cependant, le rôle joué par le microbiote des voies respiratoires dans cette interaction demeure mal compris (**Lin et al., 2023**). En présence de ces substances, l'organisme peut réagir en produisant des anticorps spécifiques, appelés immunoglobulines E (IgE), qui sont à l'origine des manifestations allergiques telles que l'urticaire, les éruptions cutanées, ou encore les crises d'asthme (**Guzylack-Piriou & Bouchaud, 2019**).

**VII. Études récentes sur l'asthme et le microbiote :**

Cette section présente un aperçu des études récentes qui ont examiné l'implication du microbiote dans la physiopathologie de l'asthme. Elle met en lumière les approches méthodologiques, les types d'échantillons étudiés et les principales conclusions tirées de ces travaux.

**Tableau 1 :** études récentes sur le microbiote pulmonaires chez les patients asthmatiques

Maladie	Étude (Auteurs, Année)	Échantillon	Taille de l'échantillon	Méthodes	Type d'asthme	Principales conclusions
<b>Asthme</b>	(Galazzo et al., 2020)	Selles	440 enfants	Séquençage 16S rRNA V3	Asthme pédiatrique (précoce)	Les genres <i>Faecalibacterium</i> et <i>Dialister</i> associés à un risque réduit d'asthme.
<b>Asthme</b>	(Choi et al., 2021)	Expectorations	30 patients (15 non sévère, 15 sévère)	Séquençage 16S, PCR	Asthme sévère vs non sévère	Abondance <i>d'Escherichia</i> et <i>Klebsiella</i> corrélée à la présence et à la gravité de l'asthme.
<b>Asthme</b>	(A. Liu et al., 2021)	Expectorations	58 patients adultes (18-75 ans)	Métagénomique	Non précisé (adultes, mixte)	Présence notable de <i>Coprococcus eutactus</i> chez les asthmatiques.
<b>Asthme</b>	(Xu et al., 2023)	Expectorations	72 patients (7 échantillons exclus pour faible lecture)	Oropharynx swabs (OSs), ITS2, PCR	Non précisé	Les <i>Basidiomycota</i> dominent les voies respiratoires supérieures au niveau fongique.
<b>Asthme</b>	(Wilson et al., 2023)	Selles	36 sujets (17 adultes, 19 enfants)	Séquençage ARN 16S, PCR	Asthme atopique	<i>Prevotella copri</i> (ASV8, ASV50) et <i>Ruminococcus bromii</i> associés à l'asthme atopique.
<b>Asthme</b>	(He et al., 2023)	BAL (modèle animal)	Rats asthmatiques traités par SGT	Séquençage ARNr 16S, PCR	Modèle animal (asthme induit)	Enrichissement en <i>Ruminococcaceae-UCG-005</i> , <i>Candidatus Saccharimonas</i> , <i>Ruminococcus-2</i> et <i>Alistipes</i> .
<b>Asthme</b>	(Bello-Perez et al., 2025)	Expectorations	16 patients	Séquençage ARNr 16S, PCR, transcriptomique	Non précisé	<i>Streptococcus pneumoniae</i> est l'agent bactérien le plus fréquent.
<b>Asthme</b>	(Macowan et al., 2025)	BAL, bronches	Enfants âgés de 1 à 17 ans	Métagénomique, transcriptome de l'hôte	Asthme pédiatrique	Augmentation de <i>Haemophilus influenzae</i> dans les cellules épithéliales des voies respiratoires.
<b>Asthme</b>	(Thorsen et al., 2025)	Écouvillonnage oropharyngé	241 enfants	Séquençage ARN 16S	Asthme pédiatrique	<i>Veillonella</i> (10,3%) et <i>Prévotella</i> (5,9%) dominent le microbiote oropharyngé.

# **Conclusion et perspectives**

### Conclusion et perspectives :

Il est désormais bien établi que le microbiote pulmonaire existe même chez les individus en bonne santé. Il comprend une diversité significative de bactéries, de champignons et de virus. Les projets HMP (Human Microbiome Project) et MetaHIT ont largement bénéficié des avancées des technologies de séquençage pour explorer ce microbiote, tant dans des conditions normales que pathologiques. Toutefois, l'interprétation des résultats reste compliquée par le risque de contamination des échantillons par le microbiote des voies respiratoires supérieures. Ces technologies ont d'abord permis d'analyser les communautés bactériennes, tandis que les autres composantes du microbiote pulmonaire, comme les virus et les champignons, nécessitent encore des études approfondies. Plusieurs facteurs environnementaux influencent ce microbiote, notamment l'exposition précoce aux microorganismes durant l'enfance, qui semble exercer un effet protecteur contre les réactions allergiques. Les antibiotiques, bien que ciblant des agents pathogènes, affectent aussi les espèces commensales du tractus respiratoire. Les déséquilibres du microbiote observés dans les maladies respiratoires suggèrent un rôle potentiel dans leur développement et leur progression, ouvrant la voie à des approches thérapeutiques et préventives ciblant ce microbiote. Cependant, les résultats actuels concernant l'utilisation des probiotiques et prébiotiques dans l'asthme ou la mucoviscidose sont encore insuffisants pour démontrer une efficacité clinique claire.

Le microbiote humain joue un rôle essentiel dans la maturation et le fonctionnement du système immunitaire. Les microbiotes pulmonaire et intestinal influencent la survenue, le type et la sévérité de l'asthme, bien que les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués ne soient pas encore complètement élucidés. Grâce aux progrès du séquençage de l'ADN et de l'ARN, il est désormais possible de caractériser des souches microbiennes auparavant non identifiables, révélant leur implication potentielle dans l'asthme. Des études récentes montrent que la dysbiose intestinale et pulmonaire associée à l'inflammation des voies respiratoires implique des modifications spécifiques de l'abondance microbienne, à différents niveaux taxonomiques (famille, genre, espèce, souche). Ces recherches ont également permis d'identifier de potentielles thérapies ciblant l'immunité innée et le microbiote dans l'asthme.

À la lumière des connaissances actuelles sur l'axe intestin-poumon, la modulation du microbiote, notamment au début de la vie, pourrait constituer une stratégie prometteuse pour

## Conclusion et perspectives

---

prévenir l'asthme ou limiter ses exacerbations. Une compréhension plus fine des mécanismes inflammatoires liés au microbiote, en interaction avec des facteurs de risque comme la génétique ou l'exposition à la fumée de tabac, pourrait permettre d'optimiser les traitements existants ; L'étude du microbiote peut nous aider à comprendre le développement de l'asthme et le lien entre les modifications du microbiote et les infections respiratoires. Chaque patient possède un microbiote unique, et l'étude de ces microbes peut conduire à des traitements personnalisés en fonction du microbiote du patient, permettant ainsi le développement de nouveaux traitements ; Probiotiques , Prébiotiques.

Enfin, une meilleure connaissance du rôle du microbiote dans l'asthme ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques, fondées sur l'alimentation, les probiotiques, ou encore les transplantations de microbiote (fécal ou bactérien). Toutefois, les effets de ces interventions sur le microbiote global et leur impact réel sur la maladie demeurent encore à clarifier par des recherches approfondies.

# **Références bibliographiques**

### Références bibliographiques :

- 05\_HOUDOUIN\_Dossier.pdf. (2017). Retrieved June 24, 2025, from [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/05\\_HOUDOUIN\\_Dossier.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/05_HOUDOUIN_Dossier.pdf)
- 2020-FP-Respi-2-Prélèvements-respiratoires.pdf. (2020). Retrieved June 14, 2025, from <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/03/2020-FP-Respi-2-Pre%CC%81le%CC%80vements-respiratoires.pdf>
- Adda Abbou, L., Aissat, L., Benmicia, H., Amirouche, A., Behloul, S., & Mansouri, K. (2023). Education Thérapeutique des Enfants Asthmatiques : Enquête et application sur une série de cas. *REVUE ALGERIENNE D'ALLERGOLOGIE*, 7(2), 34–41.
- Akinbami, L. J., Moorman, J. E., & Liu, X. (2005-2009). Asthma prevalence, health care use, and mortality; United States, 2005-2009. Retrieved June 15, 2025, from <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/12410>
- Akoumia, K. K. F. (2024). *Rôle du microbiote pulmonaire dans le remodelage vasculaire et l'hypertension artérielle pulmonaire : Nouvel outil et cible biothérapeutique.*
- Akuthota, P., & Busse, W. W. (2020). How Sex and Age of Asthma Onset Influence Difficult Asthma Heterogeneity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 8(10), 3407–3408. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.041>
- Alemao, C. A., Budden, K. F., Gomez, H. M., Rehman, S. F., Marshall, J. E., Shukla, S. D., Donovan, C., Forster, S. C., Yang, I. A., Keely, S., Mann, E. R., El Omar, E. M., Belz, G. T., & Hansbro, P. M. (2021). Impact of diet and the bacterial microbiome on the mucous barrier and immune disorders. *Allergy*, 76(3), 714–734. <https://doi.org/10.1111/all.14548>
- Alharris, E., Mohammed, A., Alghetaa, H., Zhou, J., Nagarkatti, M., & Nagarkatti, P. (2022). The Ability of Resveratrol to Attenuate Ovalbumin-Mediated Allergic Asthma Is Associated With

## Références bibliographiques

---

Changes in Microbiota Involving the Gut-Lung Axis, Enhanced Barrier Function and Decreased Inflammation in the Lungs. *Frontiers in Immunology*, 13, 805770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.805770>

Andréjak, C., & Delhaes, L. (2015). Le microbiome pulmonaire en 2015—Une fenêtre ouverte sur les pathologies pulmonaires chroniques. *médecine/sciences*, 31(11), Article 11. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111011>

AVIS DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE. (2021). Les prélèvements nasopharyngés ne sont pas sans risque. *Bulletin De L'Academie Nationale De Medecine*, 205(6), 555–556. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.04.013>

Baradaran Ghavami, S., Pourhamzeh, M., Farmani, M., Keshavarz, H., Shahrokh, S., Shpichka, A., Asadzadeh Aghdaei, H., Hakemi-Vala, M., Hossein-khannazer, N., Timashev, P., & Vosough, M. (n.d.). Cross-talk between immune system and microbiota in COVID-19. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 1–14.

<https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1991311>

Barker-Tejeda, T. C., Zubeldia-Varela, E., Macías-Camero, A., Alonso, L., Martín-Antoniano, I. A., Rey-Stolle, M. F., Mera-Berriatua, L., Bazire, R., Cabrera-Freitag, P., Shanmuganathan, M., Britz-McKibbin, P., Ubeda, C., Francino, M. P., Barber, D., Ibáñez-Sandín, M. D., Barbas, C., Pérez-Gordo, M., & Villaseñor, A. (2024). Comparative characterization of the infant gut microbiome and their maternal lineage by a multi-omics approach. *Nature Communications*, 15(1), 3004. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47182-y>

Belkaid, Y., & Hand, T. (2014). Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*, 157(1), 121–141. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>

Bello-Perez, M., García-Pachón, E., Gonzalo-Jimenez, N., Ruiz-García, M., Zamora-Molina, L., Baeza-Martinez, C., & Galiana, A. (2025). Gene Expression Profiles Reveal Distinct Mechanisms

## Références bibliographiques

---

Driving Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(2), 627. <https://doi.org/10.3390/ijms26020627>

Berger, P. (2023). Physiopathologie de l'asthme sévère: Quelles cibles moléculaires pour les biothérapies ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 207(5), 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2023.02.006>

Biscarrot, P. (2023). *Exploration approfondie des interactions entre des prébiotiques et une sélection de bactéries intestinales pertinentes pour la santé* [Phdthesis, Université Paris-Saclay]. <https://theses.hal.science/tel-04277243>

Bordenstein, S. R., & Theis, K. R. (2015). Host Biology in Light of the Microbiome: Ten Principles of Holobionts and Hologenomes. *PLOS Biology*, 13(8), e1002226. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002226>

Bronchoalveolar lavage. (2007). ResearchGate. Retrieved June 15, 2025, from [https://www.researchgate.net/publication/228731106\\_Bronchoalveolar\\_lavage](https://www.researchgate.net/publication/228731106_Bronchoalveolar_lavage)

Brown, R. L., Sequeira, R. P., & Clarke, T. B. (2017). The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. *Nature Communications*, 8(1), 1512. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01803-x>

Buffie, C. G., & Pamer, E. G. (2013). Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology*, 13(11), 790–801. <https://doi.org/10.1038/nri3535>

Chen, D., Zeng, Q., Liu, L., Zhou, Z., Qi, W., Yu, S., & Zhao, L. (2023). Global Research Trends on the Link Between the Microbiome and COPD: A Bibliometric Analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18, 765–783. <https://doi.org/10.2147/COPD.S405310>

Chen, X., Yong, S.-B., Yii, C.-Y., Feng, B., Hsieh, K.-S., & Li, Q. (2024). Intestinal microbiota and probiotic intervention in children with bronchial asthma. *Heliyon*, 10(15), e34916. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34916>

## Références bibliographiques

---

<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34916>

Chichlowski, M., van Diepen, J. A., Prodan, A., Olga, L., Ong, K. K., Kortman, G. A. M., Dunger, D. B., & Gross, G. (2023). Early development of infant gut microbiota in relation to breastfeeding and human milk oligosaccharides. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1003032. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1003032>

Choi, S., Sohn, K.-H., Jung, J.-W., Kang, M.-G., Yang, M.-S., Kim, S., Choi, J.-H., Cho, S.-H., Kang, H.-R., & Yi, H. (2021). Lung virome: New potential biomarkers for asthma severity and exacerbation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(4), 1007-1015.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.017>

Chowdhury, N. U., Guntur, V. P., Newcomb, D. C., & Wechsler, M. E. (2021). Sex and gender in asthma. *European Respiratory Review*, 30(162), 210067.

<https://doi.org/10.1183/16000617.0067-2021>

Chu, D. M., Antony, K. M., Ma, J., Prince, A. L., Showalter, L., Moller, M., & Aagaard, K. M. (2016). The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Medicine*, 8, 77. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0330-z>

Chu, D. M., Ma, J., Prince, A. L., Antony, K. M., Seferovic, M. D., & Aagaard, K. M. (2017). Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Medicine*, 23(3), 314–326.

<https://doi.org/10.1038/nm.4272>

Chung, K. F., Dixey, P., Abubakar-Waziri, H., Bhavsar, P., Patel, P. H., Guo, S., & Ji, Y. (2022). Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chinese Medical Journal*, 135(10), 1141–1155. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001990>

Content.pdf. (2023). Retrieved May 5, 2025, from

## Références bibliographiques

---

<https://dspace.ummto.dz/server/api/core/bitstreams/fb585ea1-443c-454b-9638-df065ab59115/content>

Costabel, U., Guzman, J., Bonella, F., & Oshimo, S. (2007). Bronchoalveolar lavage in other interstitial lung diseases. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 28(5), 514–524.

<https://doi.org/10.1055/s-2007-991525>

Cox, J. K., Lockey, R., & Cardet, J. C. (2025). Cough-Variant Asthma: A Review of Clinical Characteristics, Diagnosis, and Pathophysiology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 13(3), 490–498. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.11.005>

Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Sandhu, K., Peterson, V., & Dinan, T. G. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, 19(2), 179–194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)

Dahyot, S., Lemee, L., & Pestel-Caron, M. (2017). Description et place des techniques bactériologiques dans la prise en charge des infections pulmonaires. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 34(10), 1098–1113. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.07.007>

Dalbøge, A., Albert Kolstad, H., Ulrik, C. S., Sherson, D. L., Meyer, H. W., Ebbehøj, N., Sigsgaard, T., Zock, J.-P., Baur, X., & Schluessner, V. (2023). The Relationship Between Potential Occupational Sensitizing Exposures and Asthma: An Overview of Systematic Reviews. *Annals of Work Exposures and Health*, 67(2), 163–181. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxac074>

de Rooij, M. M. T., Erbrink, H. J., Smit, L. A. M., Wouters, I. M., Hoek, G., & Heederik, D. J. J. (2024). Short-term residential exposure to endotoxin emitted from livestock farms in relation to lung function in non-farming residents. *Environmental Research*, 243, 117821.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117821>

Des microbes pulmonaires sur un modèle de puce permettent d’élucider le combat entre l’hôte et son microbiote dans le cas des maladies respiratoires chroniques. (2020). CORDIS | European

## Références bibliographiques

---

Commission. Retrieved June 13, 2025, from <https://cordis.europa.eu/article/id/422059-lung-microbes/fr>

Dickson, R. P., Huang, Y. J., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2013). The lung microbiome and viral-induced exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: New observations, novel approaches. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188(10), 1185–1186. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1573ED>

Dickson, R. P., & Huffnagle, G. B. (2015). The Lung Microbiome: New Principles for Respiratory Bacteriology in Health and Disease. *PLOS Pathogens*, 11(7), e1004923. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004923>

Dihia, Y. (2019). *Etude des infections respiratoires chez l'adulte asthmatique: Comparaison entre le crachat spontané et induit.*

Dixon, A. E., & Que, L. G. (2022). Obesity and Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 43(05), 662–674. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742384>

Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., Bokulich, N. A., Song, S. J., Hoashi, M., Rivera-Vina, J. I., Mendez, K., Knight, R., & Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine*, 22(3), 250–253. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>

Durack, J., Lynch, S. V., Nariya, S., Bhakta, N. R., Beigelman, A., Castro, M., Dyer, A.-M., Israel, E., Kraft, M., Martin, R. J., Mauger, D. T., Rosenberg, S. R., Sharp-King, T., White, S. R., Woodruff, P. G., Avila, P. C., Denlinger, L. C., Holguin, F., Lazarus, S. C., ... National Heart, Lung and Blood Institute's "AsthmaNet." (2017). Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.055>

Eisner, M. D. (2002). Environmental Tobacco Smoke Exposure and Adult Asthma. *Chest*,

## Références bibliographiques

---

121(6), 2084. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.2084>

Fan, D., Hu, J., & Lin, N. (2025). Effects of probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics on pediatric asthma: A systematic review. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1586129.

<https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1586129>

Fernández-Paredes, P. C., Morales, E., Lopez-Soler, C., Garcia-Marcos, L., & on behalf of the NELA Study Group. (2023). Does Asthma Disrupt Psychological Wellbeing in Pregnancy?

Journal of Clinical Medicine, 12(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/jcm12196335>

Ferrad, N. (2025). *Microbiote et Pathologies: De l'équilibre à la dysbiose*. 3.

Föh, B., Borsche, M., Balck, A., Taube, S., Rupp, J., Klein, C., & Katalinic, A. (2021).

Complications of nasal and pharyngeal swabs: A relevant challenge of the COVID-19 pandemic?

*The European Respiratory Journal*, 57(4), 2004004. <https://doi.org/10.1183/13993003.04004-2020>

Galazzo, G., Best, N. van, Bervoets, L., Dapaah, I. O., Savelkoul, P. H., Hornef, M. W., Hutton, E. K., Morrison, K., Holloway, A. C., McDonald, H., Ratcliffe, E. M., Stearns, J. C., Schertzer, J. D., Surette, M. G., Thabane, L., Mommers, M., Lau, S., Hamelmann, E., & Penders, J. (2020). Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood.

*Gastroenterology*, 158(6), 1584–1596. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.024>

Galeana-Cadena, D., Gómez-García, I. A., Lopez-Salinas, K. G., Irineo-Moreno, V., Jiménez-Juárez, F., Tapia-García, A. R., Boyzo-Cortes, C. A., Matías-Martínez, M. B., Jiménez-Alvarez, L., Zúñiga, J., & Camarena, A. (2023). Winds of change a tale of: Asthma and microbiome.

*Frontiers in Microbiology*, 14, 1295215. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1295215>

Gallardo, L. (2024, April 10). Allergies respiratoires: Découverte d'une molécule au rôle majeur dans le déclenchement de l'inflammation. Salle de presse de l'Inserm.

## Références bibliographiques

---

<https://presse.inserm.fr/allergies-respiratoires-decouverte-dune-molecule-au-role-majeur-dans-le-declenchement-de-linflammation/68277/>

Gilbert, J., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400.

<https://doi.org/10.1038/nm.4517>

Gollwitzer, E. S., Saglani, S., Trompette, A., Yadava, K., Sherburn, R., McCoy, K. D., Nicod, L. P., Lloyd, C. M., & Marsland, B. J. (2014). Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nature Medicine*, 20(6), 642–647. <https://doi.org/10.1038/nm.3568>

Grewling, Ł., Ribeiro, H., Antunes, C., Apangu, G. P., Çelenk, S., Costa, A., Eguiluz-Gracia, I., Galveias, A., Gonzalez Roldan, N., Lika, M., Magyar, D., Martinez-Bracero, M., Ørby, P., O'Connor, D., Penha, A. M., Pereira, S., Pérez-Badia, R., Rodinkova, V., Xhetani, M., ... Skjøth, C. A. (2023). Outdoor airborne allergens: Characterization, behavior and monitoring in Europe. *Science of The Total Environment*, 905, 167042. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167042>

Grossman, N. L., Ortega, V. E., King, T. S., Bleecker, E. R., Ampleford, E. A., Bacharier, L. B., Cabana, M. D., Cardet, J. C., Carr, T. F., Castro, M., Denlinger, L. C., Denson, J. L., Fandino, N., Fitzpatrick, A. M., Hawkins, G. A., Holguin, F., Krishnan, J. A., Lazarus, S. C., Nyenhuis, S. M., ... Israel, E. (2019). Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(6), 1524–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.033>

Guarnieri, M., & Balmes, J. R. (2014). Outdoor air pollution and asthma. *The Lancet*, 383(9928), 1581–1592. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60617-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60617-6)

Guilloux, C.-A., Lamoureaux, C., & Héry-Arnaud, G. (2018). [Anaerobic bacteria, the unknown members of the lung microbiota]. *Medecine Sciences: M/S*, 34(3), 253–260.

<https://doi.org/10.1051/medsci/20183403014>

## Références bibliographiques

---

- Guo, P., Li, R., Piao, T. H., Wang, C. L., Wu, X. L., & Cai, H. Y. (2022). Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17, 1565–1575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366126>
- Guzylack-Piriou, L., & Bouchaud, G. (2019). Exposition aux perturbateurs endocriniens et développement des maladies allergiques. *Revue Française d'Allergologie*, 59(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.09.003>
- He, R., Chapin, K., Al-Tamimi, J., Bel, N., Marquié, M., Rosende-Roca, M., Pytel, V., Tartari, J. P., Alegret, M., Sanabria, A., Ruiz, A., Boada, M., Valero, S., & Hinzen, W. (2023). Automated Classification of Cognitive Decline and Probable Alzheimer's Dementia Across Multiple Speech and Language Domains. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 32(5), 2075–2086. [https://doi.org/10.1044/2023\\_AJSLP-22-00403](https://doi.org/10.1044/2023_AJSLP-22-00403)
- Héry-Arnaud, G. (2024). Le microbiote pulmonaire, perspective d'innovation en microbiologie médicale. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2024(563), 43–51. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(24\)76117-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(24)76117-6)
- Hilty, M., Burke, C., Pedro, H., Cardenas, P., Bush, A., Bossley, C., Davies, J., Ervine, A., Poulter, L., Pachter, L., Moffatt, M. F., & Cookson, W. O. C. (2010). Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways. *PLOS ONE*, 5(1), e8578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>
- Huang, C., Yu, Y., Du, W., Liu, Y., Dai, R., Tang, W., Wang, P., Zhang, C., & Shi, G. (2020). Fungal and bacterial microbiome dysbiosis and imbalance of trans-kingdom network in asthma. *Clinical and Translational Allergy*, 10, 42. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00345-8>
- Huang, Y. J., & Boushey, H. A. (2015). The Microbiome in Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.011>
- Hufnagl, K., Pali-Schöll, I., Roth-Walter, F., & Jensen-Jarolim, E. (2020). Dysbiosis of the gut and lung microbiome has a role in asthma. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 75–93.

## Références bibliographiques

---

<https://doi.org/10.1007/s00281-019-00775-y>

Jašarević, E., Hill, E. M., Kane, P. J., Rutt, L., Gyles, T., Folts, L., Rock, K. D., Howard, C. D., Morrison, K. E., Ravel, J., & Bale, T. L. (2021). The composition of human vaginal microbiota transferred at birth affects offspring health in a mouse model. *Nature Communications*, 12(1), 6289. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26634-9>

Jašarević, E., Howard, C. D., Misic, A. M., Beiting, D. P., & Bale, T. L. (2017). Stress during pregnancy alters temporal and spatial dynamics of the maternal and offspring microbiome in a sex-specific manner. *Scientific Reports*, 7, 44182. <https://doi.org/10.1038/srep44182>

Ji, T., & Li, H. (2023). T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1149203>

Khanmohammadi, S., & Rezaei, N. (2021). Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>

Kalidhindi, R. S. R., Ambhore, N. S., & Sathish, V. (2021). Cellular and Biochemical Analysis of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Murine Lungs. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 2223, 201–215. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5_15)

Kelly, F. J., & Fussell, J. C. (2011). Air pollution and airway disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 41(8), 1059–1071. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03776.x>

Klein, M., Dijoux, E., Dilasser, F., Hassoun, D., Mouï, A., Loirand, G., Colas, L., Magnan, A., Sauzeau, V., & Bouchaud, G. (2019). Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme. *La Presse Médicale*, 48(3, Part 1), 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.01.004>

Kleniewska, P., & Pawliczak, R. (2024). Can probiotics be used in the prevention and treatment of bronchial asthma? *Pharmacological Reports*, 76(4), 740. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00618-0>

Koh, A., Vadder, F. D., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to

## Références bibliographiques

---

- Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Komlósi, Z. I., van de Veen, W., Kovács, N., Szűcs, G., Sokolowska, M., O’Mahony, L., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2022). Cellular and molecular mechanisms of allergic asthma. *Molecular Aspects of Medicine*, 85, 100995. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100995>
- Kovaleva, O. V., Romashin, D., Zborovskaya, I. B., Davydov, M. M., Shogenov, M. S., & Gratchev, A. (2019). Human Lung Microbiome on the Way to Cancer. *Journal of Immunology Research*, 2019, 1394191. <https://doi.org/10.1155/2019/1394191>
- Le microbiote pulmonaire, un enjeu récent en microbiologie médicale – Société Française de Microbiologie. (2020, June 10). <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/06/10/9870/>
- LeBlanc, J. G., Milani, C., de Giori, G. S., Sesma, F., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2013). Bacteria as vitamin suppliers to their host: A gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*, 24(2), 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>
- Lee, P., Yacyshyn, B. R., & Yacyshyn, M. B. (2019). Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 21(3), 479–490. <https://doi.org/10.1111/dom.13561>
- León, B. (2023). Understanding the development of Th2 cell-driven allergic airway disease in early life. *Frontiers in Allergy*, 3, 1080153. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1080153>
- Leynaert, B., Le Moual, N., Neukirch, C., Siroux, V., & Varraso, R. (2019). Facteurs environnementaux favorisant le développement d’un asthme. *La Presse Médicale*, 48(3, Part 1), 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.022>
- Lin, L., Yi, X., Liu, H., Meng, R., Li, S., Liu, X., Yang, J., Xu, Y., Li, C., Wang, Y., Xiao, N., Li, H., Liu, Z., Xiang, Z., Shu, W., Guan, W., Zheng, X., Sun, J., & Wang, Z. (2023). The airway microbiome mediates the interaction between environmental exposure and respiratory health in

## Références bibliographiques

---

- humans. *Nature Medicine*, 29(7), 1750–1759. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02424-2>
- Littman, D. R., & Pamer, E. G. (2011). Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host & Microbe*, 10(4), 311–323. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.004>
- Liu, A., Ma, T., Xu, N., Jin, H., Zhao, F., Kwok, L.-Y., Zhang, H., Zhang, S., & Sun, Z. (2021). Adjunctive Probiotics Alleviates Asthmatic Symptoms via Modulating the Gut Microbiome and Serum Metabolome. *Microbiology Spectrum*, 9(2), e0085921. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.00859-21>
- Liu, J., Gao, J., Xiong, A., Li, G., Zhong, K., Bai, L., Li, X., Ran, Q., Xiong, Y., & He, X. (2025). Exploring Cistanche's therapeutic potential and molecular mechanisms in asthma treatment. *Phytomedicine*, 136, 156265. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156265>
- L'Observatoire International des Microbiotes. (2023). Retrieved June 24, 2025, from <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/observatoire-international-microbiotes/2023>
- Lynch, S. V., Wood, R. A., Boushey, H., Bacharier, L. B., Bloomberg, G. R., Kattan, M., O'Connor, G. T., Sandel, M. T., Calatroni, A., Matsui, E., Johnson, C. C., Lynn, H., Visness, C. M., Jaffee, K. F., Gergen, P. J., Gold, D. R., Wright, R. J., Fujimura, K., Rauch, M., ... Gern, J. E. (2014). Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134(3), 593-601.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.018>
- Macowan, M., Pattaroni, C., Bonner, K., Chatzis, R., Daunt, C., Gore, M., Custovic, A., Shields, M. D., Power, U. F., Grigg, J., Roberts, G., Ghazal, P., Schwarze, J., Turner, S., Bush, A., Saglani, S., Lloyd, C. M., & Marsland, B. J. (2025). Deep multiomic profiling reveals molecular signatures that underpin preschool wheeze and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155(1), 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.08.017>

## Références bibliographiques

---

- Mainguy-Seers, S. (2021). *Investigations chez le modèle naturel de l'asthme équin sévère*.
- Mainguy-Seers, S., & Lavoie, J.-P. (2021). Glucocorticoid treatment in horses with asthma: A narrative review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(4), 2045–2057.  
<https://doi.org/10.1111/jvim.16189>
- Mannino, D. M., Moorman, J. E., Kingsley, B., Rose, D., & Repace, J. (2001). Health Effects Related to Environmental Tobacco Smoke Exposure in Children in the United States: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 155(1), 36–41. <https://doi.org/10.1001/archpedi.155.1.36>
- Marathe, S. J., Snider, M. A., Flores-Torres, A. S., Dubin, P. J., & Samarasinghe, A. E. (2022). Human matters in asthma: Considering the microbiome in pulmonary health. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1020133. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1020133>
- Marchesi, J. R., & Ravel, J. (2015). The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome*, 3, 31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>
- Marsland, B. J., Trompette, A., & Gollwitzer, E. S. (2015). The Gut–Lung Axis in Respiratory Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 12(Supplement 2), S150–S156. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-133AW>
- Masson, E. (2018). *Asthme et microbiome*. EM-Consulte. Retrieved May 13, 2025, from <https://www.em-consulte.com/article/1203563/asthme-et-microbiome>
- Mathieu, E., Marquant, Q., Descamps, D., Riffault, S., Saint-Criq, V., & Thomas, M. (2021). Le poumon est sensible aux effets locaux et à distance des microbiotes. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 35(4), 242–252. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.04.002>
- Meyer, K. C., Raghu, G., Baughman, R. P., Brown, K. K., Costabel, U., du Bois, R. M., Drent, M., Haslam, P. L., Kim, D. S., Nagai, S., Rottoli, P., Saltini, C., Selman, M., Strange, C., Wood, B., & American Thoracic Society Committee on BAL in Interstitial Lung Disease. (2012). An official

## Références bibliographiques

---

American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(9), 1004–1014. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0320ST>

Michon, A.-L., & Marchandin, H. (2015). Diversité physiopathologique du microbiote respiratoire. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2015(469), 37–49. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)72820-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72820-0)

Microbiote buccal humain. (2024). In Wikipédia. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiote\\_buccal\\_humain&oldid=219960329](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Microbiote_buccal_humain&oldid=219960329)

Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. (2024). Inserm. Retrieved June 24, 2025, from <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>

MOERMANS 2022\_Probiotiques dans le traitement\_RMLG\_ppediteur.pdf. (2022). Retrieved April 20, 2025, from [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/297896/1/MOERMANS%202022\\_Probiotiques%20dans%20le%20traitement\\_RMLG\\_ppediteur.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/297896/1/MOERMANS%202022_Probiotiques%20dans%20le%20traitement_RMLG_ppediteur.pdf)

Montazersaheb, S., Hosseiniyan Khatibi, S. M., Hejazi, M. S., Tarhriz, V., Farjami, A., Ghasemian Sorbeni, F., Farahzadi, R., & Ghasemnejad, T. (2022). COVID-19 infection: An overview on cytokine storm and related interventions. *Virology Journal*, 19, 92. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>

Mungan, D., Aydin, O., Mahboub, B., Albader, M., Tarraf, H., Doble, A., Lahlou, A., Tariq, L., Aziz, F., & Hasnaoui, A. E. (2018). Burden of disease associated with asthma among the adult general population of five Middle Eastern countries: Results of the SNAPSHOT program. *Respiratory Medicine*, 139, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.03.030>

Musiol, S., Harris, C. P., Gschwendtner, S., Burrell, A., Amar, Y., Schnautz, B., Renisch, D., Braun,

## Références bibliographiques

---

- S. C., Haak, S., Schloter, M., Schmidt-Weber, C. B., Zielinski, C. E., & Alessandrini, F. (2024). The impact of high-salt diet on asthma in humans and mice: Effect on specific T-cell signatures and microbiome. *Allergy*, 79(7), 1844–1857. <https://doi.org/10.1111/all.16148>
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, 336(6086), 1262–1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- Oliero, M. (2024, July 10). *Et si le microbiote intestinal était lié à la santé respiratoire ?* Gut Microbiota for Health. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/et-si-le-microbiote-intestinal-était-lie-a-la-sante-respiratoire/>
- Park, M. Y., Ha, S. E., Kim, H. H., Bhosale, P. B., Abusaliya, A., Jeong, S. H., Park, J.-S., Heo, J. D., & Kim, G. S. (2022). Scutellarein Inhibits LPS-Induced Inflammation through NF-κB/MAPKs Signaling Pathway in RAW264.7 Cells. *Molecules*, 27(12), 3782. <https://doi.org/10.3390/molecules27123782>
- Perdijk, O., Butler, A., Macowan, M., Chatzis, R., Bulanda, E., Grant, R. D., Harris, N. L., Wypych, T. P., & Marsland, B. J. (2024). Antibiotic-driven dysbiosis in early life disrupts indole-3-propionic acid production and exacerbates allergic airway inflammation in adulthood. *Immunity*, 57(8), 1939-1954.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jimmuni.2024.06.010>
- Pichon, M., Lina, B., & Josset, L. (2018). Caractérisation et impact du microbiote bactérien respiratoire sur les maladies virales. *Virologie*, 22(3), 161–172. <https://doi.org/10.1684/vir.2018.0739>
- Quirce, S., & Barranco, P. (2010). Cleaning agents and asthma. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 20(7), 542–550; quiz 2p following 550.
- Recommandations-SPLF-asthme-allergie.pdf. (2018). Retrieved June 14, 2025, from

## Références bibliographiques

---

<https://www.sp2a.fr/wp-content/uploads/2018/07/recommandations-SPLF-asthme-allergie.pdf>

Role of cytokines in asthma. (2014). JOURNAL OF FUNCTIONAL VENTILATION AND PULMONOLOGY, 5(14). <https://doi.org/10.12699/jfvp.5.14.2014.25>

Rossant-Lumbroso, J. (1999, December 31). *Les causes de l'asthme*. Doctissimo. [https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_858\\_asthme\\_causes.htm](https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_858_asthme_causes.htm)

Russjan, E. (2024). The Role of Peptides in Asthma-Obesity Phenotype. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3213. <https://doi.org/10.3390/ijms25063213>

Savin, I. A., Zenkova, M. A., & Sen'kova, A. V. (2023). Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>

SCHLEICH 2022\_L asthme bronchique en pratique\_RMLG\_ppediteur.pdf. (2022). Retrieved May 13, 2025, from [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/297760/2/SCHLEICH%202022\\_L%20asthme%20bronchique%20en%20pratique\\_RMLG\\_ppediteur.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/297760/2/SCHLEICH%202022_L%20asthme%20bronchique%20en%20pratique_RMLG_ppediteur.pdf)

Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>

Service de pneumologie, Hôpital Mohammed Seghir El Nekkache. Université d'Alger., Aissani, S., & Zitouni, A. (2021). It's not just the indoor allergen that influences asthma. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*, 8(1), 77–80. <https://doi.org/10.48087/BJMSra.2021.8114>

Sommariva, M., Le Noci, V., Bianchi, F., Camelliti, S., Balsari, A., Tagliabue, E., & Sfondrini, L. (2020). The lung microbiota: Role in maintaining pulmonary immune homeostasis and its implications in cancer development and therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 77(14), 2739–2749. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03452-8>

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—Masters of host development and

## Références bibliographiques

---

- physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11(4), 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Song, X., Liang, J., Lin, S., Xie, Y., Ke, C., Ao, D., Lu, J., Chen, X., He, Y., Liu, X., & Li, W. (2024). Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective. *Clinical and Translational Allergy*, 14(5), e12356. <https://doi.org/10.1002/clt2.12356>
- Steiner, N. C., & Lorentz, A. (2021). Probiotic Potential of Lactobacillus Species in Allergic Rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(9), 807–818. <https://doi.org/10.1159/000515352>
- Swiatczak, B., & Cohen, I. R. (2015). Gut feelings of safety: Tolerance to the microbiota mediated by innate immune receptors. *Microbiology and Immunology*, 59(10), 573–585. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12318>
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7), 713–722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
- Tarlo, S. M., & Lemiere, C. (2014). Occupational asthma. *The New England Journal of Medicine*, 370(7), 640–649. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1301758>
- Tattersfield, A. E. (2006). Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: Historical background. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 31(2–3), 107–118. <https://doi.org/10.1385/CRIAI:31:2:107>
- The Placenta Harbors a Unique Microbiome | Science Translational Medicine. (2014). Retrieved June 14, 2025, from <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3008599>
- Thorsen, J., Rasmussen, M. A., Chawes, B., Stokholm, J., Bønnelykke, K., & Schoos, A.-M. M. (2025). Longitudinal Sensitization Patterns in Childhood and Adolescence. *Allergy*, 80(3), 893–895. <https://doi.org/10.1111/all.16408>
- Tian, C., Li, X., Yuan, X., & Li, Z. (2024). Link between respiratory microbiota and asthma: An

## Références bibliographiques

---

emerging therapeutic approach. *American Journal of Translational Research*, 16(11), 6289–6302.

<https://doi.org/10.62347/OSNZ1705>

Tian, C., Yuan, X., Li, X., & Li, Z. (2024). Understanding the link between respiratory microbiota and asthma. *Asian Journal of Surgery*, 47(12), 5411–5413.

<https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.06.079>

Torres-Borrego, J., & Sánchez-Solís, M. (2023). Dissecting Airborne Allergens. *Journal of Clinical Medicine*, 12(18), Article 18. <https://doi.org/10.3390/jcm12185856>

Valverde-Molina, J., & García-Marcos, L. (2023). Microbiome and Asthma: Microbial Dysbiosis and the Origins, Phenotypes, Persistence, and Severity of Asthma. *Nutrients*, 15(3), 486.

<https://doi.org/10.3390/nu15030486>

Wang, Y., He, F., Liu, B., Wu, X., Han, Z., Wang, X., Liao, Y., Duan, J., & Ren, W. (2024). Interaction between intestinal mycobiota and microbiota shapes lung inflammation. *iMeta*, 3(5), e241. <https://doi.org/10.1002/imt2.241>

Weiler, J. M., Brannan, J. D., Randolph, C. C., Hallstrand, T. S., Parsons, J., Silvers, W., Storms, W., Zeiger, J., Bernstein, D. I., Blessing-Moore, J., Greenhawt, M., Khan, D., Lang, D., Nicklas, R. A., Oppenheimer, J., Portnoy, J. M., Schuller, D. E., Tilles, S. A., & Wallace, D. (2016). Exercise-induced bronchoconstriction update—2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(5), 1292-1295.e36. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.029>

Williams, E. J., Berthon, B. S., Stoodley, I., Williams, L. M., & Wood, L. G. (2022). Nutrition in Asthma. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 43(05), 646–661.

<https://doi.org/10.1055/s-0042-1742385>

Wilson, N. G., Hernandez-Leyva, A., Rosen, A. L., Jaeger, N., McDonough, R. T., Santiago-Borges, J., Lint, M. A., Rosen, T. R., Tomera, C. P., Bacharier, L. B., Swamidass, S. J., & Kau, A. L. (2023). The gut microbiota of people with asthma influences lung inflammation in gnotobiotic

## Références bibliographiques

---

- mice. *iScience*, 26(2), 105991. <https://doi.org/10.1101/2023.10.10.550000>
- Wu, W. (2020). Predicting atopic asthma by using eNose breath profiles with machine learning. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(5), 1010–1012. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.009>
- Wu, Z., Mehrabi Nasab, E., Arora, P., & Athari, S. S. (2022). Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Journal of Translational Medicine*, 20, 130. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03337-3>
- Xu, X., Ding, F., Hu, X., Yang, F., Zhang, T., Dong, J., Xue, Y., Liu, T., Wang, J., & Jin, Q. (2023). Upper respiratory tract mycobiome alterations in different kinds of pulmonary disease. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1117779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1117779>
- Yadava, K., Pattaroni, C., Sichelstiel, A. K., Trompette, A., Gollwitzer, E. S., Salami, O., von Garnier, C., Nicod, L. P., & Marsland, B. J. (2016). Microbiota Promotes Chronic Pulmonary Inflammation by Enhancing IL-17A and Autoantibodies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(9), 975–987. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0779OC>
- Yan, T., Bao, Y., Cao, S., Jiang, P., Zhang, Z., Li, L., Kang, Y., & Wu, Q. (2024). The investigation of the role of oral-originated Prevotella-induced inflammation in childhood asthma. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1400079. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1400079>
- Yi, X., Gao, J., & Wang, Z. (2022). The human lung microbiome—A hidden link between microbes and human health and diseases. *iMeta*, 1(3), e33. <https://doi.org/10.1002/imt2.33>
- Zaura, E., Nicu, E. A., Krom, B. P., & Keijser, B. J. F. (2014). Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: Current perspective. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4, 85. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00085>
- Zhang, L., Liu, H., Tang, W., Zhou, L., & Huang, Y. (2024). Association of toll-like receptors with

## Références bibliographiques

---

the airway-intestinal microbiota and pneumonia development in preterm infants—A case control study. *Pediatrics & Neonatology*. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2024.10.008>

Zhao, L., Luo, J.-L., Ali, M. K., Spiekerkoetter, E., & Nicolls, M. R. (2022). The Human Respiratory Microbiome: Current Understandings and Future Directions. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 68(3), 245–255. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0208TR>

Année universitaire : 2024-2025

Présenté par : REZAIGUIA Assala  
NOUAR Isra

## Caractérisation du microbiote pulmonaire dans l'asthme

### Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Le microbiote humain, un écosystème complexe composé de bactéries, virus, champignons et autres microorganismes, joue un rôle fondamental dans la santé et la maladie. Longtemps considéré comme stérile, le microbiote pulmonaire s'avère être une composante essentielle de cet écosystème, influençant l'immunité et l'homéostasie des voies respiratoires. Ce mémoire explore les interactions entre le microbiote pulmonaire et l'asthme, une maladie inflammatoire chronique touchant des millions de personnes dans le monde.

Les avancées en métagénomique ont permis d'identifier des dysbioses microbiennes spécifiques aux patients asthmatiques, marquées par une diminution de la diversité bactérienne et une augmentation de pathogènes opportunistes. Ces altérations semblent moduler la sévérité de l'asthme, affectant les réponses immunitaires et les traitements. De plus, l'axe intestin-poumon met en lumière l'interconnexion des microbiotes à travers des mécanismes immunologiques et métaboliques complexes.

Ce travail présente également les perspectives thérapeutiques prometteuses liées à la modulation du microbiote, telles que l'utilisation de probiotiques, prébiotiques et autres stratégies ciblées, pour restaurer un équilibre microbien favorable. Ces approches pourraient compléter les traitements conventionnels et offrir des solutions personnalisées adaptées aux phénotypes variés de l'asthme.

Les résultats soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire combinant biologie moléculaire, bioinformatique et médecine translationnelle pour mieux comprendre et exploiter le rôle du microbiote pulmonaire dans les maladies respiratoires chronique

**Mots-clefs :** L'asthme ; Microbiote humain ; Métagénomique ; Dysbiose ; Probiotique ; Prébiotique.

**Laboratoires de recherche :** laboratoire de .....(U Constantine 1 Frères Mentouri).

<b>Président du jury :</b>	Dr. BENNAMOUN. L	(MCA- U. Constantine 1 Frères Mentouri).
<b>Encadrant :</b>	Dr. DAHMANI Dahbia Ines	(MCA- U. Constantine 1 Frères Mentouri).
<b>Encadrante :</b>	Pr. LAALAMI Fatma Zohra	(MCA- CHU Beni Messous Alger)
<b>Examinateur(s) :</b>	Dr. HACHEMI. M	(MCB- U. Constantine 3 Salah Boubnider).