



HAL
open science

La muqueuse pulmonaire en période périnatale : un monde à comprendre pour lutter contre la sensibilité du jeune à la bronchiolite

Claire Chottin, Quentin Marquant, Vinciane Saint-Criq, Muriel Thomas, Sabine Riffault, Delphyne Descamps

► To cite this version:

Claire Chottin, Quentin Marquant, Vinciane Saint-Criq, Muriel Thomas, Sabine Riffault, et al.. La muqueuse pulmonaire en période périnatale : un monde à comprendre pour lutter contre la sensibilité du jeune à la bronchiolite : La muqueuse pulmonaire en période périnatale : un monde à comprendre pour lutter contre la sensibilité du jeune à la bronchiolite. 2022, pp.104-107. 10.1016/j.rmr.2022.01.012 . hal-04208434

HAL Id: hal-04208434

<https://hal.inrae.fr/hal-04208434>

Submitted on 22 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Recherche en pneumologie

La muqueuse pulmonaire en période périnatale : un monde à comprendre pour lutter contre la sensibilité du jeune à la bronchiolite

Pulmonary mucosa during the perinatal period: Can understanding of the lung help to combat the infant's sensitivity to bronchiolitis?

C. Chottin¹, Q. Marquant^{1,2}, V. Saint-Criq³, M. Thomas³, S. Riffault¹, D. Descamps^{1,@}

¹*Université Paris-Saclay, INRAE, UVSQ, VIM, Jouy-en-Josas, France*

²*Hôpital Foch, Suresnes, France*

³*Université Paris-Saclay, INRAE, Micalis, Jouy-en-Josas, France*

Auteur correspondant

D. Descamps

Université Paris-Saclay, INRAE, Micalis, Jouy-en-Josas, France

delphyne.descamps@inrae.fr

Reçu le : 05.01.2022

Accepté le : 05.01.2022

Déclaration des liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

La bronchiolite est la principale maladie respiratoire du nourrisson contre laquelle il n'existe pas de traitements efficaces. C'est une infection due au virus respiratoire syncytial (VRS). La période périnatale est une phase importante dans la maturation de la muqueuse pulmonaire exerçant un déterminisme sur la réactivité des poumons de l'hôte exposés à des pathogènes. Comprendre les caractéristiques physiologiques, immunologiques et microbiologiques des poumons au début de la vie peut conduire à de nouvelles stratégies innovantes contre les agents infectieux. Nous faisons l'hypothèse que le microbiote pulmonaire est un acteur déterminant de la santé des jeunes.

Mots clés : période périnatale, virus respiratoire syncytial, poumons, microbiote

Pulmonary mucosa during the perinatal period: Can understanding of the lung help to combat the infant's sensitivity to bronchiolitis?

Abstract

Due to infection with the respiratory syncytial virus (RSV), bronchiolitis is the main respiratory disease in infants, and no effective treatments currently exist. The perinatal period is an important stage in the maturation of the lung mucosa, insofar as it largely determines the host's pulmonary reactivity to pathogens. Understanding the physiological, immunological and microbiological characteristics of the lungs in early life may lead to new innovative strategies against infectious agents. We hypothesize that the lung microbiota represents a regulatory factor of paramount importance in young people's health.

Keywords: perinatal period, respiratory syncytial virus, lungs, microbiota

Introduction

Les pathologies respiratoires des jeunes enfants sont un problème majeur de santé publique car elles constituent la première cause de mortalité dans le monde pour les enfants de moins de 5 ans. Chez le nourrisson, la principale pathologie respiratoire est la bronchiolite causée dans la grande majorité des cas par le virus respiratoire syncytial (VRS) (1). Une étude épidémiologique française à partir de données de réseaux hospitaliers d'Ile de France, conclut que le nombre d'enfants atteints de bronchiolite augmente régulièrement depuis 1992 (2). De plus, les bronchiolites sévères du nourrisson sont également associées à un risque accru de développer de l'asthme en grandissant (3). Actuellement, aucun vaccin contre le VRS n'est disponible. Obtenir un traitement efficace contre ces infections est une priorité de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'infection VRS a pour particularité de causer des atteintes sévères des voies respiratoires inférieures chez le nouveau-né. Cette infection affecte particulièrement les nourrissons car chez l'adulte elle est généralement asymptomatique et cantonnée aux voies respiratoires supérieures. Cette sensibilité du jeune à une infection VRS est intrinsèquement liée aux caractéristiques de la muqueuse pulmonaire en évolution pendant la période périnatale, caractéristiques qui dépendent de la maturation de l'épithélium, de l'établissement de l'immunité et de la colonisation des poumons par un microbiote respiratoire (Figure 1) (4, 5). Malgré le développement d'un modèle murin pour étudier l'infection par le VRS, les éléments expliquant cette hypersensibilité du jeune enfant au virus sont encore mal connus. La période périnatale est caractérisée par une immaturité la réponse immune qui joue un rôle clé dans le développement des bronchiolites. En particulier la production d'IFN-gamma est diminuée avec un tropisme TH2. Les caractéristiques du microbiote jouent un rôle déterminant dans la maturation du système immunitaire. Comprendre et améliorer les connaissances sur le tissu pulmonaire périnatal permettra de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Etat des connaissances

1- L'hyper-sensibilité du nouveau-né à l'infection pulmonaire par le VRS.

L'infection par le VRS en période périnatale tend à promouvoir une polarisation de type 2 de la réponse immunitaire avec une quantité prédominante d'IL-4, et d'IL-10 et moins d'IFN γ dans les sécrétions nasopharyngées des nourrissons infectés (6, 7). A l'inverse chez l'adulte, l'infection virale provoque la sécrétion d'IFN γ , la production d'anticorps IgG2a et IgA ainsi que la présence de macrophages, de cellules Natural Killer (NK) et de lymphocytes T

cytotoxiques, signatures immunologiques d'un profil de réponse de type 1 (8). Les études sur l'infection du souriceau par le VRS se sont d'abord focalisées sur l'immunité adaptative et ont démontré une prédisposition au développement d'une réponse de type 2 et un défaut d'activation des lymphocytes T CD8+ qui peut expliquer la déficience de production d'IFN γ (10). Il est bien établi que les souriceaux infectés par le VRS présentent des lacunes importantes dans la mobilisation pulmonaire des cellules dendritiques (DC), responsables de l'orientation de la réponse des lymphocytes T, ainsi que de la production des IFN de type I (IFN-I) (11-13). L'infection VRS en période périnatale provoque une libération d'IL-33 dans les poumons des souriceaux, ce qui n'est pas le cas chez les individus adultes. L'IL-33 exercerait une fonction majeure dans l'immuno-pathogénèse de l'infection au VRS chez les nouveau-nés en engendrant une plus grande présence dans les poumons de cellules lymphoïdes innées de type 2 (ou ILC2), cellules douées d'une capacité à orienter la réponse immunitaire vers une immunité de type 2 (14). Un modèle d'infection par le VRS développé chez le souriceau BALB/c a démontré l'importance de l'âge dans les conséquences sur le long terme d'une première infection par le VRS. Lorsque les souriceaux sont infectés par le VRS avant l'âge de 7 jours de vie, une réinfection à l'âge adulte entraîne une perte de poids plus sévère, un recrutement de cellules inflammatoires (éosinophiles et neutrophiles) et une production d'IL-4 augmentés (9). Ces observations suggèrent que l'infection par le VRS pendant la période néonatale chez la souris laisse une empreinte immunopathologique qui conditionne la sévérité de la maladie lors d'une réinfection des voies respiratoires à l'âge adulte.

2- Le tissu pulmonaire en période périnatale : un environnement particulier en pleine évolution.

Le tissu pulmonaire périnatal est orienté vers une immunité de type 2. Rapidement après la naissance, pendant la phase d'alvéolarisation, des ILC2, des éosinophiles et des basophiles s'accumulent spontanément dans les poumons des souriceaux (15). A l'homéostasie, le tissu pulmonaire de souriceaux BALB/c de 6 jours est pauvre en DC plasmacytoïdes et conventionnelles par rapport à un poumon adulte (16). En revanche, le poumon du souriceau est riche en lymphocytes B régulateurs (17) et en lymphocytes exprimant le facteur de transcription GATA3 qui pourraient contribuer à la prévalence des réponses de type 2 néonatales (16). Il a très récemment été rapporté que les premières inspirations provoquent une libération de l'IL-33 par les cellules épithéliales pulmonaires. L'IL-33 induit l'expansion et l'activation des ILC2 résidants dans les poumons, lesquels vont sécréter de l'IL-13 conduisant à la polarisation des macrophages alvéolaires (MA)

nouvellement différenciés vers un phénotype M2 (plutôt pro réponses immunes de type 2) (15, 18).

Parallèlement à cette maturation immunitaire post-natale, un microbiote se constitue et se diversifie progressivement en fonction de l'âge dans le tissu pulmonaire (19-21). Récemment, les caractéristiques du microbiote pulmonaire sur sa composition, sa mise en place et ses fonctions ont été décrites dans la revue de Mathieu *et al.*(5). Le processus de colonisation du poumon pose la question de son influence sur la maturation de la barrière épithéliale et sur le développement de l'immunité, ainsi que sa contribution à la sensibilité du nouveau-né à des pathologies respiratoires (22). L'impact de la colonisation microbienne sur la maturation fonctionnelle de l'épithélium respiratoire n'a pas encore été décrit. Néanmoins, il a été rapporté que la présence d'une flore bactérienne pulmonaire chez les jeunes souris (21 jours) favorise une alvéolarisation plus riche qu'en absence de flore microbienne tandis que l'épaisseur de la muqueuse pulmonaire reste inchangée (21, 23). La présence du microbiote dans les poumons de souris contribue fortement à la tolérance immunitaire des animaux dans un modèle d'asthme déclenché par des expositions précoces aux allergènes des acariens, *via* la signalisation PD-1/PD-L1 entre les cellules T régulatrices et les DC (19). Chez des souris adultes axéniques, élevées dans des conditions excluant toute colonisation de leurs organes par des microorganismes de l'environnement extérieur, le rôle du microbiote dans la modulation de la réponse immunitaire innée du poumon suite à une stimulation par le LPS et le VRS a été décrite (24). Beaucoup de travaux soulignent l'existence d'un lien étroit entre la survenue d'infections respiratoires et des dysbioses du microbiote (25). Toutefois, le rôle causal de ces dysbioses dans la survenue de pathologies pulmonaires n'est pas clairement établi. Le microbiote nasopharyngé de jeunes enfants peut influencer la propagation de l'infection aux voies respiratoires inférieures et moduler la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection par le VRS (26, 27). Ainsi, la dominance de bactéries *Haemophilus* dans le microbiote nasopharyngé de jeunes enfants a été associée à un retard d'élimination du VRS (28).

Perspectives

De nombreuses données appuient le concept d'une « fenêtre de sensibilité » ou « fenêtre d'opportunité » néonatale(29). Le début de vie est une période cruciale dans le développement de l'immunité, et donc pour la sensibilité du nouveau-né à développer des pathologies pulmonaires. Des interventions immuno-modulatrices visant cette période de la vie ont donc un fort potentiel d'induire des modifications de la réponse immune et par conséquent, de la sensibilité d'un individu à des pathogènes(29). Nous avons démontré qu'il est possible de

moduler les défenses immunitaires pulmonaires pendant la période périnatale pour modifier la sensibilité au VRS. Le traitement des souriceaux avec le facteur de croissance des DC, le Flt3-ligand, restaure la sécrétion d'IFN-I *via* une augmentation de la présence des DC plasmacytoïdes dans les poumons et permet de réduire les conséquences pathologiques de l'infection par le VRS (13). La colonisation bactérienne des poumons dès la naissance coïncide avec la « fenêtre d'opportunité » néonatale pendant laquelle les nourrissons sont particulièrement sensibles à l'infection par le VRS. Aussi, des modulations du microbiote pulmonaire dans cette période de la vie représenteraient une solution pour modifier les défenses immunitaires et par conséquent, la sensibilité d'un individu à l'infection par le VRS (Figure 2). Notre hypothèse est que les bactéries commensales primo-colonisatrices du poumon participent à la maturation de la réponse immunitaire pulmonaire. De ce fait, l'utilisation de ces souches en période périnatale permettrait d'orienter la réponse immunitaire vers une immunité protectrice contre l'infection VRS, et constituerait une nouvelle alternative prophylactique et thérapeutique contre la bronchiolite.

Légende des figures

Figure 1

Les éléments de la muqueuse pulmonaire associés dans la sensibilité du jeune à l'infection par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS).

La sensibilité du jeune à l'infection par le VRS est multifactorielle. La maturation de l'épithélium pulmonaire, l'évolution des cellules immunitaires et la colonisation progressive par un microbiote sont les éléments majeurs composant la muqueuse pulmonaire. Leurs installations et leurs interactions sont des acteurs de prédisposition à une sensibilité accrue à l'infection pulmonaire par le Virus Respiratoire Syncytial chez le jeune.

Figure 2

Le microbiote pulmonaire : acteur déterminant dans la santé du jeune.

Le processus de colonisation du poumon pose la question de son influence sur la maturation de la barrière épithéliale et sur le développement de l'immunité, ainsi que sa contribution à la sensibilité du nouveau-né à des pathologies respiratoires. Aussi, l'identification de souches primocolonistriques des poumons à effet bénéfiques pour la santé respiratoire et leur utilisation préventive en période néonatale permettrait d'orienter la réponse immunitaire vers une immunité protectrice contre l'infection VRS, et constituerait une nouvelle alternative thérapeutique contre la bronchiolite.

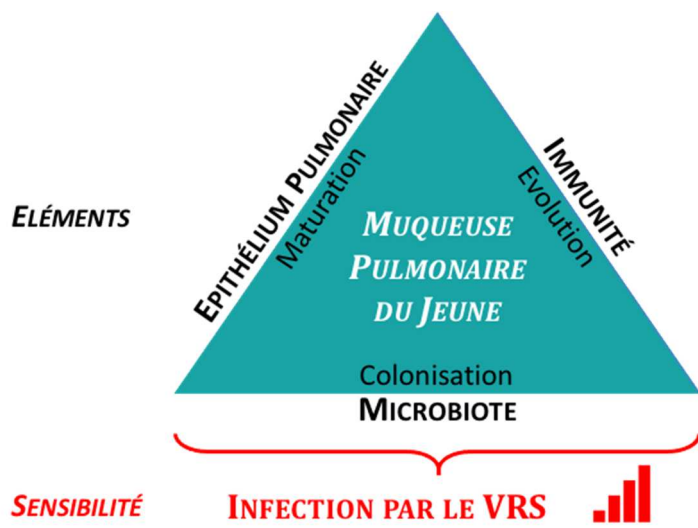


Figure 1

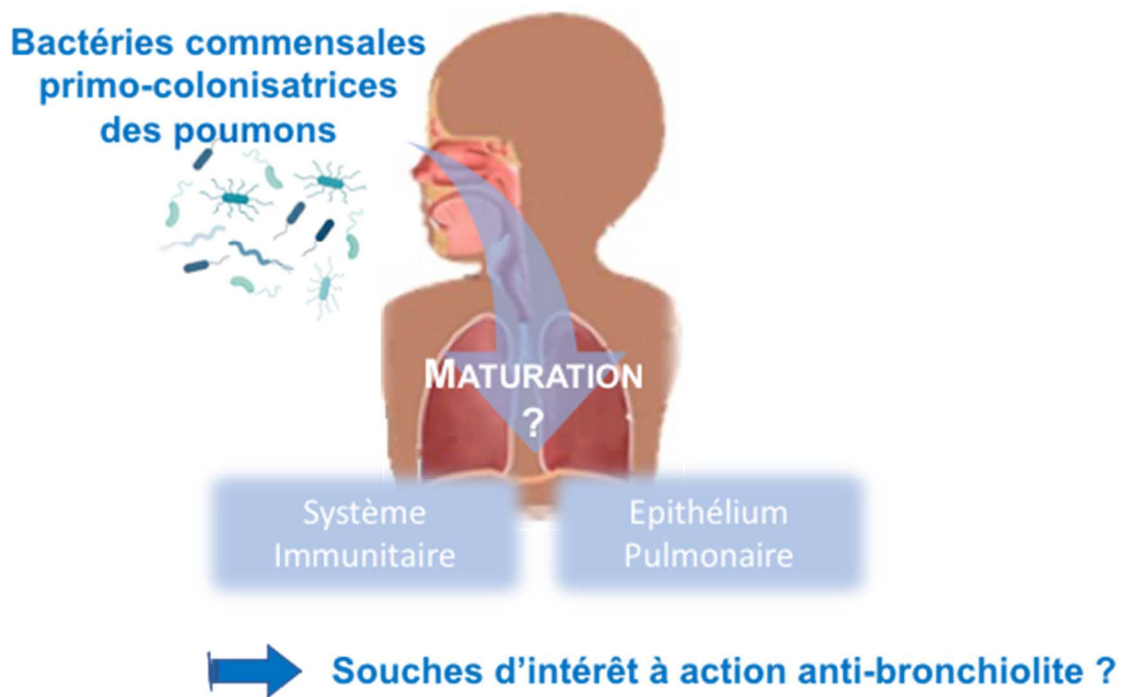


Figure 2

Références

1. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588-98.
2. Grimprel E. Epidemiology of infant bronchiolitis in France. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 1: 83S-92S.
3. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel)* 2020 26;8:201.
4. Drajac C, Laubreton D, Riffault S, Descamps D. Pulmonary Susceptibility of Neonates to Respiratory Syncytial Virus Infection: A Problem of Innate Immunity? *J Immunol Res* 2017; 2017: 8734504.
5. Mathieu E, Marquant Q, Descamps D, Riffault S, Saint-Criq V, Thomas M. Le poumon est sensible aux effets locaux et à distance des microbiotes. *Nutrition clinique et métabolisme* 2021; 35: 242-252.
6. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 633-9.
7. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JM et al. Local interferon-gamma levels during respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection are associated with disease severity. *J Infect Dis* 2001; 184: 355-8.
8. Russell CD, Unger SA, Walton M, Schwarze J. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 481-502.
9. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med* 2002; 196: 1381-6.
10. Tregoning JS, Yamaguchi Y, Harker J, Wang B, Openshaw PJ. The role of T cells in the enhancement of respiratory syncytial virus infection severity during adult reinfection of neonatally sensitized mice. *J Virol* 2008; 82: 4115-24.
11. Cormier SA, Shrestha B, Saravia J, Lee GI, Shen L, DeVincenzo JP et al. Limited type I interferons and plasmacytoid dendritic cells during neonatal respiratory syncytial virus infection permit immunopathogenesis upon reinfection. *J Virol* 2014; 88: 9350-60.

12. Drajac C, Laubretton D, Marquant Q, Chottin C, Ferret C, Bouguyon E et al. Control of IFN-I responses by the aminopeptidase IRAP in neonatal C57BL/6 alveolar macrophages during RSV infection. *Mucosal Immunol* 2021; 14: 949-62.
13. Remot A, Descamps D, Jouneau L, Laubretton D, Dubuquoy C, Bouet S et al. Flt3 ligand improves the innate response to respiratory syncytial virus and limits lung disease upon RSV reexposure in neonate mice. *Eur J Immunol* 2016; 46: 874-84.
14. Saravia J, You D, Shrestha B, Jaligama S, Siefker D, Lee GI et al. Respiratory Syncytial Virus Disease Is Mediated by Age-Variable IL-33. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005217.
15. de Kleer IM, Kool M, de Bruijn MJ, Willart M, van Moorlehem J, Schuijs MJ et al. Perinatal Activation of the Interleukin-33 Pathway Promotes Type 2 Immunity in the Developing Lung. *Immunity* 2016; 45: 1285-98.
16. Roux X, Remot A, Petit-Camurdan A, Nahori MA, Kiefer-Biasizzo H, Marchal G et al. Neonatal lung immune responses show a shift of cytokines and transcription factors toward Th2 and a deficit in conventional and plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2852-61.
17. Laubretton D, Drajac C, Eleouet JF, Rameix-Welti MA, Lo-Man R, Riffault S et al. Regulatory B Lymphocytes Colonize the Respiratory Tract of Neonatal Mice and Modulate Immune Responses of Alveolar Macrophages to RSV Infection in IL-10-dependant Manner *Viruses* 2020 ;12:822.
18. Saluzzo S, Gorki AD, Rana BM, Martins R, Scanlon S, Starkl P et al. First-Breath-Induced Type 2 Pathways Shape the Lung Immune Environment. *Cell Rep* 2017; 18: 1893-1905.
19. Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, Yadava K, Sherburn R, McCoy KD et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* 2014; 20: 642-7.
20. Kostric M, Milger K, Krauss-Etschmann S, Engel M, Vestergaard G, Schloter M et al. Development of a Stable Lung Microbiome in Healthy Neonatal Mice. *Microb Ecol* 2018; 75: 529-42.
21. Remot A, Descamps D, Noordine ML, Boukadiri A, Mathieu E, Robert V et al. Bacteria isolated from lung modulate asthma susceptibility in mice. *ISME J* 2017; 11: 1061-74.
22. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15: 259-70.

23. Yun Y, Srinivas G, Kuenzel S, Linnenbrink M, Alnahas S, Bruce KD et al. Environmentally determined differences in the murine lung microbiota and their relation to alveolar architecture. *PLoS One* 2014; 9: e113466.
24. Marquant Q, Laubretton D, Drajac C, Mathieu E, Bouguyon E, Noordine ML et al. The microbiota plays a critical role in the reactivity of lung immune components to innate ligands. *FASEB J* 2021; 35: e21348.
25. de Steenhuijsen Piters WAA, Binkowska J, Bogaert D. Early Life Microbiota and Respiratory Tract Infections. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 223-32.
26. de Steenhuijsen Piters WA, Heinonen S, Hasrat R, Bunsow E, Smith B, Suarez-Arrabal MC et al. Nasopharyngeal Microbiota, Host Transcriptome, and Disease Severity in Children with Respiratory Syncytial Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 1104-15.
27. Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015; 17: 704-15.
28. Mansbach JM, Hasegawa K, Piedra PA, Avadhanula V, Petrosino JF, Sullivan AF et al. Haemophilus-Dominant Nasopharyngeal Microbiota Is Associated With Delayed Clearance of Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Bronchiolitis. *J Infect Dis* 2019; 219: 1804-8.
29. Gollwitzer ES, Marsland BJ. Impact of Early-Life Exposures on Immune Maturation and Susceptibility to Disease. *Trends Immunol* 2015; 36: 684-96.