

Un nouveau concept

Le mycobiome pulmonaire

Linh Nguyen¹, Laurence Delhaes¹⁻³

Introduction et fondement du concept de mycobiome pulmonaire

Alors que le microbiome bactérien et son rôle en médecine sont largement étudiés, peu d'études ont porté sur la composante fongique (mycobote et mycobiome)¹ des communautés polymicrobiennes humaines [17, 18] (→).

(→) Voir la Nouvelle de F. Brégeon et J.M. Rolain, et la Synthèse de C. Andréjak et L. Delhaes, pages 947 et 971 de ce numéro

Quelques études se sont intéressées au mycobote digestif ou cutané [1, 2], très peu ont abordé le mycobote pulmonaire [3-7]. Pourtant, plusieurs éléments démontrent l'importance de la flore fongique dans les pathologies respiratoires chroniques telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'asthme ou la mucoviscidose : (1) les spores (ou conidies) de champignons sont de petite taille (2 à 10 µm), très facilement inhalées. Notre appareil respiratoire est donc exposé quotidiennement à des milliers de spores (un adulte respirant environ 15 m³ d'air par jour contenant de 10² à 10⁵ spores [8]) ; (2) la pertinence clinique d'une colonisation fongique, ou d'une sensibilisation telle que l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), a été largement démontrée dans la mucoviscidose et l'asthme. Jusqu'à présent, l'étude de la colonisation fongique a porté sur les espèces capables de croître en condition standard de culture telles qu'*Aspergillus*, *Candida*, et à un degré moindre *Scedosporium* et

Exophiala. Ces différents agents fongiques sont susceptibles d'augmenter la mortalité et la morbidité des patients [8-10] ; (3) les traitements antibiotiques pourraient faciliter le développement des infections fongiques pulmonaires chez ces patients. De même, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (corticostéroïdes au long cours ou autres) favorise le développement d'infections fongiques invasives et graves, en particulier dans un contexte de transplantation, mais également sur fond de pathologie chronique telle que la BPCO où des cas d'aspergillose semi-invasive ont été rapportés [11-13] ; (4) enfin, les champignons sont capables d'interagir notamment avec des bactéries [14]. Ils peuvent aussi former des biofilms et induire une résistance aux traitements anti-infectieux.

Le concept de mycobiome (incluant le mycobiome pulmonaire) représente aujourd'hui un nouveau champ de recherche en pleine expansion, que les techniques de séquençage haut-débit rendent plus accessible [1, 2, 15]. Son étroite corrélation avec les pathologies pulmonaires et la réponse immune locale, ainsi qu'avec les mycobiomes des autres sites corporels, commencent à être analysés [1, 2].

Du concept à l'établissement du mycobote pulmonaire sain et son corollaire, le mycobote dysbiotique

Aujourd'hui, le microbiote pulmonaire est considéré comme une communauté polymicrobienne composée de bactéries, de virus et phages, mais aussi de micromycètes. Cependant, la dynamique spatiale et temporelle de cette com-

munauté fongique reste peu étudiée et mal connue, tout comme ses conséquences éventuelles sur la progression de la pathologie respiratoire ou sur la prise en charge thérapeutique [2]. À ce jour, quelques études ont analysé et identifié le mycobote pulmonaire du sujet sain et/ou les profils de mycobote modifié (ou dysbiose) caractérisant un contexte pathologique spécifique (asthme, mucoviscidose et transplantation pulmonaire). En utilisant les approches de séquençage à haut débit, toutes ces études ont mis en évidence une flore fongique beaucoup plus riche que celle identifiée par méthode conventionnelle (culture et/ou PCR ciblant un pathogène) [3-7]. En effet, ces techniques offrent la possibilité théorique d'identifier toutes les espèces fongiques présentes (y compris celles réfractaires à la culture comme *Pneumocystis jirovecii*) et de générer des données détaillées, précises et sans *a priori* sur cette communauté microbienne [3-7].

Chez les sujets sains [1, 2, 4, 6], le mycobote pulmonaire comporte de nombreux champignons issus de l'environnement dont des *Aspergillus*, des *Cladosporium*, des *Penicillium* et beaucoup de levures (Figure 1). Sa composition est proche de celle du mycobote buccal [1, 2, 4]. Chez les patients atteints de mucoviscidose, les mêmes genres ont été identifiés : *Candida*, en particulier *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cryptococcus* et *Eurotium* (qui appartient à la classe des Ascomycètes et correspondent notamment à des formes sexuées de certaines espèces d'*Aspergillus*) prédominant (Figure 1) [4, 5].

¹ Nous utiliserons ici les termes définis dans le Glossaire proposé dans la Synthèse de Claire Andréjak et Laurence Delhaes, page 971 de ce numéro.



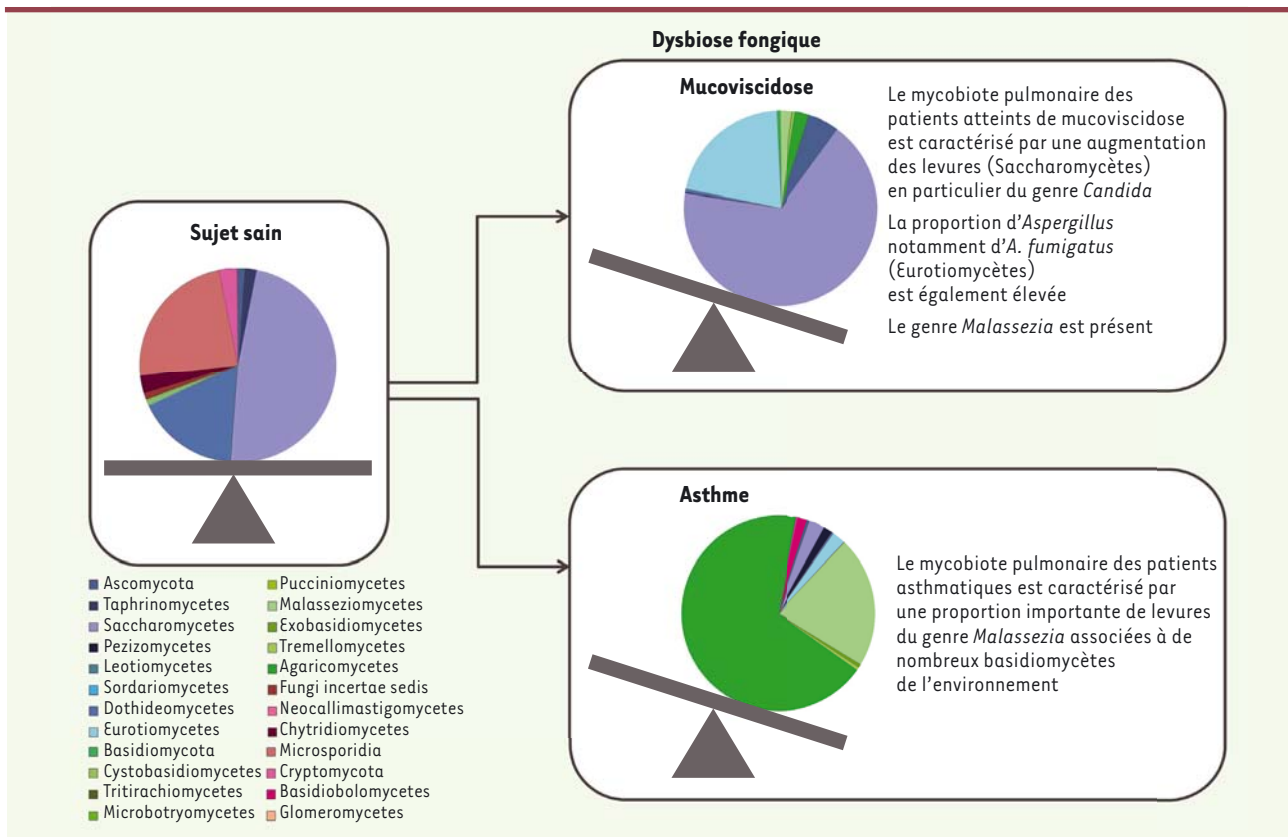


Figure 1. Mycobiote dysbiotique au cours des pathologies respiratoires chroniques (d'après [5-7]).

Les caractéristiques écologiques de ce mycobiote (diversité et richesse des espèces fongiques) semblent corrélées à l'évolution clinique des patients : un statut clinique peu favorable est en effet associé à une moins grande diversité et richesse fongique [4, 5]. De façon surprenante, les espèces du genre *Malassezia* ont été isolées en grande quantité chez ces patients [5, 7]. L'espèce *Malassezia pachydermatis*, responsable de troubles allergiques, a notamment été isolée chez les patients asthmatiques au cours d'une étude cas-témoins [6] (Figure 1). Le genre *Malassezia* est également présent au sein du mycobiote cutané (son habitat naturel), de la cavité buccale et de la muqueuse naso-sinusale de patients présentant une sinusite chronique [1, 2]. Ces premières études, très encourageantes, montrent que le mycobiote pulmonaire diffère d'un individu à un autre, et qu'il évolue dans le temps, en fonction

du contexte clinique. Sur le plan descriptif, la mise en évidence des espèces du genre *Candida* et *Malassezia* est à noter. En effet, les *Candida* ont déjà été associés à une dégradation de la fonction respiratoire. La présence de *Malassezia* dans les sphères oto-rhino-laryngologique et respiratoire laisse à penser que ce genre pourrait avoir un rôle important dans la stabilité de ces écosystèmes.

Perspectives : vers une intégration du mycobiome pulmonaire dans l'étude et la prise en charge des maladies respiratoires chroniques

Même si des améliorations méthodologiques et une plus grande standardisation restent à faire, les approches de séquençage haut-débit représentent aujourd'hui une stratégie novatrice et prometteuse, tant sur le plan méthodologique que conceptuel, en modifiant notre façon d'appréhender la pathologie pulmonaire.

Mieux connaître la communauté fongique pulmonaire et son écologie, la comparer avec celle de la communauté bactérienne, permettra de mieux analyser les synergies potentielles entre microorganismes. De nombreuses interactions intra-, inter-espèces, et même inter-règnes (micromycètes-bactéries) ont été démontrées directement et indirectement [2, 14]. Dans ce contexte, les approches dites de « omique », d'abord essentiellement descriptives, vont être une aide précieuse pour identifier toute interaction potentiellement clé dans le maintien du microbiome pulmonaire du sujet sain ou, à l'inverse, associée à une dysbiose et une pathologie respiratoire [16]. Ces approches doivent donc désormais participer à la compréhension des différents phénomènes physiopathologiques impliqués dans les pathologies respiratoires chroniques. En intégrant la dimension écologique, elles devraient nous permettre d'appréhender



différemment une altération de la fonction pulmonaire, ainsi que l'impact du traitement anti-infectieux sur l'écosystème polymicrobien respiratoire.

En conclusion, de notre biodiversité microbienne naît notre spécificité et singularité ; l'ensemble des microorganismes, incluant bactéries, virus et micromycètes, joue un rôle dans le maintien d'un système respiratoire optimal. À l'inverse, un déséquilibre, ou dysbiose, de cette flore polymicrobienne signe une évolution pathologique. De ce nouveau paradigme, combinant l'étude des microorganismes qui nous colonisent aux concepts écologiques, est né un enthousiasme scientifique légitime, qui a déjà commencé à révolutionner notre conception de nombreuses pathologies humaines, mais qui doit maintenant prendre en compte les microorganismes non bactériens, en particulier fongiques, et intégrer l'appareil pulmonaire comme un nouveau site d'étude du microbiome. ♦

The emerging concept of lung mycobiome

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Underhill DM, Iliev ID. The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 405-16.
- Marsland BJ, Gollwitzer ES. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 827-35.
- Charlson ES, Bittinger K, Chen J, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One* 2012 ; 7 : e42786.
- Charlson ES, Diamond JM, Bittinger K, et al. Lung-enriched organisms and aberrant bacterial and fungal respiratory microbiota after lung transplant. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 ; 186 : 536-45.
- Delhaes L, Monchy S, Fréalle E, et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community. Implications for therapeutic management. *PLoS One* 2012 ; 7 : e36313.
- Van Woerden HC, Gregory C, Brown R, et al. Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls: a community based case control study. *BMC Infect Dis* 2013 ; 13 : 69.
- Willger SD, Grim SL, Dolben EL, et al. Characterization and quantification of the fungal microbiome in serial samples from individuals with cystic fibrosis. *Microbiome* 2014 ; 2 : 40.
- Denning DW, Pashley C, Hartl D, et al. Fungal allergy in asthma: state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy* 2014 ; 4 : 14.
- Paugam A, Baixench MT, Demazes-Dufeu N, et al. Characteristics and consequences of airway colonization by filamentous fungi in 201 adult patients with cystic fibrosis in France. *Med Mycol* 2010 ; 48 (suppl 1) : S32-6.
- Burgel PR, Baixench MT, Amselem M, et al. High prevalence of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 869-74.
- Rabin AS, Givertz MM, Couper GS, et al. Risk factors for invasive fungal disease in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2015 ; 34 : 227-32.
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014 ; 20 : 1149-55.
- Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015 ; 70 : 270-7.
- Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial: fungal interactions. *Nat Rev Microbiol* 2010 ; 8 : 340-9.
- Huffnagle GB, Noverr MC. The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol* 2013 ; 21 : 334-41.
- Audebert C, Hot D, Lemoine Y, Caboche S. Le séquençage haut-débit : vers un diagnostic basé sur la séquence complète de l'agent infectieux. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 1144-51.
- Brégeon F, Rolain JM. Le résistome pulmonaire. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 947-50.
- Andréjak C, Delhaes L. Le microbiome pulmonaire en 2015. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 971-8.

NOUVELLE

Le résistome pulmonaire

Fabienne Brégeon^{1,2}, Jean-Marc Rolain^{1,3}

> Les malades atteints de maladies respiratoires chroniques associées à une colonisation bronchique, tels que les asthmatiques, les patients porteurs de bronchopneumopathies chroniques obstructives et ceux atteints de mucoviscidose, portent une flore pulmonaire qui est non seulement polymicrobienne, mais aussi variable en quantité et en qualité au cours du temps. Il est alors particulièrement difficile de connaître le ou les seuls agents responsables des épisodes d'aggravation infectieuse. Trop large, un traitement antibiotique risque d'étendre la pression de sélection à un grand nombre d'espèces, trop

étroit il risque de manquer le microbe responsable de l'aggravation. Le suivi du résistome chez un même patient pourrait permettre un ajustement thérapeutique individualisé, sur la base d'un risque identifié d'émergence des résistances antibiotiques de l'ensemble de son microbiome. Ceci permettrait de proposer des thérapies individuelles ciblées, comme on le voit aujourd'hui dans certaines stratégies de lutte contre le cancer.

Le concept de résistome

La lutte pharmacologique contre les maladies infectieuses implique non seu-

¹ Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, IHU méditerranée infection, UMR CNRS-IRD 6236, IFR48, Aix-Marseille Université, Marseille, France ;

² Service d'explorations fonctionnelles respiratoires, Pôle CVT, CHU Nord, APHM, Marseille, France ;

³ Fédération de microbiologie clinique, hôpital de La Timone, Marseille, France. fabienne.bregeon@ap-hm.fr

lement le développement de nouvelles molécules, mais également de connaître les moyens de défense que déploient les bactéries contre ces molécules. Une telle approche est permise, dans l'idéal, par une étude exhaustive, pour l'ensemble des microorganismes d'un écosystème, des mécanismes de résistance aux antibiotiques et des systèmes de transmission des gènes responsables. Le « résistome » est un terme qui désigne l'ensemble des gènes de