

# Impact du microbiome respiratoire sur la sévérité de la grippe

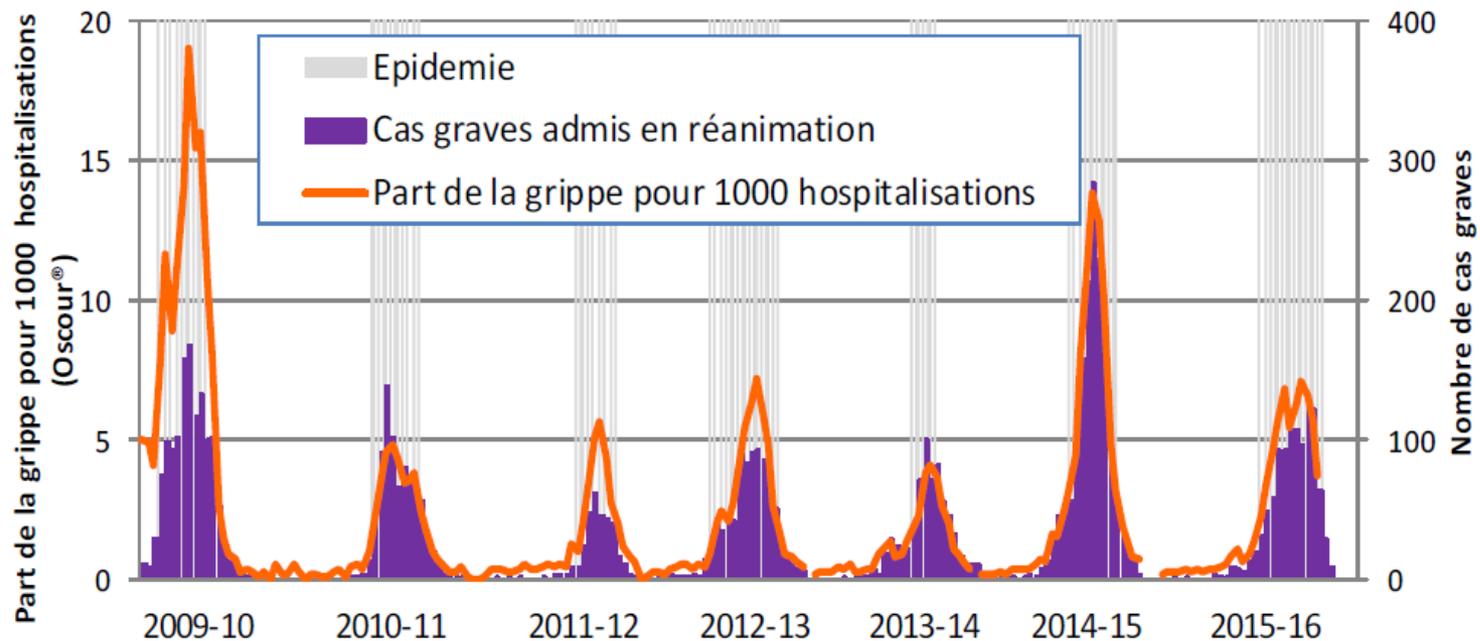
Laurence Josset  
Laboratoire de Virologie  
Institut des Agents Infectieux  
Hospices Civils de Lyon



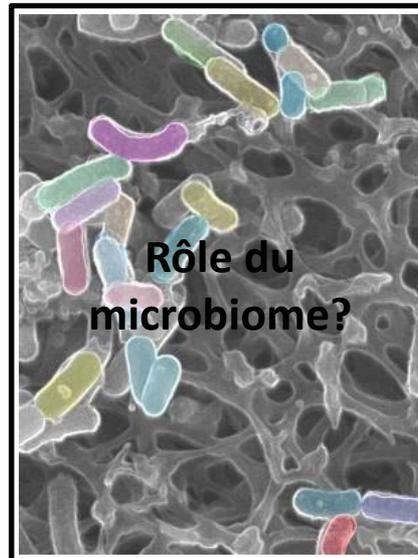
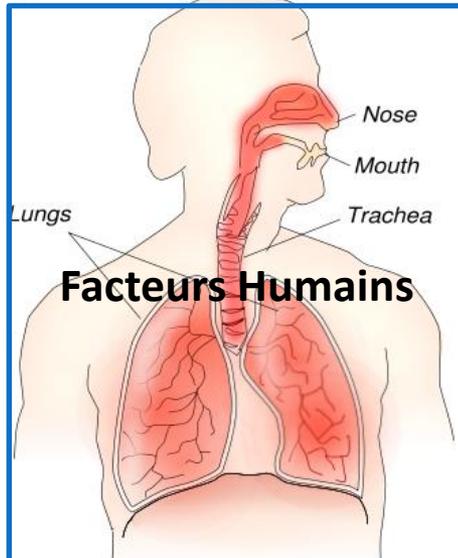
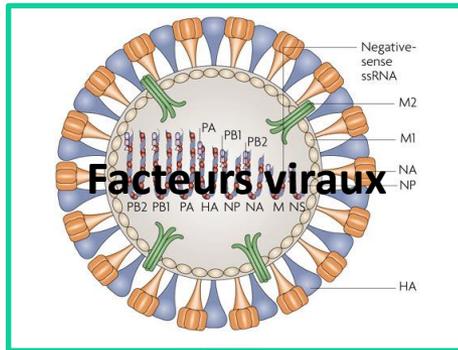
# Grippe grave

La grippe est l'infection épidémique qui tue, chaque année, le plus de personnes en France (InVS)

Hospitalisations pour grippe 2009-2016

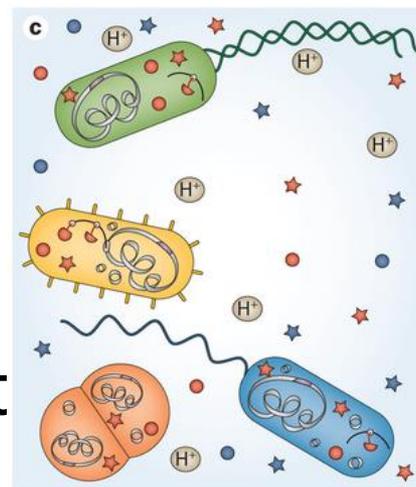
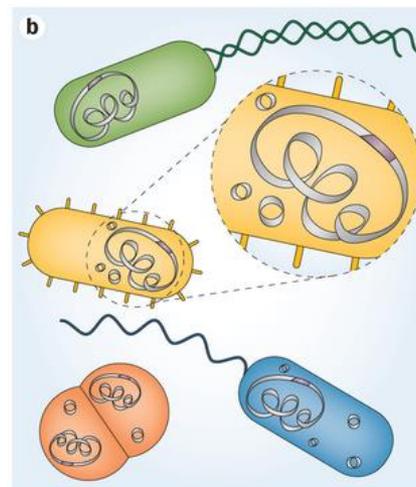


# La sévérité de la grippe est déterminée par l'interaction de multiples facteurs



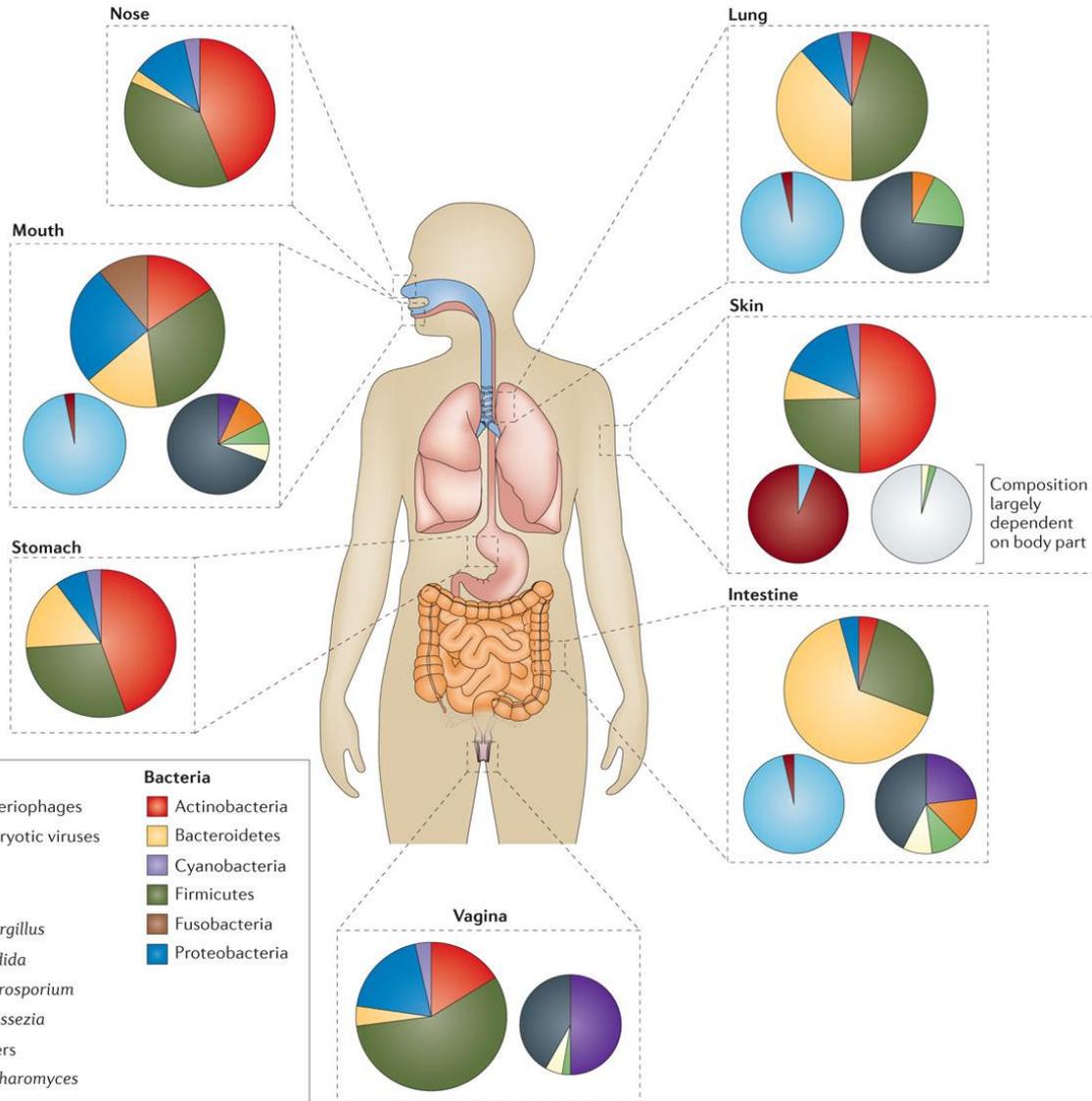
# Qu'est ce que le microbiome?

- Microbi-**OME** : Ensemble des *génomés* microbiens présents sur le corps humain (ou autre hôte spécifique)
- // métagénome : ensemble des génomes microbiens présents dans un environnement particulier
- Micro-**BIOME** : Communauté de micro-organismes (= *microbiote*), et leur habitat.



★ Microbiota metabolites    ★ Host metabolites  
● Microbiota protein        ● Host protein

# Composition du microbiome



- Microbiome = bactériome + virome + mycobiome
- Pour 1 cellule humaine :
  - 1 bactérie
  - 5 à 10 virus
  - 0,1 fungi

Sender, *PLoS Bio*, 2016

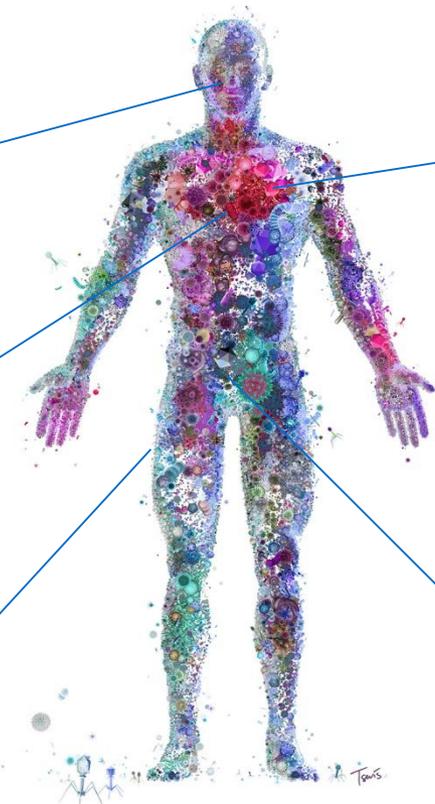
# Le microbiome a-t-il un rôle dans la pathogénèse de la grippe?

Le microbiome est impliqué dans de très nombreuses maladies:

Maladies neurologiques et psychiatriques

Maladies cardiovasculaires

Maladies métaboliques : diabète, obésité ...



Maladies respiratoires chroniques : asthme, BPCO, mucoviscidose...

Grippe ?

Maladies intestinales: MICI, cancer du colon ...

# ETUDES ANIMALES SUR L'IMPACT DU MICROBIOME DANS LA PATHOGÉNÈSE DE LA GRIPPE



# Les bactéries commensales contrôlent la réponse immunitaire antivirale

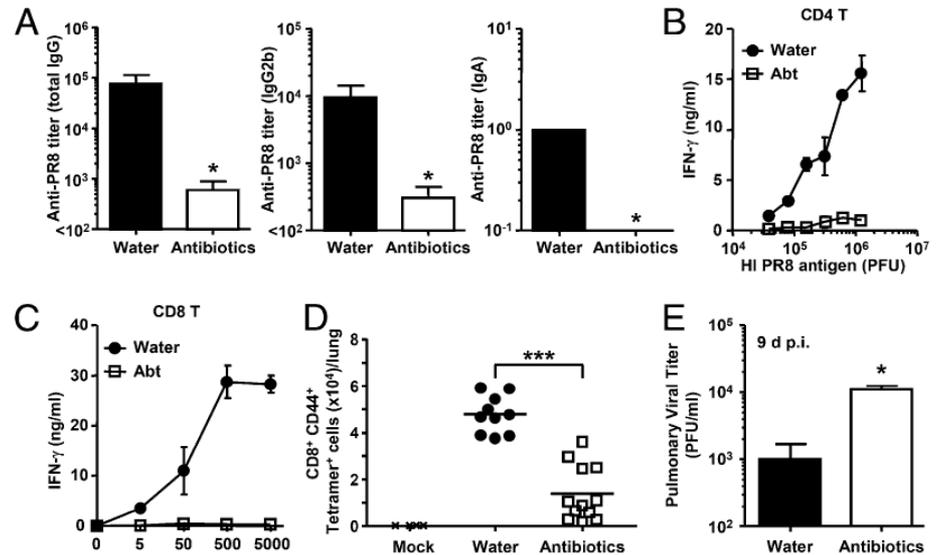
Antibiotique large spectre 4 semaines



H1N1 (PR8)



- Diminution des réponses IgA, Th1 et lymphocyte T cytotoxiques
- Augmentation de la charge virale pulmonaire
- Défaut de migration et maturation des cellules dendritiques



# Les bactéries commensales contrôlent la réponse immunitaire antivirale

Antibiotique large spectre 4 semaines



H1N1 (PR8)



- Diminution des réponses IgA, Th1 et lymphocyte T cytotoxiques
- Défaut de migration et maturation des cellules dendritiques
- Augmentation de la charge virale pulmonaire

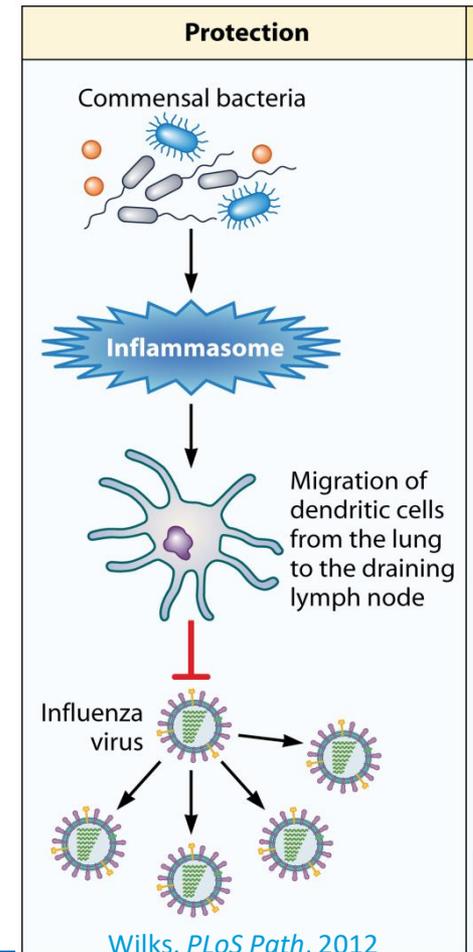
LPS nasal ou rectal



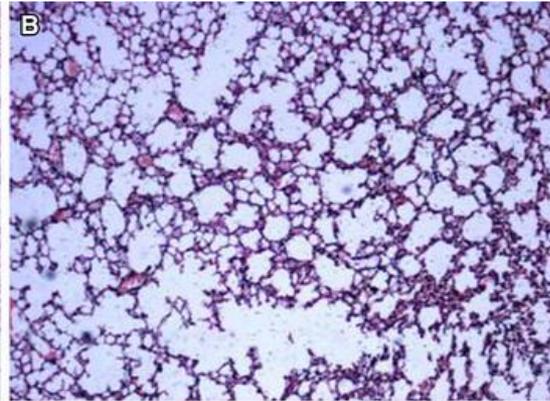
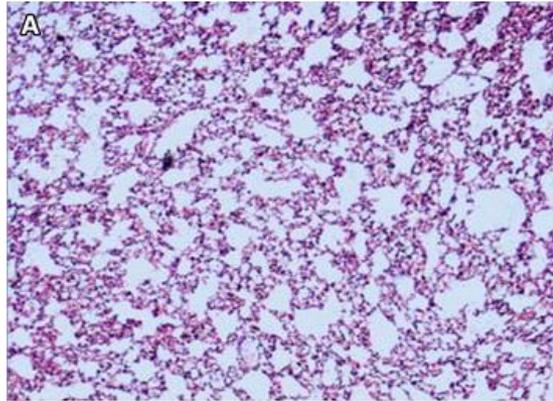
H1N1 (PR8)



- Restauration réponse immunitaire



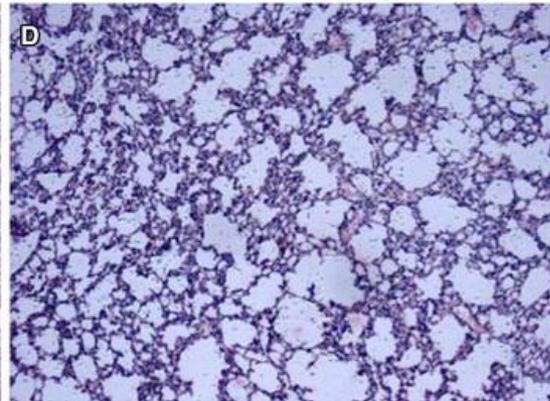
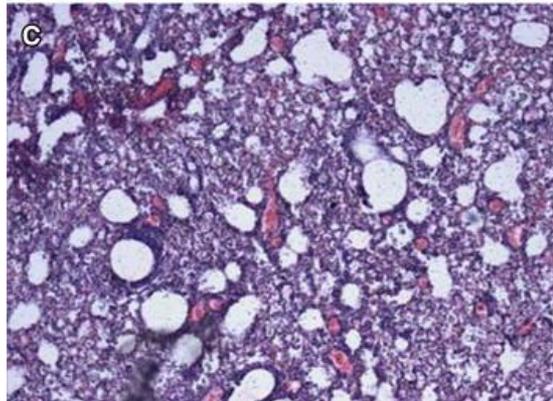
# L'administration orale de probiotiques protège contre la grippe



+ H1N1

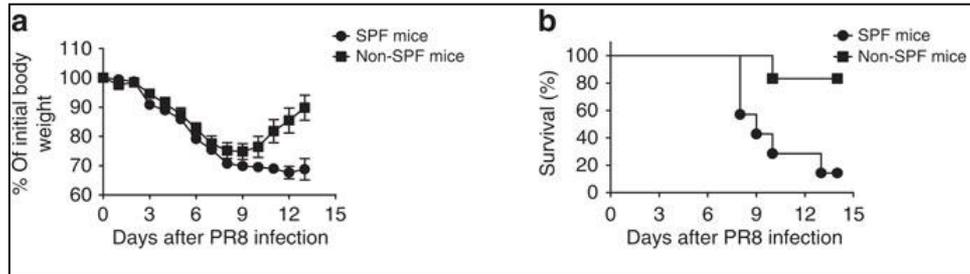


Néomycine  
puis H1N1

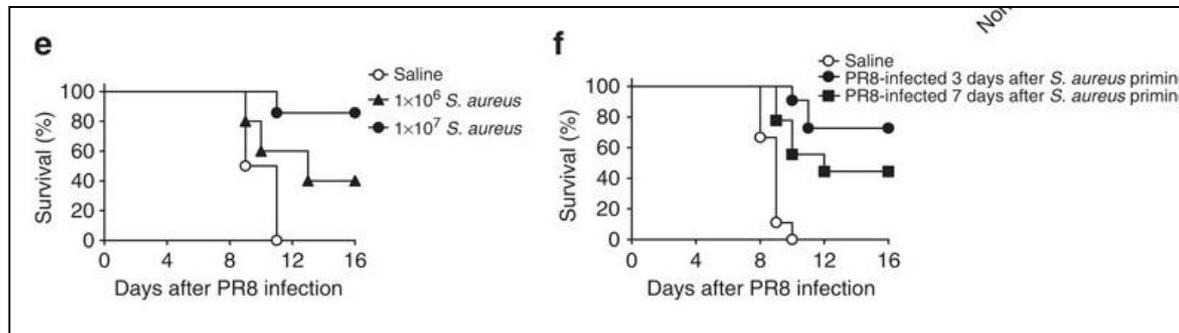


Néomycine  
puis  
probiotiques  
puis H1N1

# L'exposition intranasale à *S. aureus* protège les souris axéniques contre la grippe

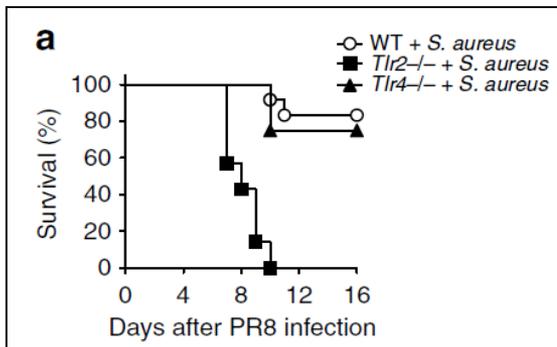


- Souris axéniques : ↑ mortalité et morbidité de l'infection par PR8

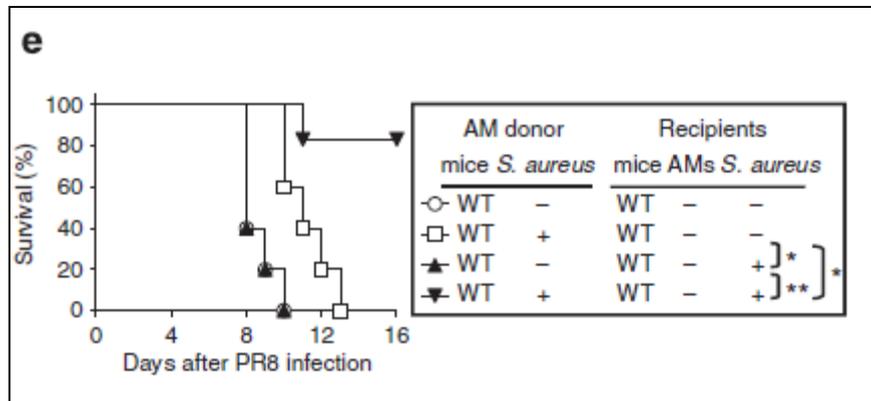


- Exposition intranasale à *S. aureus* avant infection diminue mortalité et la pathologie pulmonaire

# L'exposition intranasale à *S. aureus* protège les souris axéniques contre la grippe *via* TLR2

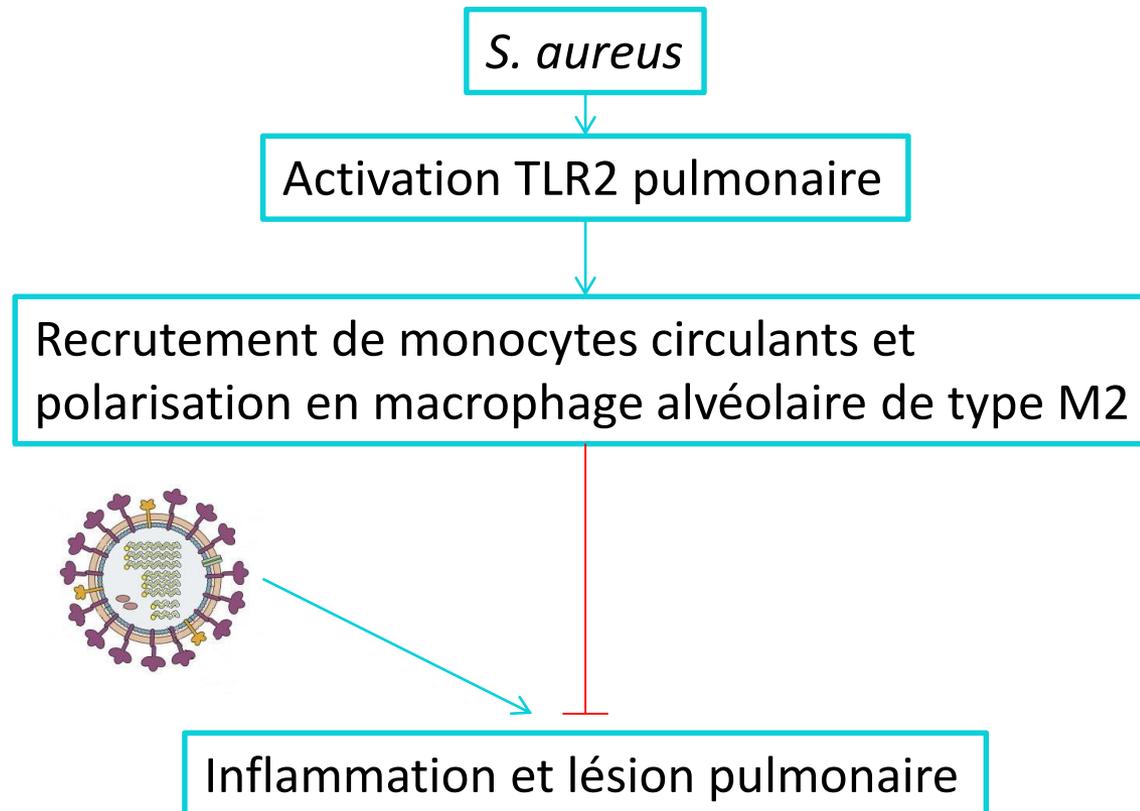


- Protection dépendante de TLR2



- Et du recrutement de macrophage alvéolaire (AM)

# L'exposition intranasale à *S. aureus* protège les souris axéniques contre la grippe *via* TLR2



**ETUDES HUMAINES SUR L'IMPACT  
DU MICROBIOME RESPIRATOIRE  
DANS LES INFECTIONS  
RESPIRATOIRES AIGUES**



# Association entre microbiome nasopharyngé, infections respiratoires aiguës et asthme



- Suivi longitudinal de 234 enfants < 1 an
  - 487 ANP prélevées chez enfants sains
  - 154 ANP prélevées pendant des épisodes d'infections aiguës des voies respiratoires supérieures (URI)
  - 380 ANP prélevées pendant des épisodes d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures (LRI)

ANP : Aspiration NasoPharyngée



# Association entre microbiome nasopharyngé, infections respiratoires aiguës et asthme

1<sup>st</sup> YEAR

Respiratory health

*Staphylococcus*  
*Corynebacterium*  
*Alloiococcus*

Upper respiratory illness

*Streptococcus*  
*Moraxella*  
*Haemophilus*

RSV flu HRV

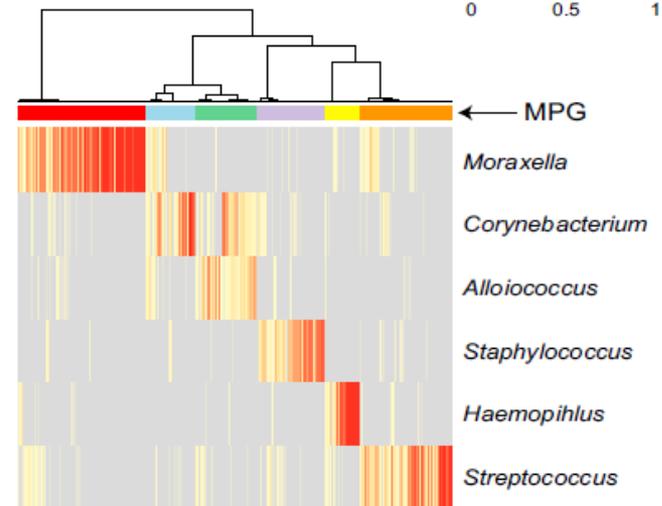
Lower respiratory illness

RSV flu HRV

Fever (inflammation)

B

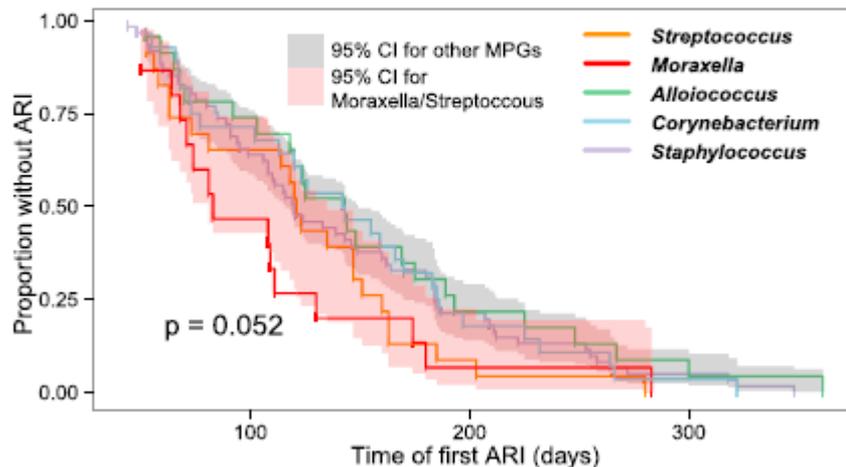
Relative abundance  
0 0.5 1



- Microbiote respiratoire dominé par 6 genres bactériens
- Différents profils bactérien retrouvés dans les ANP chez les enfants « sains » et durant un épisode d'infection respiratoire aiguë (ARI)
- VRS plus fréquemment retrouvé dans LRI que URI, et en particulier si fièvre
- Virus influenza détecté chez 8 enfants avec LRI + fièvre

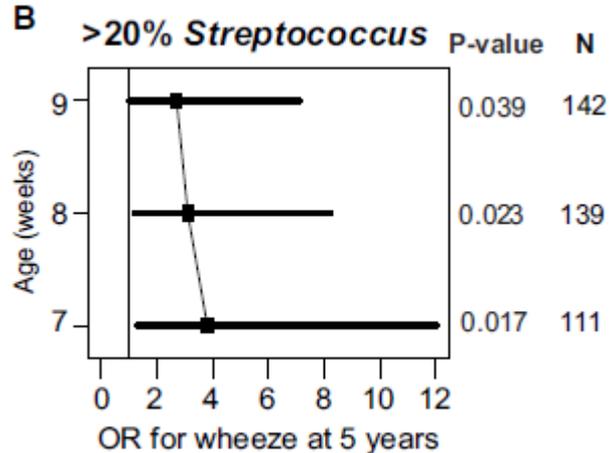
# Association entre microbiome nasopharyngé, infections respiratoires aiguës et asthme

B ARI



- Colonisation précoce (< 3 mois) du microbiome NP par *Moraxella* ou *Streptococcus* associée à un âge plus précoce de premier épisode d'ARI
- *Moraxella* : URI
- *Streptococcus* : LRI

# Association entre microbiome nasopharyngé, infections respiratoires aiguës et asthme



- Abondance élevée de *Streptococcus* dans le microbiome NP précoce associée à un risque élevé de développer de l'asthme à 5 ans

2<sup>nd</sup> YEAR

Allergic Sensitization

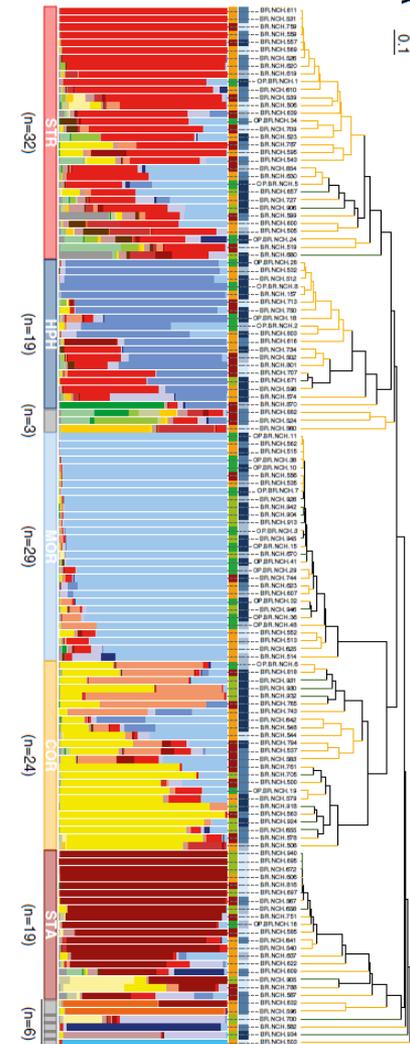
5-10 YEARS

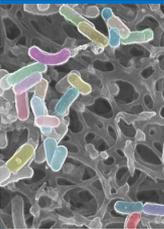
Chronic wheeze (asthma)



# Microbiote respiratoire associé à la sévérité des infections à VRS

- Cohorte prospective d'enfants (< 2 ans) avec 1<sup>er</sup> épisode de VRS admis au Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio:
  - 22 patients VRS consultants aux urgences non hospitalisés
  - 84 patients VRS hospitalisés (dont 35 en réanimation)
  - 26 enfants sains
- Identification de 5 profils de microbiome NP, dominés par :
  - *Streptococcus*
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Moraxella*
  - *Corynebacterium (+/- Alloiococcus)*
  - *Staphylococcus aureus*
- Microbiome dominé par *Streptococcus* ou *H influenzae* plus souvent observé chez patients infectés par le VRS vs. patients sains

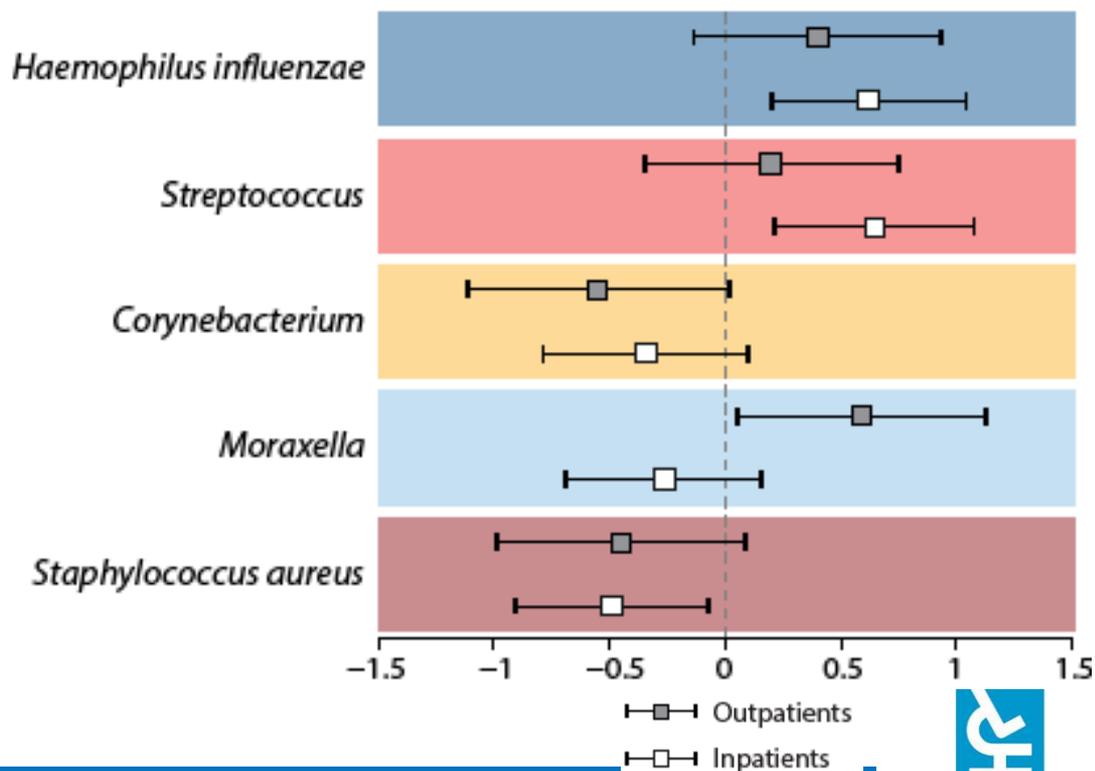




# Microbiote respiratoire associé à la sévérité des infections à VRS

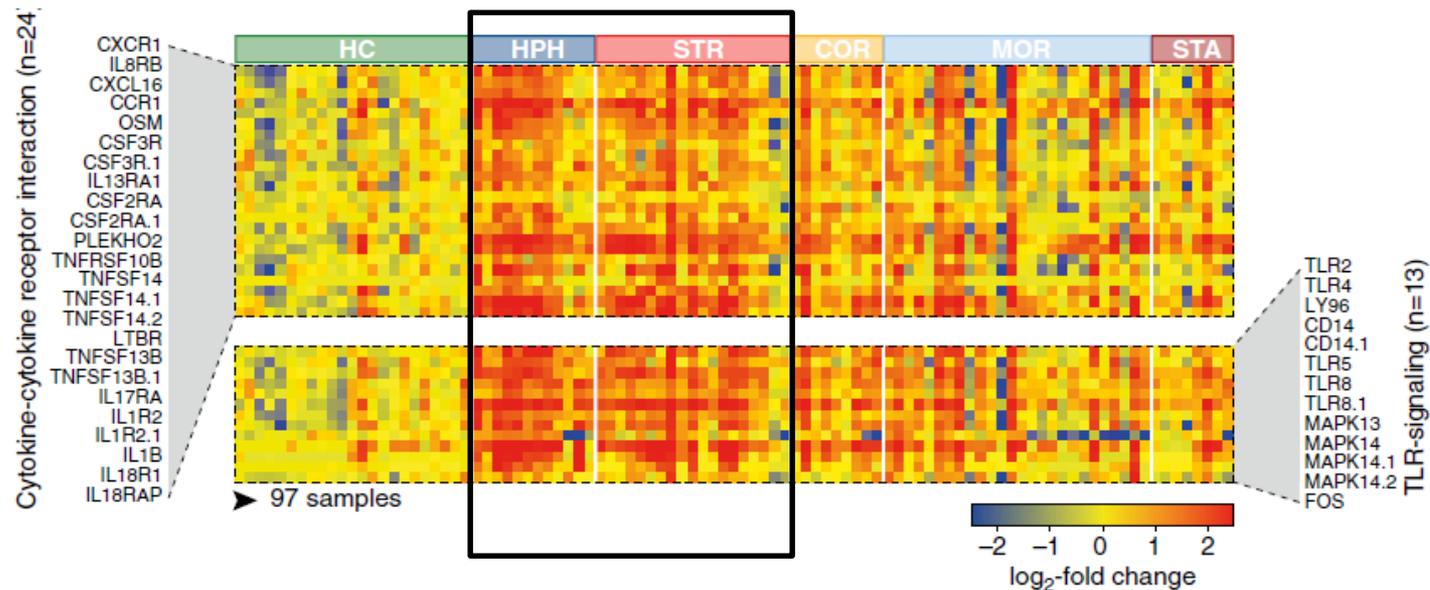
- Abondance élevée de :
  - *H. influenzae*
  - *Streptococcus*corrélée à hospitalisation pour VRS
- Bactéries inversement corrélées à hospitalisation : *S. aureus*

Différence d'abondance relative des bactéries entre patients infectés par le VRS et patients sains:  
(positive association)



# Microbiote respiratoire associé à la sévérité des infections à VRS

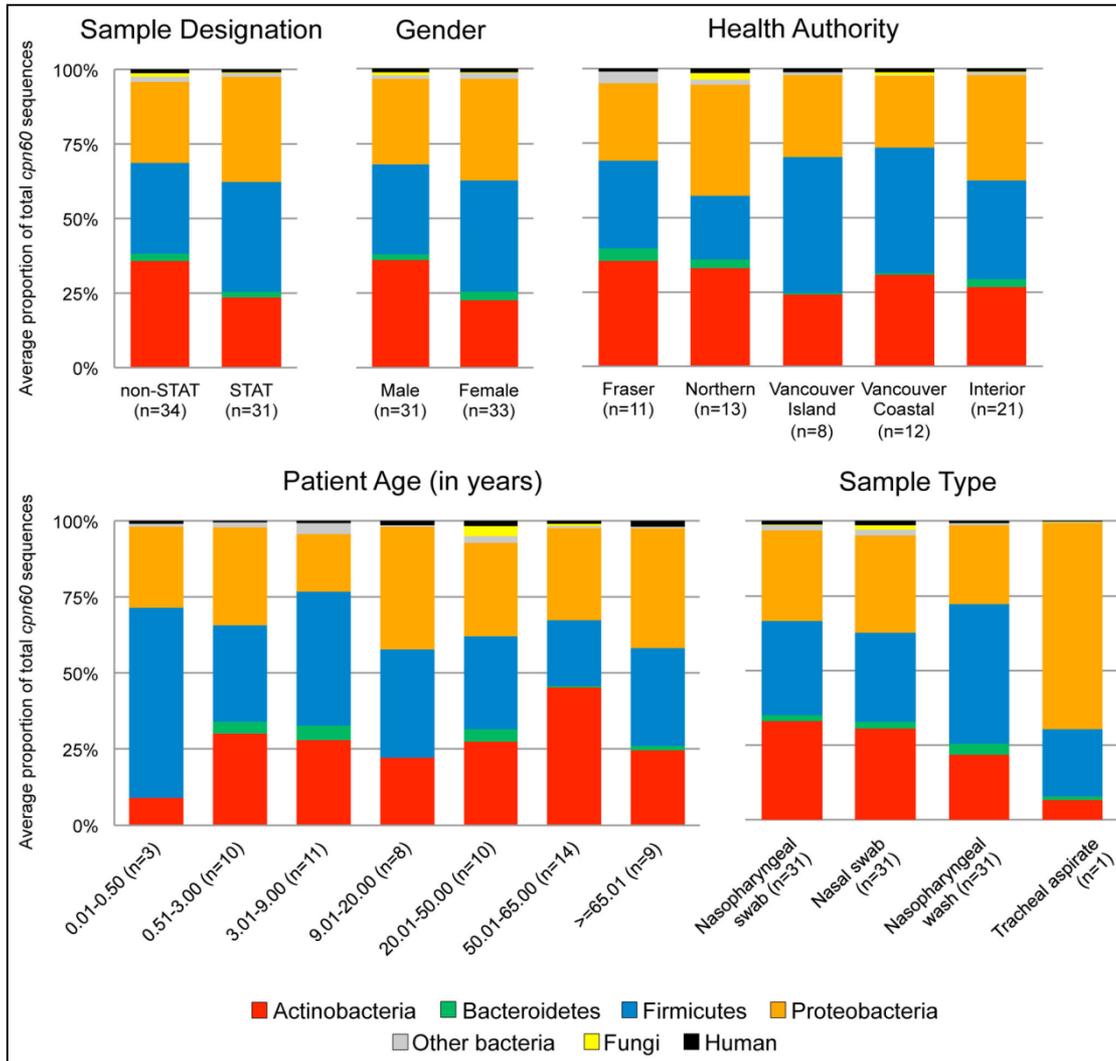
- Analyse du transcriptome sanguin
- Enfants avec microbiote NP dominé par *H. influenzae* et *Streptococcus* développent une réponse systémique inflammatoire avec sur-expression des gènes codant pour la voie TLR et le recrutement de neutrophile



# ETUDES HUMAINES SUR L'IMPACT DU MICROBIOME RESPIRATOIRE SUR LA SÉVÉRITÉ DE LA GRIPPE



# Microbiome respiratoire et grippe



- Etude du microbiome des voies aériennes supérieures de 67 patients avec H1N1 2009 :
  - <1 à 89 ans
  - hospitalisés (« STAT ») ou non
- Le microbiome varie selon le statut du patient, son sexe, l'âge et le type de prélèvement.

# Etudes en cours aux HCL

- Etude rétrospective du microbiome NP chez 298 adultes hospitalisés aux HCL entre 2010-2015 dont:
  - 172 patients avec une grippe modérée
  - 126 patients avec une grippe sévère
- Etude prospective du microbiome NP chez l'enfant (< 5 ans)
  - Patients admis aux urgences ou à l'UHCD pour fièvre et syndrome neurologique, respiratoire ou digestif aigu en période d'épidémie grippale sans attendre le diagnostic virologique positif.
  - Définition d'une signature microbienne pronostique de l'évolution clinique de grippe



# Conclusions

- Modèles murins : Les bactéries commensales contrôlent la réponse immunitaire contre la grippe
- Etudes prospectives chez l'enfant : la composition du microbiome NP conditionne la sévérité des infections respiratoires aiguës
- Le microbiome NP pourrait constituer un biomarqueur pronostique de l'évolution clinique de la grippe
- Rôle des autres composants du microbiome : virome? Mycobiome?



Merci

