

SCIENCES
ET
AVENIR

**LA BATTERIE
SOLIDE**



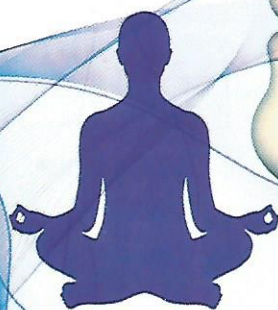
**Elle va sauver
la voiture électrique**

p.32

Les pouvoirs de la **RESPIRATION**

p.54

Corps et esprit



Stress • Douleur • Sommeil • Chant • Sport...

L 13418 - 936 - F: 5,30 € - RD



Stress, sommeil, sport...

Les super-pouvoirs de la respiration

Maîtriser son souffle permet de soulager nombre de maux, comme le stress, la douleur ou l'anxiété. En plus du yoga, de nouvelles techniques respiratoires sont proposées pour apaiser le corps et l'esprit. De fait, la recherche a beaucoup progressé dans le décryptage des mécanismes cérébraux qui commandent les poumons.

DOSSIER RÉALISÉ PAR
Cécile Coumau
et Guillaume Jacquemont

TECHNIQUES

Le souffle, maître des émotions cérébrales p. 56

BIEN-ÊTRE

Le chant ralentit le rythme respiratoire p. 58

STRESS

Respirer des odeurs agréables p. 61

ENTRETIEN

Maladies respiratoires : de nouveaux facteurs de risque p. 64

RECHERCHE

À la découverte du microbiote pulmonaire p. 67

Le souffle, maître des émotions cérébrales

Le va-et-vient d'air que nous faisons circuler dans nos poumons agit directement sur le cerveau. De nombreuses techniques respiratoires apportent un bénéfice physique et mental. Des études scientifiques attestent des effets anti-stress d'un souffle maîtrisé.

« **L'**arrêt des tourbillons de l'esprit » : c'est ainsi que l'érudit indien Patanjali définissait le yoga vers le II^e siècle avant notre ère. L'intérêt est majeur, tant notre esprit a tendance à « tourbillonner » en de multiples circonstances : quand nous ruminons le passé, quand nous imaginons le pire pour une réunion ou un examen à venir, quand toutes sortes de pensées nous empêchent de fermer l'œil la nuit... Ce qui n'a rien de bénéfique pour l'humeur et la santé mentale. Pour apaiser l'esprit, le yoga s'appuie en grande partie sur le travail du souffle — le *pranayama*, littéralement « contrôle de la force vitale ». L'impact de la respiration sur notre psychisme est donc connu depuis des millénaires, mais ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle que le yoga est introduit en Occident, et encore beaucoup plus récemment que la science s'y est intéressée. D'abord, pour confirmer le pouvoir apaisant du souffle et mieux cerner les techniques qui fonctionnent. Ensuite, pour examiner comment ce va-et-vient d'air que nous faisons circuler dans les poumons agit sur le cerveau. Et enfin, pour déterminer dans quelles circonstances les techniques respiratoires sont bénéfiques.



Les techniques respiratoires du yoga intéressent la science qui a montré leur action sur les troubles de l'anxiété.

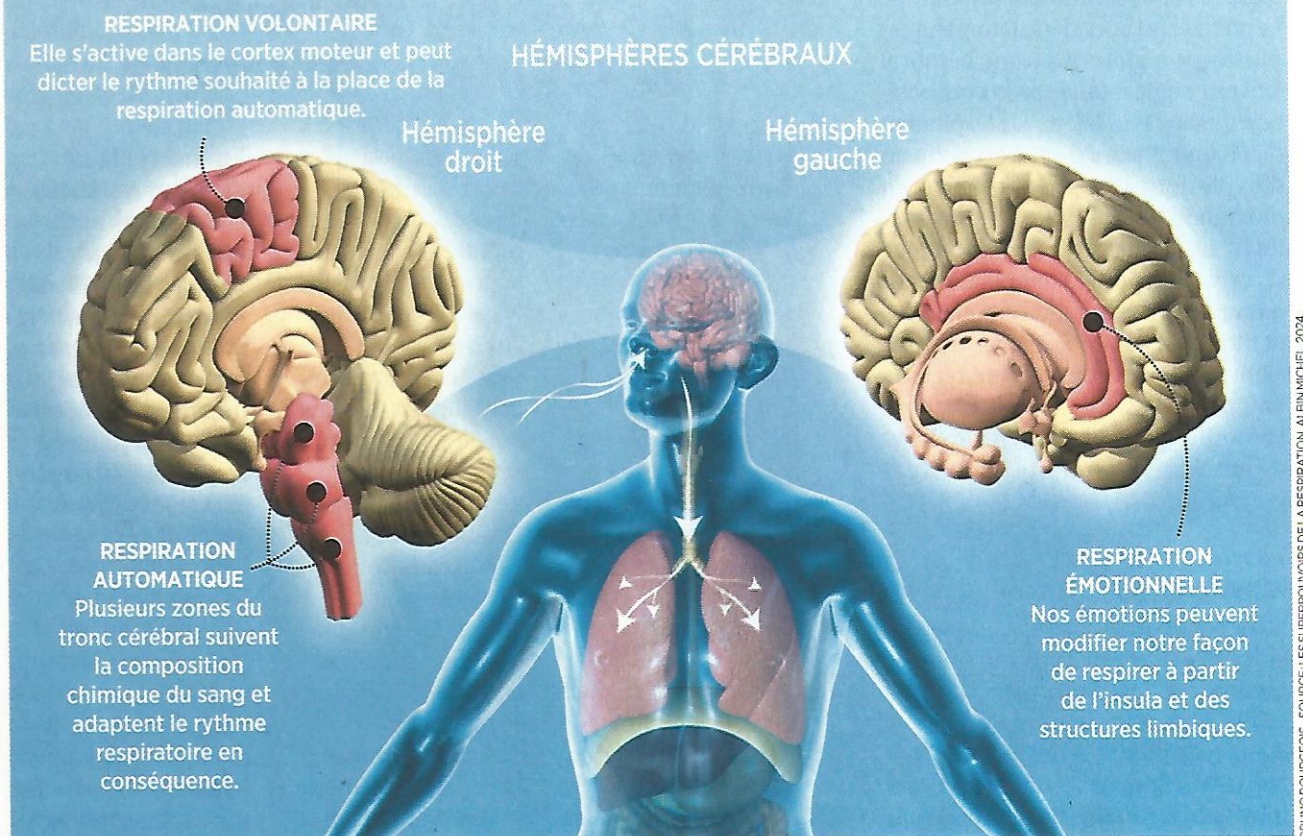
L'arsenal proposé par le yoga et d'autres méthodes traditionnelles ou modernes est aussi pléthorique qu'imagé : respiration carrée, alternée, rafraîchissante, du feu, du soufflet, de l'océan... « Toutes les techniques existantes n'ont

pas été analysées scientifiquement, mais les recherches modernes ont largement confirmé le pouvoir apaisant d'une partie de ce savoir-faire respiratoire », explique Thomas Similowski, pneumologue et directeur d'une unité de recherche en neurophysiologie respiratoire (Inserm-Sorbonne Université).

La seule fonction vitale contrôlable par la volonté

Premier exercice, le plus simple : se focaliser sur son souffle. Il s'agit juste de prendre conscience de sa respiration, sans chercher à la modifier : sentez par exemple votre poitrine et votre ventre qui se gonflent et se dégonflent ; remarquez l'air qui atteint et traverse votre nez ; notez comme il est frais à l'entrée, puis réchauffé par sa circulation dans votre organisme à la sortie... Et poursuivez quelques minutes. Si cette technique est possible, c'est parce que le cerveau suit en permanence tout ce qui se passe dans l'appareil respiratoire. En temps normal, il filtre ces informations, ce qui évite à l'esprit d'être envahi par le bruit de fond qui remonte du corps — un phénomène poétiquement qualifié de « silence des organes ». Mais

Les trois systèmes de commande de la respiration



il suffit de se concentrer dessus pour en prendre conscience. Le pouvoir antistress de cette technique est notamment attesté par les travaux publiés en 2022 par la chercheuse indonésienne Maria Komariah et ses collègues, qui l'ont proposée à une soixantaine d'étudiants au cours d'un essai. De fait, la focalisation sur le souffle détourne l'attention des ruminations négatives qui assom-

brissent l'humeur. « C'est un peu comme si vous vous concentriez sur une partie de mikado ou le coloriage d'un mandala : vous oublierez un temps votre découvert bancaire ou votre mal de dos », explique Thomas Similowski.

Au niveau cérébral, cela se traduirait par une désactivation du réseau dit du mode par défaut, responsable du vagabondage mental, qui s'allume dès que

l'on n'est pas concentré sur une tâche particulière. Les résultats obtenus en 2016 par Anselm Doll et ses collègues de l'université technique de Munich (Allemagne) suggèrent également que l'exercice de focalisation sur le souffle active le cortex préfrontal, impliqué dans le contrôle de l'attention, qui se met à brider l'amygdale, un centre cérébral de l'anxiété. Cet exercice pourrait également augmenter la libération de sérotonine, une molécule clé de l'humeur dont la production est influencée par le cortex préfrontal.

La respiration est la seule fonction vitale qui soit contrôlable par la volonté. Ainsi, s'il est possible de bloquer sa respiration pour une apnée ou d'accélérer son souffle pour hyperventiler, il n'est pas possible de faire de ►



« Les recherches modernes ont largement confirmé le pouvoir apaisant du yoga et d'autres méthodes traditionnelles »

Thomas Similowski, pneumologue et directeur d'unité de recherche en neurophysiologie respiratoire (Inserm-Sorbonne Université)

► même avec les battements du cœur. L'explication se trouve là aussi dans le cerveau, où il existe plusieurs systèmes de commande de la respiration. Le premier est purement automatique : plusieurs régions du tronc cérébral suivent en permanence la composition du sang et accélèrent la respiration de façon réflexe s'il est trop riche en dioxyde de carbone ou trop pauvre en dioxygène. Mais il existe un autre système, situé dans le cortex (à la surface du cerveau), qui peut temporairement outrepasser la respiration automatique et dicter le rythme souhaité. Un troisième système, composé de régions émotionnelles, influence également le souffle, qui devient un reflet fidèle de nos ressentis intimes (*voir l'infographie p. 57*).

La respiration lente active le système parasympathique

La capacité de moduler le rythme à volonté est ce qui rend possible les techniques respiratoires. La mieux validée scientifiquement est probablement celle de la respiration lente, qui consiste à faire descendre le rythme respiratoire à moins de dix cycles par minute (soit six secondes par cycle), contre 12 à 15 en temps normal. L'exercice pousse automatiquement à amplifier chaque cycle afin de continuer à assurer les besoins physiologiques (la quantité d'air inspirée par minute doit rester constante). Cette technique active puissamment le système parasympathique — la branche « ralentisseuse » du système nerveux, qui diminue notamment la fréquence cardiaque et la libération de cortisol, une hormone du stress. Et ce, par deux moyens.

Tout d'abord, en déclenchant le réflexe dit de Hering-Breuer. Il s'agit d'une décharge parasympathique qui stoppe le gonflement des poumons quand il devient excessif, afin d'éviter qu'ils ne s'abîment. Ce réflexe protecteur a pour bénéfice collatéral de nous apaiser, grâce aux connexions du système

Les techniques respiratoires ne sont pas le seul moyen de jouer avec son souffle : cela se fait naturellement en parlant ou en chantant. La voix s'allume en effet lorsque le souffle d'air qui remonte des poumons fait vibrer les cordes vocales. Nous parlons donc toujours sur l'expiration. Pour s'en convaincre, il suffit d'essayer de prononcer quelques paroles en inspirant. Parler ou chanter, c'est adopter un rythme respiratoire particulier.

Or, ce rythme a le pouvoir de nous apaiser, comme l'a montré le chercheur et professeur de yoga Nicolò Bernardi. En 2017, ce scientifique s'est penché avec des collègues sur le chant, dont les bienfaits sont attestés par de nombreux travaux. Ces bienfaits passent par diverses voies neurochimiques — chanter dans une chorale entraîne par exemple la libération de molécules atténuant le stress et favorisant le bien-être, comme l'ocytocine ou

les endorphines, dans le cerveau des chanteurs — mais pas seulement. Les travaux de Nicolò Bernardi ont ainsi montré que chanter (sur un *tempo* pas trop rapide) conduit à ralentir le rythme respiratoire, et ainsi à activer le système apaisant de l'organisme — le système parasympathique. L'effet était même supérieur avec le « *vocal toning* », pratique consistant à fredonner des voyelles sur un air improvisé :

NEUROCHIMIE

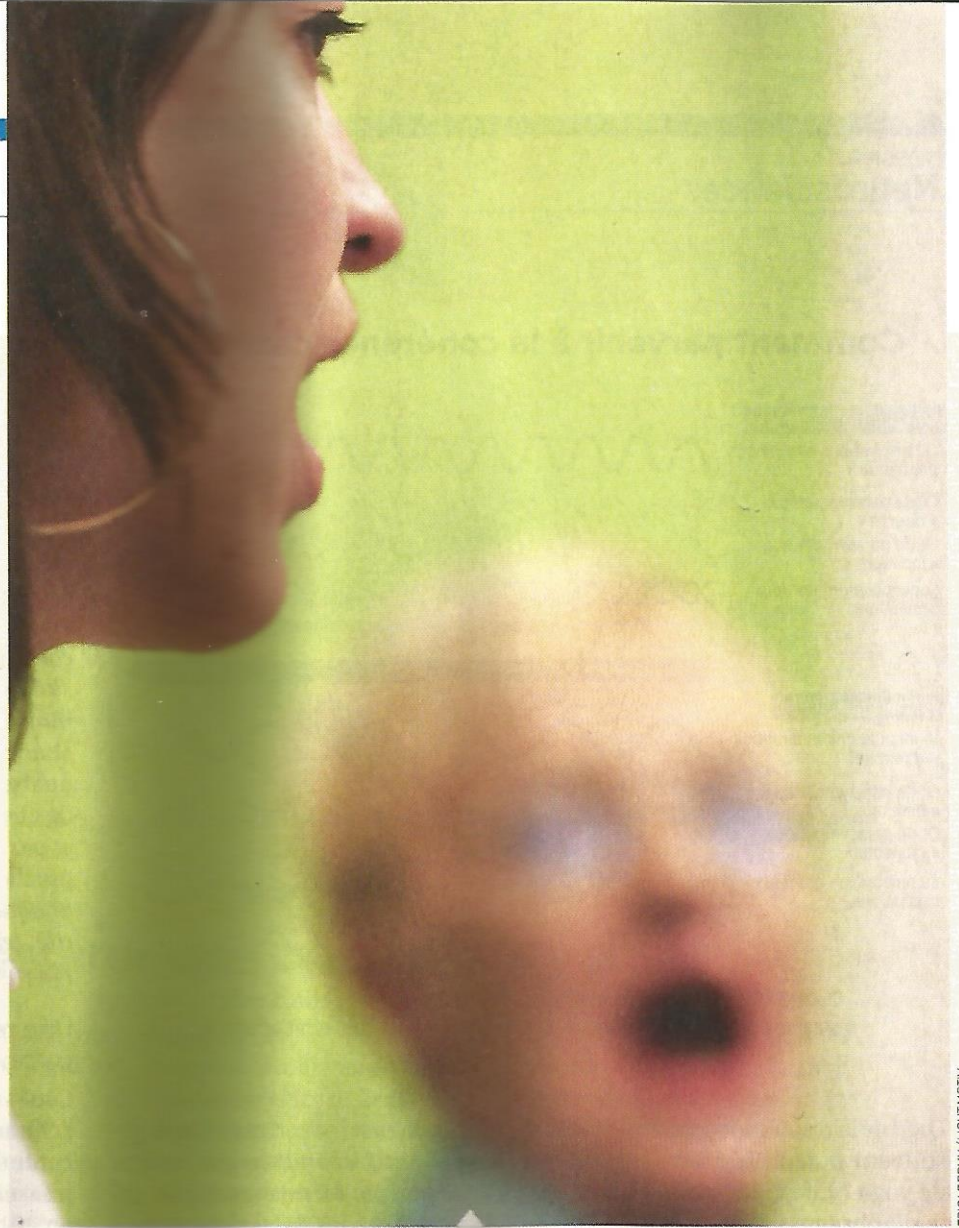
Le chant ralentit le rythme respiratoire

parasympathique avec les centres émotionnels du cerveau. « *N'hésitez pas à l'éprouver par vous-même, conseille Thomas Similowski. Gonflez vos poumons en vous forçant à inspirer le maximum d'air possible, puis relâchez et expirez. En mesurant votre pouls, vous observerez une légère décélération de votre cœur. Et vous sentirez que, psychologiquement, "ça va mieux".* » Le second mécanisme réside dans une

augmentation des oscillations du système parasympathique, qui accroît son activité moyenne. De manière générale, le cerveau déclenche deux ondes parasympathiques en lien avec la respiration. La première conduit à laisser cycliquement les poumons se gonfler. La seconde stabilise la pression artérielle et le débit cardiaque, car le gonflement et le dégonflement de la poitrine entraînent des cascades de variations

L'influence de la respiration sur le cerveau est maximale quand elle passe par le nez, dont le fond est tapissé de multiples terminaisons nerveuses

le rythme respiratoire descendait alors particulièrement bas, atteignant celui de la cohérence cardiaque (six respirations par minute). Un rythme également retrouvé dans une autre étude étonnante de ce chercheur, où les participants devaient cette fois réciter... des prières ! Ils répétaient en boucle un mantra de yoga ou un *Ave Maria* en latin. Le pouvoir apaisant des prières viendrait donc en partie de la respiration : « *Différentes traditions corps-esprit à travers l'histoire pourraient avoir convergé vers des pratiques exploitant le mécanisme de base de la respiration profonde* », explique Nicolò Bernardi.



ERIC LEBRUN / LIGHT MOTIV

La pratique de la chorale libère des neuropeptides comme l'ocytocine, qui renforce le bien-être.

de pression qui affolent un peu le cœur. Or, les recherches montrent que ces deux ondes se synchronisent quand la respiration ralentit. À la fréquence d'environ six respirations par minute (un cycle toutes les dix secondes), la synchronisation est parfaite : il se produit une résonance, c'est-à-dire que les pics et les creux des deux ondes parasympathiques se superposent, produisant des oscillations maximales, et donc un fort effet apaisant. C'est la fréquence préconisée par la technique dite de la cohérence cardiaque (voir les courbes p. 60). Pour la pratiquer, on conseille souvent de compter cinq secondes à chaque inspiration et autant à chaque expiration. Une autre forme de respiration lente intéressante est la technique du double

soupir, qui consiste à inspirer une première fois lentement jusqu'à avoir l'impression que les poumons sont remplis, puis à reprendre une seconde inspiration. En 2024, l'équipe d'Andrew Huberman, à l'université Stanford (États-Unis), a montré que pratiquer cinq minutes par jour ces doubles soupirs, suivis d'une longue expiration, entraîne une baisse de l'anxiété et une augmentation des émotions positives — cette augmentation étant même plus marquée qu'avec des exercices de méditation de pleine conscience. Autre préconisation fréquente : respirer par le nez. En 2018, Andrea Zac-

caro et ses collègues de l'université de Pise (Italie) ont passé en revue les recherches sur le sujet et conclu que respirer lentement par le nez entraînait une intensification des ondes

dites alpha (associées à un état de relaxation légère), ainsi que d'autres modifications de l'activité cérébrale dans des régions régulant le bien-être. De fait, nombre de travaux montrent que l'influence de la respiration sur le cer-

veau est maximale quand elle passe par le nez, dont le fond est tapissé de multiples terminaisons nerveuses et séparé de l'encéphale par une simple lame osseuse criblée de trous. ▶

POUR EN SAVOIR PLUS

► *Les Superpouvoirs de la respiration*, Thomas Similowski et Guillaume Jacquemont, Albin Michel, 2024.

Comment parvenir à la cohérence cardiaque

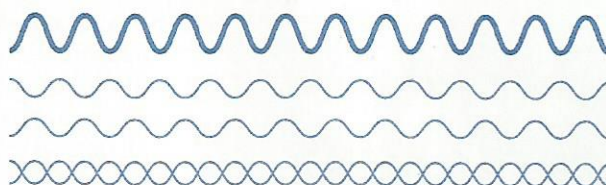
Respiration normale

(12 inspirations-expirations par minute)

Onde parasympathique « directe »

Onde parasympathique « indirecte »

Superposition des deux oscillations



Les deux ondes se neutralisent

1 minute

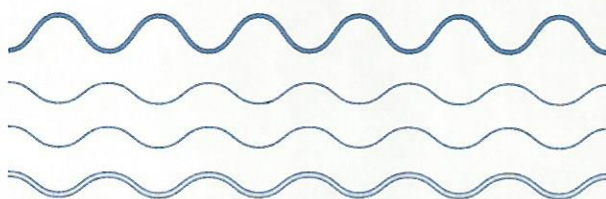
Respiration lente

(6 inspirations-expirations par minute)

Onde parasympathique « directe »

Onde parasympathique « indirecte »

Superposition des deux oscillations



Les deux ondes se synchronisent

Quand la respiration ralentit, les pics et les creux des deux ondes parasympathiques se superposent, produisant un fort effet apaisant.

► **Quid de la respiration « par le ventre », souvent préconisée dans les cours de yoga ?** Elle consiste à contracter le diaphragme, ce muscle qui étire les poumons vers le bas — et non à envoyer de l'air dans l'estomac, ce que l'on serait bien en peine de faire ! Le nom de la technique vient de ce que le diaphragme appuie sur l'abdomen et fait ressortir le ventre, un peu comme si l'on appuyait sur un ballon. « Si aucune étude ne l'a montré de façon rigoureuse, on peut en effet penser que la respiration par le ventre produit un effet apaisant, estime Thomas Similowski. En effet, elle accroît le gonflement des poumons — ce qui intensifie probablement le réflexe de

Hering-Breuer —, et comprime le système digestif, abondamment innervé par le système parasympathique, qui s'active alors sans doute davantage. » Grâce à leur pouvoir apaisant, les techniques respiratoires seraient d'une grande aide dans de multiples situations du quotidien. Tout d'abord, en cas de crise de panique. Ces crises entraînent une hyperventilation qui évacue en accéléré le dioxyde de carbone sanguin, d'où une cascade de réactions chimiques susceptibles de perturber l'activité nerveuse et de déclencher un cortège de symptômes : vertiges, picotements, crampes... Appliquer une technique qui ralentit la respiration permet alors de contrer

ce phénomène. « Lors des attaques de panique, je propose aux patients la respiration "au carré", qui comprend quatre phases de durée égale (inspiration, pause, expiration, pause), explique Sophie Lavault, psychothérapeute et docteure en neurosciences. L'objectif est de lutter contre l'hyperventilation et le sentiment de perte de contrôle sur son corps, en se concentrant sur quelque chose de physiologique que l'on arrive "enfin" à maîtriser. » Sachant que la durée de chaque phase peut varier de deux à quatre secondes, selon les capacités de chacun : « Cela doit rester faisable et pas trop inconfortable, poursuit la psychothérapeute. Lorsqu'on fait une attaque de panique et qu'on hyperventile, tenir deux secondes sur chaque phase est déjà très bien ! »

Une réduction du stress et des pathologies qui y sont associées

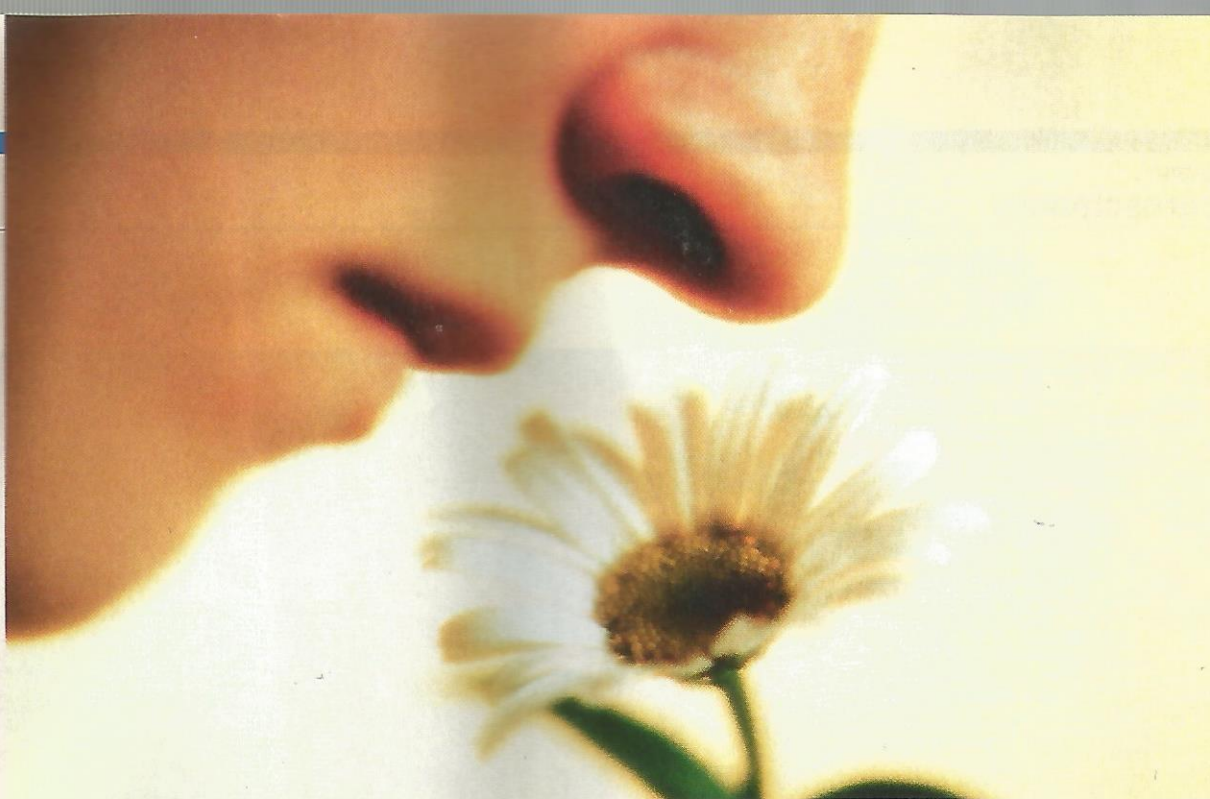
Cette capacité à brider la peur explique l'efficacité des techniques respiratoires contre les phobies et autres angoisses irraisonnées. Dans une étude publiée en 2017 par le chercheur allemand Youssef Shiban et ses collègues, des patients terrorisés par l'avion étaient immergés en réalité virtuelle dans une cabine de Boeing 737, tout en respirant lentement par le ventre. Résultat : ils ont davantage maîtrisé leur peur que les membres du groupe témoin qui ne pratiquaient pas de technique respiratoire pendant cette immersion.

Autre exemple : la technique qui consiste à inspirer lentement par une narine et à expirer par l'autre (tout en bouchant alternativement avec le doigt la narine qui ne sert pas), s'est révélée apaisante dans une étude indienne à petite échelle, où les participants devaient prononcer un discours en s'imaginant que le Premier ministre les écoutait. D'autres études ont même permis d'obtenir une réduction des symptômes de stress post-traumatique chez des populations confrontées à diverses épreuves extrêmes : le ►



« Des effets durables sur le bien-être physique et mental sont démontrés à partir de 10 à 15 minutes de cohérence cardiaque par jour »

Sophie Lavault, psychothérapeute et docteure en neurosciences



CRISTINA PEDRAZZINI/SPL/SHUTTERSTOCK

Inhaler des fragrances pousse de manière inconsciente à ralentir et amplifier sa respiration, favorisant la relaxation.

NEUROPHYSIOLOGIE

Respirer des odeurs agréables

Les odeurs du monde sont apportées par le flux d'air qui vient chatouiller les narines. Mais le lien entre odeurs et respiration va plus loin, comme l'a montré une expérience italienne où les chercheurs ont injecté des essences de menthe ou de citron dans le sang de volontaires. Quand ces derniers ont bloqué leur souffle, ils n'ont rien perçu. Mais dès qu'ils ont recommencé à respirer, ils se sont mis à sentir des effluves de menthe ou de citron, alors même qu'il n'y avait pas la moindre trace de ces odeurs dans l'air de la pièce !

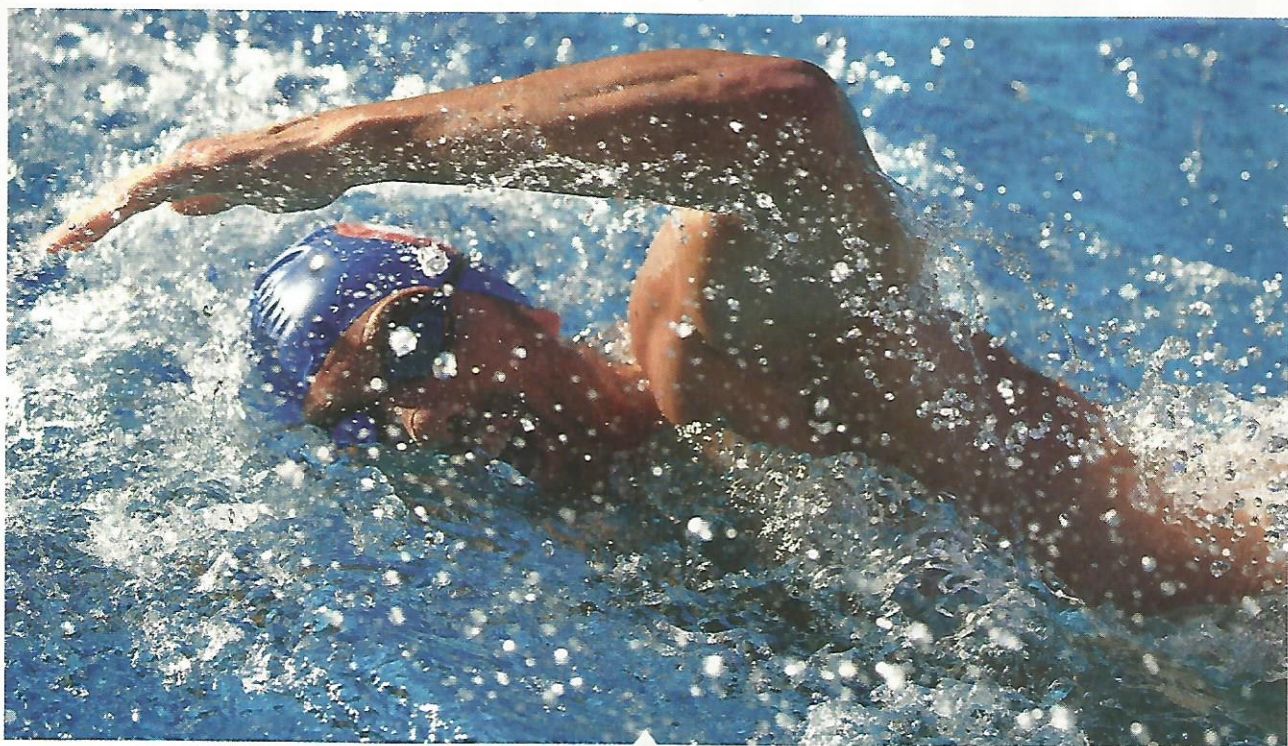
Conclusion : pour que nous percevions consciemment des odeurs, il faut non seulement que des molécules odorantes se fixent sur les cils olfactifs qui tapissent le fond des cavités nasales (elles s'étaient ici échappées des vaisseaux sanguins très fins qui irriguent la muqueuse), mais aussi que ces cils soient agités par un flux

d'air. Or avec les odeurs, la respiration offre un autre outil antistress efficace. D'abord, parce qu'elles ont une capacité incomparable à faire revenir des événements du passé en mémoire — on pense bien sûr à la célèbre madeleine de la littérature. En 2011, l'équipe du chercheur japonais Matsunaga Masahiro a montré que respirer une odeur qui évoque un souvenir agréable améliore l'humeur et calme l'anxiété.

La lavande aurait un pouvoir anxiolytique

Le second mode d'action des odeurs est qu'elles nous poussent inconsciemment à ralentir et amplifier la respiration — autrement dit à pratiquer la technique de la respiration lente, très apaisante —, comme l'a montré un autre chercheur japonais, Yuri Masaoka. À condition qu'elles soient agréables ! Car respirer une mauvaise odeur fait, au

contraire, accélérer le rythme respiratoire. Dans son étude, Yuri Masaoka l'a testé avec l'acide isovalérique, qui évoque un mélange d'aliment pourri et de transpiration... Qu'en est-il des huiles essentielles, qui sont justement des concentrés de composés odorants ? Quelques études suggèrent que certaines, notamment celle de lavande, ont un pouvoir anxiolytique. Dans ces expériences, leur inhalation a fait baisser le stress dans tout une série de situations, allant de la séance de mots croisés en temps limité — proposée à des étudiants pour mimer l'anxiété de performance lors des examens — jusqu'à l'attente d'une intervention chirurgicale ou du passage chez le dentiste. Toutefois, les méta-analyses sur le sujet ont des conclusions prudentes et soulignent le besoin de recherches complémentaires pour vraiment valider ce pouvoir.



FLORENCE AT / DIVERGENCE

L'activité physique améliore les capacités respiratoires. En outre, une pratique régulière développe la capacité des muscles à exploiter l'oxygène.

SPORT

Diminuer la sensation d'essoufflement

Environ 140 litres par minute : c'est la quantité d'air que nous parvenons à « pomper » quand nous faisons du sport — une quantité qui monte à plus de 200 litres par minute chez certains sportifs entraînés. Cela correspond à 20 fois plus que les quelque 7 litres par minute inspirés au repos. Est-il dès lors utile d'exercer les muscles qui actionnent les poumons ? Certaines études suggèrent qu'un tel entraînement améliorerait les performances dans les sports intermittents, comme le football, le rugby ou le basket, en diminuant la sensation d'essoufflement qui pousse à s'économiser plus que nécessaire. Un exercice classique consiste par exemple à respirer quelques minutes à travers une paille, nez bouché. Indépendamment de l'appareil respiratoire lui-même, l'entraînement sportif accroît la capacité de l'organisme à distribuer et exploiter l'oxygène, notamment parce que les vaisseaux sanguins qui irriguent les muscles se ramifient et que les mitochondries (les usines énergétiques des cellules) se multiplient.

- tsunami qui a frappé l'Indonésie en 2004, la guerre du Viêtnam, des abus sexuels...

Enfin, en activant le système parasympathique et en bloquant les ruminations, les techniques respiratoires permettent de réduire le temps d'en-

dormissement et le nombre de réveils en cours de nuit dans des contextes de stress. Des sessions quotidiennes de 10 à 30 minutes de respiration lente par le ventre avant d'aller dormir ont ainsi amélioré le sommeil d'infirmières intervenant pendant la pandémie de

Covid-19 ou de sous-marins de l'armée chinoise.

Mais les techniques respiratoires ne servent pas qu'à surmonter des problèmes ponctuels ou déjà installés : elles représentent un moyen simple et sans risque d'entretenir sa santé mentale au quotidien. Pratiquées régulièrement, elles pourraient aider à diminuer le stress chronique, et ainsi participer à la prévention des pathologies favorisées par ce stress, comme les maladies cardio-vasculaires ou l'hypertension.

« Des effets durables sur le bien-être physique et mental sont démontrés à partir de dix à quinze minutes de cohérence cardiaque par jour, réparties en deux ou trois séances de cinq minutes, détaille Sophie Lavault. Et plus on pratique, plus l'effet est fort. Mais il faut trouver un équilibre entre la contrainte et le bénéfique, sans quoi les patients abandonnent vite : cinq à dix minutes quotidiennes sont donc déjà un bon début »

pour s'approprier l'outil, avec un ressenti agréable immédiat. »

Reste que la validation scientifique doit se poursuivre. Dans une méta-analyse publiée en 2023, le chercheur britannique Guy Fincham et ses collègues ont trouvé que les techniques respiratoires diminuent le niveau de stress ressenti ainsi que les symptômes anxieux et dépressifs, mais ils avertissent aussi sur certains risques de biais. « *Il y a encore beaucoup de zones d'ombre sur la manière dont cela fonctionne*, abonde Sophie Lavault. *Pour moi, le plus important, c'est d'expérimenter et de trouver ses propres méthodes.* » Ce qui ne douche en rien l'enthousiasme de cette spécialiste : « *Les techniques respiratoires sont une porte ouverte vers la régulation des fonctions vitales, vers la régulation émotionnelle et cognitive : elles sont donc importantes, voire nécessaires, dans le domaine de la santé mentale au sens large. On devrait absolument l'apprendre à l'école !* »

Des recherches qui doivent être approfondies

Thomas Similowski insiste également sur la nécessité d'approfondir les recherches : « *Si le pouvoir antistress des techniques respiratoires est de mieux en mieux établi, beaucoup des études qui ont analysé leurs applications sont à petite échelle et mélangent ces techniques avec d'autres exercices, comme des postures de yoga, de sorte que leurs influences respectives sont parfois difficiles à démêler.* » Et de mettre en garde contre les sirènes du marketing, avec l'exemple d'une peluche en forme de loutre animée de mouvements respiratoires censée soigner... les chagrins d'amour ! Certes, une étude publiée en 2022 dans la revue *Plos One* a bel et bien montré que serrer dans ses bras un coussin animé de mouvements imitant une respiration lente atténue l'anxiété. Mais de là à dire qu'une loutre respirante a le pouvoir de réparer les cœurs brisés, il y a un pas que la science n'a pas — encore ? — franchi. ■ G. J.

MÉCANISME

Des techniques pour alléger la douleur

Migraines, mal de dos, articulations qui grincent... En France, près d'un adulte sur trois souffre de douleurs chroniques — et d'innombrables autres se blessent plus ponctuellement. Un fardeau considérable que les techniques respiratoires seraient susceptibles d'alléger. Spontanément, nous avons tendance à respirer plus vite lorsque nous avons mal. En évacuant en accéléré le dioxyde de carbone du sang, cette hyperventilation

entraînerait une série de modifications neurochimiques à l'effet antalgique. D'où l'intérêt d'imiter ce mécanisme naturel : en 2023, le chercheur néerlandais Jelle Zwaag a montré avec ses collègues qu'une technique respiratoire incluant des phases d'hyperventilation atténue la douleur causée par un léger choc électrique. Mais l'exercice inverse serait également efficace : plusieurs études indiquent que la respiration lente et

profonde diminue à la fois l'intensité de la peine et son impact affectif. Les mécanismes, variés, pourraient inclure une sorte de « brouillage cérébral » : le contrôle du souffle active en effet l'insula, une région du cerveau impliquée dans la perception des sensations corporelles, ce qui diminuerait l'activation de cette même zone par la douleur physique en raison d'un effet de compétition.



Spontanément, nous avons tendance à respirer plus vite lorsque nous avons mal, ce qui nous soulage. Mais les techniques de respiration lente fonctionnent aussi !

PAUL HOFMAN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (IHU) RESPIRERA À NICE

« De nouveaux facteurs de risque favorisent les maladies respiratoires »

Certaines sont méconnues (la BPCO), d'autres ne sont pas reconnues comme telles (le cancer du poumon)... Les maladies respiratoires ont pourtant bel et bien des mécanismes communs. Le Pr Paul Hofman explique pourquoi il ne faut pas les sous-estimer.

Les maladies respiratoires constituent-elles une menace sous-évaluée ?

Leur incidence augmente chaque année de façon inéluctable. Et de façon très sournoise car les données épidémiologiques sont assez difficiles à maîtriser en temps réel. Mais, en tout cas, depuis une quinzaine d'années au moins, l'incidence de toutes les maladies respiratoires grimpe, partout dans le monde. Le cancer du poumon chez l'humain a certes marqué une petite stagnation, en partie grâce aux campagnes antitabac, mais la courbe semble repartir à la hausse, notamment en France, et en particulier chez les femmes. Ce qui fait dire que d'autres facteurs de risque, tels que la pollution atmosphérique, voire le réchauffement climatique, ont pris le relais. L'Organisation mondiale de la santé a d'ailleurs déclaré que la pollution était un carcinogène de type 1, comme le tabac. Dans dix ans, les maladies respiratoires seront sans doute la première cause de décès.

Vous mentionnez le réchauffement climatique comme facteur de risque. Comment agit-il concrètement ?

On n'a pas d'étude *in vitro* montrant qu'une augmentation de la tempéra-

BIO EXPRESS

► **1989** : Docteur en médecine (Nice).

► **1993** : Docteur en sciences (Montpellier).

► **1996** : Professeur des universités (Nice).

► **2012** : Directeur de l'équipe Inserm U1081 à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (Nice).

► **2004** : Chef de service du Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale à l'hôpital Pasteur (Nice).

► **2023** : Directeur de l'Institut hospitalo-universitaire RespirERA (Nice).

ture des cellules en culture provoque une transformation cancéreuse. Mais le fait d'avoir des microparticules dans l'atmosphère associé à une augmentation de la température fait que le rythme de la ventilation respiratoire s'accélère, et donc que le parenchyme pulmonaire [la partie comprenant les alvéoles et les tissus environnants] va se dégrader progressivement. En fait, tous ces facteurs se cumulent pour entraîner un traumatisme cellulaire qui induit progressivement une altération des poumons et de leur fonction.

Les mêmes facteurs de risque sont-ils impliqués dans toutes les pathologies respiratoires ?

À l'IHU, nous essayons de décroiser ces différentes problématiques et maladies respiratoires. Dans l'asthme chronique, l'exposition aux allergènes combinée à la pollution atmosphérique et au réchauffement climatique est certainement responsable de l'augmentation de l'incidence des cancers pulmonaires. Quant à la BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), le premier facteur de risque est le tabagisme, mais on s'aperçoit maintenant que nous avons de plus en plus de cas isolés liés aussi à la pollution atmosphérique. Le fait que l'on vieillisse, que l'on soit exposé plus longtemps à la pollution peut déclencher une BPCO, même si on n'a pas fumé. Nous savons depuis peu que certains types d'asthme prédisposent au cancer du poumon. En travaillant sur la mucoviscidose, qui est un type de sénescence cellulaire, on peut comprendre pourquoi une cellule normale devient sénesciente, voire cancéreuse. Cette approche holistique est capitale pour identifier des mécanismes communs aux différentes maladies respiratoires.

« Dans dix ans, les maladies respiratoires seront sans doute la première cause de décès »

un scanner thoracique, mais l'alternative ou l'approche combinée qui se développe, c'est la biopsie liquide. Et si tout va bien, le dépistage chez les anciens fumeurs sur tout le territoire sera déployé fin 2025.

Quant à la BPCO, les moyens sont-ils à la hauteur des enjeux de santé publique ?

Non ! Dans dix ans, ce sera probablement la troisième cause de mortalité dans le monde ! Il va falloir se retrousser les manches. Les gens ne savent pas ce qu'est cette maladie. Si tous les malades se déplaçaient dans la rue avec leur petit chariot et leur bouteille d'oxygène, on se rendrait compte de la fréquence de la BPCO et de son côté handicapant. Et je redoute l'apparition d'un nouveau profil : des malades de plus en plus jeunes qui développent la maladie autour de 40 ans. En fait, au vu de tous ces chiffres alarmants sur les maladies respiratoires, on n'en fait pas assez. À Nice, c'est la première cause d'hospitalisation. Donc si nous n'anticipons pas davantage, les conséquences pour la population et pour le système de santé seront terribles.

Dispose-t-on de pistes de traitement prometteuses ?

Extrêmement prometteuses ! Les thérapies ciblées ont déjà permis de faire des progrès considérables. Des malades souffrant d'un cancer du poumon avec des métastases au cerveau peuvent vivre dix à quinze ans. Cette médecine personnalisée est aussi une réalité pour



PHOTOGR/NICE MATIN/CYRIL DODERNEY / MAXPPP

Concernant le cancer du poumon, où en est-on du dépistage organisé ?

Un programme pilote national se met enfin en place. Toutes les preuves médicales montrent que nous serons capables de le détecter précocement en ciblant une population à haut risque de plus de 50 ans, qui a fumé un paquet par jour pendant plusieurs années. Mais a-t-on suffisamment de radiologues et de scanners pour pouvoir dépister tous les patients entrant dans cette catégorie ? Les autorités craignent que ça ne suive pas. De plus, le cancer du poumon touche plutôt des personnes modestes qui n'ont pas forcément accès à l'information et qu'il sera difficile de sen-

sibiliser. Nous ne pouvons donc pas écarter le risque de ne pas atteindre la cible. Mais, ce dépistage est déjà installé depuis plusieurs années au Royaume-Uni, aux États-Unis, en Pologne, en Croatie... À Taïwan, il inclut même les non-fumeurs. Il faut dire que le cancer du poumon du non-fumeur, c'est la cinquième cause de mortalité par cancer dans le monde. Dans mon service, nous avons trois à quatre patients par semaine, n'ayant jamais fumé de leur vie, à qui on pose un diagnostic de cancer du poumon. Or, si on dépiste tous les plus de 50 ans, on ne risque pas un embouteillage mais un crash total. Pour le moment, l'examen repose sur

► les malades atteints de fibrose pulmonaire. Or, certaines d'entre elles sont de très mauvais pronostic, avec des espérances de vie ne dépassant pas six mois. Nous disposons également de traitements ciblés dans la mucoviscidose. Les patients sont stabilisés et peuvent reprendre le sport. Dans quelques années, on peut espérer vivre avec cette maladie comme avec un asthme.

La chirurgie minimale invasive a également permis de faire de belles avancées. Grâce à la robotique, des lésions de très petite taille sont extraites le matin et le patient sort le soir, là où il y a quelques années, nous pratiquions une ablation d'un des lobes du poumon. En ce qui concerne la BPCO, plusieurs approches

« Nous développons des biomarqueurs qui identifient le vieillissement pulmonaire »

thérapeutiques sont actuellement envisagées, hormis les approches diététiques et de sevrage tabagique, ciblant les anomalies métaboliques et inflammatoires chroniques associées à cette maladie. Mais le plus gros progrès, nous le devons à l'intelligence artificielle (IA). Les outils de « radiomique » permettent progressivement d'identifier des personnes à

risque de développer un cancer du poumon alors qu'aucun nodule pulmonaire n'est présent à la radio. L'IA repère des lésions et des assemblages d'images et de signaux qui ne sont pas visibles par l'œil du radiologue. Et dans ce cas, il existe des traitements préventifs permettant d'intercepter le développement d'un cancer pulmonaire quand il en est encore temps. Nous en sommes pour l'instant au stade des essais cliniques mais l'avenir, c'est ça.

Que manque-t-il pour faire vraiment reculer les maladies respiratoires ?

À l'heure où l'IA ouvre des perspectives, nous manquons toujours de données de qualité, structurées, offrant une bonne puissance épidémiologique. Par ailleurs, ne croyons pas que l'IA va remplacer l'expertise humaine. Notre institut hospitalo-universitaire, qui concentre en un seul lieu les efforts de recherche, d'enseignement et de soins attire aussi les jeunes talents. Et depuis trois ans environ, les internes choisissent de plus en plus la pneumologie. Mais, nous devons mettre le paquet pour sortir de notre sous-effectif. Et même au sein de l'IHU, nous ne pouvons pas travailler seuls. Les collaborations avec des grands centres de recherche à l'international sont essentielles. Notamment pour notre projet actuel sur le vieillissement pulmonaire. Nous sommes en train de développer des biomarqueurs qui dissocient votre âge physiologique de votre âge biologique. À 40 ans, on peut avoir un poumon de quelqu'un de 80 ans et inversement. Avec ce biomarqueur de sénescence, nous espérons mettre au point un test qui pourrait être utilisé en cancérologie. Au-delà de 70 ans, nous avons tendance à ne pas proposer de chimiothérapie, uniquement sur le critère de l'âge. C'est quand même terrible. Alors que le patient est peut-être tout à fait en capacité de la supporter. Et l'IA va là aussi jouer un rôle déterminant, en nous aidant dans la stratification des décisions thérapeutiques. ■

Propos recueillis par C. C.

SYSTÈME VASCULAIRE

L'impact caché du manque d'oxygène

Les 50 000 habitants de la Rinconada, au Pérou, vivent à 5300 mètres d'altitude. Leur organisme s'est habitué à ces conditions de vie extrême. Mais jusqu'où ? C'est pour le savoir qu'une équipe de l'Inserm, de l'université Grenoble Alpes et du CHU Grenoble Alpes a lancé l'Expédition 5300. En 2023, les premières constatations sur les enfants montrent une croissance cérébrale normale pour la majorité, malgré des acquisitions motrices et langagières plus tardives. En octobre 2024, l'équipe publie de nouveaux



AGENCE PERCEPTION/AXEL PITTET

L'insuffisance cardiaque est un des risques de la vie en haute altitude (ici lors de l'Expédition 5300).

résultats : l'adaptation de l'organisme a ses limites ! En effet, à une telle altitude, les vaisseaux sont dilatés en permanence, ce qui les rend moins réactifs lorsqu'ils ont besoin de souplesse pour faire

face à une activité physique ou résister au froid. De plus, l'inflammation et les dommages causés par les radicaux libres augmentent, ce qui met à mal les vaisseaux. De telles conditions peuvent mener à des complications de santé (hypertension ou insuffisance cardiaque). Ces mécanismes observés dans les Andes devraient aider à mieux décrypter des maladies cardio-vasculaires ou respiratoires, présentes sur tout le globe, qui se caractérisent par un apport réduit en oxygène.

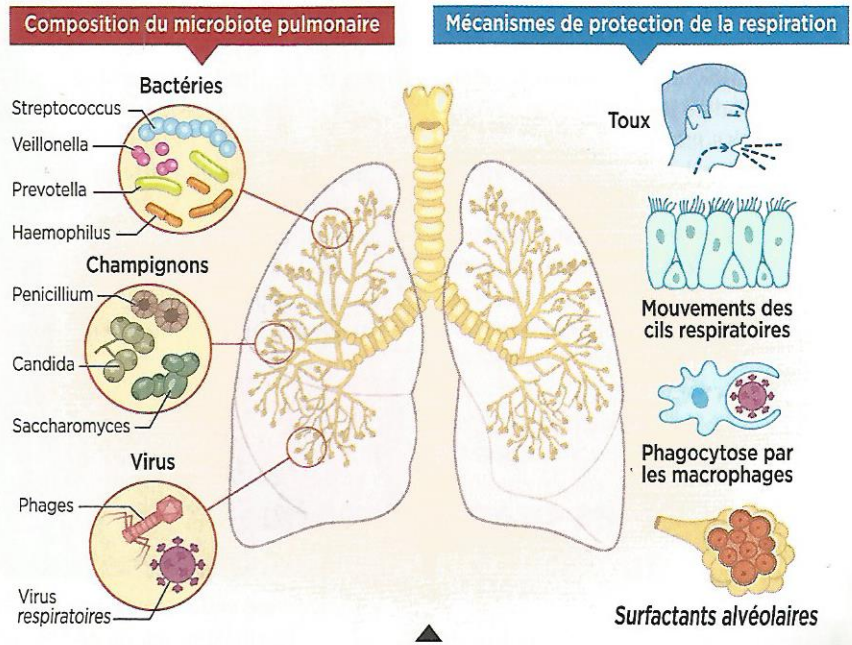
À la découverte du microbiote pulmonaire

On a longtemps cru les poumons stériles. Pourtant ils abritent des bactéries, des virus, des champignons. Ce microbiote très protégé commence à dévoiler ses secrets.

Les dogmes en médecine ont la vie dure. Ainsi, « nous avons longtemps cru qu'un poumon sain était forcément stérile », reconnaît le Pr Geneviève Héry-Arnaud, bactériologue spécialiste du microbiote pulmonaire au CHU de Brest. Pourtant, en 1899, des travaux étaient venus contredire ce qui allait devenir un dogme. Une étude sur 23 cadavres exempts de maladie pulmonaire avait révélé la présence de bactéries dans les voies respiratoires. « La seule erreur de cette étude par ailleurs originale fut de conclure que les bactéries étaient pathogènes », indique-t-elle. Alors qu'il s'agissait de bactéries commensales, qui vivent en harmonie avec le sujet. Il faudra attendre le début des années 2000 et l'avènement des techniques de séquençage de l'ADN pour accepter ce que l'on pensait inconcevable : la flore pulmonaire existe bel et bien. Pour la première fois, en 2010, des chercheurs de l'Imperial College de Londres (Royaume-Uni) concluent que « l'arbre bronchique contient un microbiote caractéristique ».

Un rôle primordial pour notre immunité

Si cette croyance a tenu aussi longtemps, ce n'est pas un hasard. En effet, les quelque 100 m² de surface pulmonaire, avec leurs bronches, bronchioles et autres alvéoles, sont dotés de puissants mécanismes de défense pour maintenir une faible charge microbienne et empêcher les infections. Les voies respiratoires sont constamment nettoyées par les cils



L'arbre bronchique contient un microbiote spécifique, composé de plusieurs familles de micro-organismes, et des mécanismes de défense pour empêcher l'infection bactérienne.

qui déplacent le mucus vers la gorge, et des cellules immunitaires comme les macrophages éliminent rapidement les bactéries. De plus, l'exploration de ce microbiote exige des méthodes nettement plus invasives que pour le microbiote intestinal. « Nous avons recours à des lavages broncho-alvéolaires [introduction d'un liquide stérile dans une partie des poumons puis récupération de ce liquide pour analyse] ou à des brossages bronchiques [utilisation d'une petite brosse pour collecter des échantillons directement sur les voies respi-

ratoires supérieures ou inférieures], explique Geneviève Héry-Arnaud. Évidemment, cela ne se pratique pas sur des sujets sains. » Quant aux expectorations, elles permettent certes de collecter du mucus de façon plus douce, mais les sécrétions sont parfois contaminées par le microbiote salivaire. Et la quantité de micro-organismes venus des voies aériennes supérieures qui passent dans le poumon demeure un mystère. Rien d'étonnant donc à ce que la renommée du microbiote respiratoire n'arrive pas à la cheville de son homologue ▶

► intestinal. Cependant, « le nombre de publications scientifiques consacrées à ce microbiote a beaucoup augmenté ces dix dernières années, souligne le Pr Jean-François Timsit, chercheur à l'Inserm. Et même si elles ne disent pas toutes la même chose, nous avons tout de même quelques éléments. »

Premier constat : la population microbienne dans les poumons est de l'ordre de 10^5 , contre 10^{11} dans nos intestins. Deuxième constat : l'essentiel des micro-organismes se trouve dans les bronches. « Dans le tissu pulmonaire, du signal bactérien a bien été trouvé mais nous n'avons pas la preuve que ces bactéries sont vivantes », précise Geneviève Héry-Arnaud. Toutes les familles de micro-organismes sont malgré tout présentes dans ce microbiote : bactéries, virus, champignons et archées. Il se distingue aussi par sa forte biodiversité. Mais, le plus surprenant est qu'environ la moitié des espèces bactériennes présentes sont anaérobies [elles se développent en l'ab-



J.B. QUENTIN/LE PARISIEN/MAXPPP

« Il existe une relation entre la gravité d'une pneumonie et la diversité du microbiote »

Jean-François Timsit, chercheur à l'Inserm, cofondateur du projet Phenomenon

sence d'oxygène]. Si de telles bactéries se nichent dans l'organe de la respiration, cela prouve que les poumons peuvent être colonisés par des micro-organismes provenant notamment d'autres microbiotes (oropharyngé et intestinal). Troisième certitude : le microbiote pulmonaire joue un rôle primordial dans notre immunité. À l'instar de la flore intestinale, il stimule et éduque les cellules immunitaires. Les micro-organismes commensaux occupent l'espace, produisent des substances antimicrobiennes et empêchent les pathogènes de s'installer. De plus, il module la réponse

immunitaire pour éviter une inflammation excessive, par exemple lorsque les voies respiratoires sont exposées à des allergènes. « Quelques études ont également montré que ce microbiote influence l'architecture des poumons, le nombre d'alvéoles et donc la capacité respiratoire », précise Geneviève Héry-Arnaud.

Les risques d'un microbiote pulmonaire déséquilibré

Enfin, comme n'importe quel microbiote, il peut se retrouver en dysbiose. À l'origine de ce déséquilibre, on peut trouver plusieurs facteurs. Des facteurs environnementaux tout d'abord, tels que le tabac, qui altère la composition et la diversité de la flore, irrite les voies respiratoires et réduit l'efficacité des mécanismes de défense pulmonaires. Mais aussi la pollution de l'air, qui risque d'affecter l'intégrité de la barrière pulmonaire. Un usage important et précoce des antibiotiques « fait aussi des dégâts », ajoute-t-elle. Les infections respiratoires, comme la grippe, modifient également la composition du microbiote en éliminant les bactéries bénéfiques et en permettant aux micro-organismes pathogènes de se multiplier, ce qui peut aggraver l'inflammation. D'ailleurs, « il existe une relation entre la gravité d'une pneumonie et la diversité du microbiote », souligne Jean-François Timsit. Quelle relation précisément ? Quels micro-organismes sont sur le banc des accusés ? L'analyse du microbiote permettrait-elle de prédire l'efficacité des traitements ? Toutes ces questions agitent la communauté scientifique. Une étude parue en 2020 dans l'*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, menée

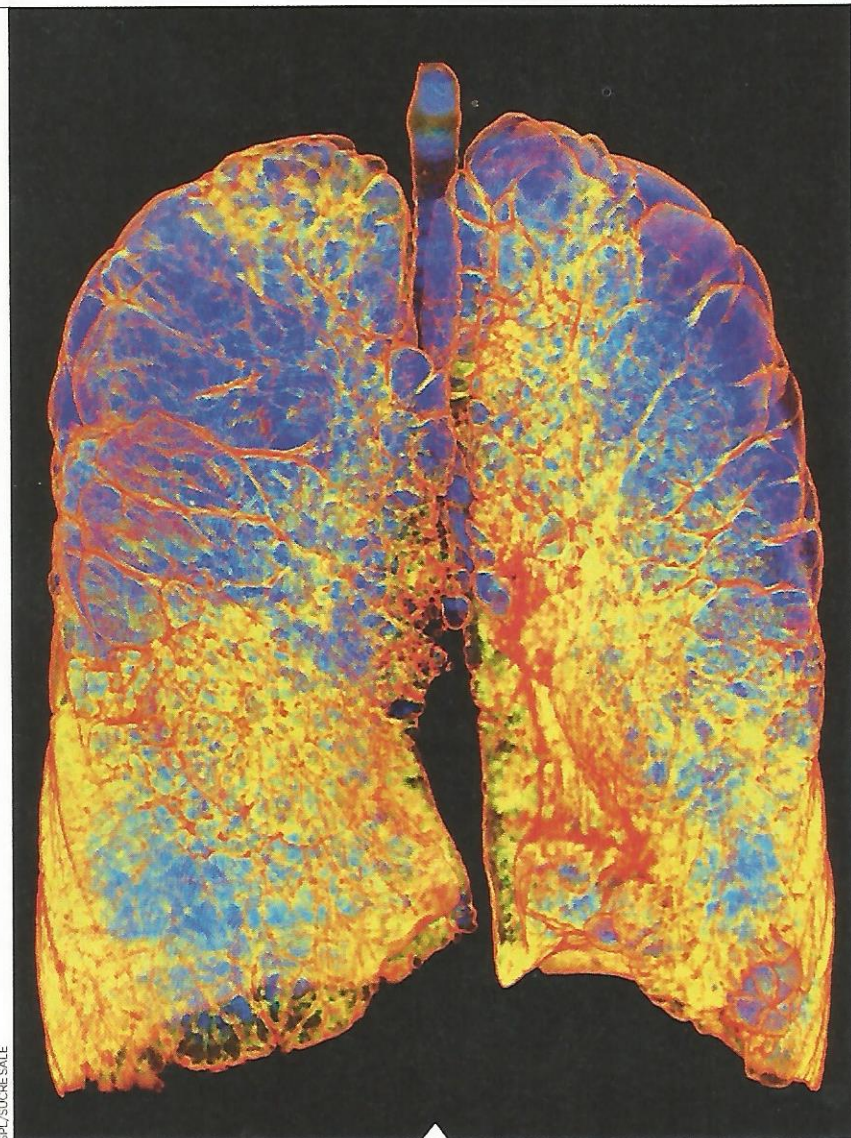
ORGANOÏDE

Les grands espoirs du poumon miniature

Les animaux de laboratoire ne sont pas d'une grande aide pour étudier les poumons. En effet, les modèles actuels ne reflètent pas bien les poumons humains, qui ont une structure complexe et qui fonctionnent dans un environnement où l'air et le liquide interagissent. Des chercheurs de l'Inserm ont donc créé un modèle de poumon

miniature en 3D, appelé bronchioïde. Il ressemble aux bronches humaines : « Le grand défi était de parvenir à générer une structure cylindrique tubulaire pour que les organoïdes pulmonaires commencent à ressembler à des bronchioles », explique Isabelle Dupin, professeure de physiologie au Centre de recherche

cardio-thoracique de Bordeaux. Ce petit bijou contient des cellules pulmonaires humaines ciliées et productrices de mucus dans lequel on peut introduire de l'air, du liquide ou des virus pour reproduire des maladies comme la broncho-pneumopathie chronique (BPCO). Et, à terme, tester de nouveaux médicaments.



SPL/SUICRÉ SALE

Scanner des poumons d'un fumeur présentant un emphysème, une complication de la broncho-pneumopathie chronique (en bleu les parties atteintes).

chez 91 patients admis en soins intensifs pour toutes sortes de pathologies, a par exemple mis en évidence que les malades avec une charge bactérienne pulmonaire plus élevée passaient plus de jours sous ventilation mécanique. La présence de bactéries intestinales dans les poumons était en outre de mauvais pronostic. Bien que préliminaires, ces résultats donnent de l'espoir aux auteurs de l'étude, pour qui « les différences dans les bactéries pulmonaires aident à expliquer qui se rétablit et qui ne se rétablit pas. Et si nous ne pouvons pas modifier les gènes de nos patients, nous pouvons réguler leur microbiote. »

Au-delà du pronostic, d'autres perspectives d'application émergent. Au CHU de Brest, en collaboration avec une équipe Inserm de l'université de Bretagne occidentale, un biomarqueur du microbiote pulmonaire permettant de prédire le risque d'infection pulmonaire chez les malades atteints de mucoviscidose a été identifié. « Nous avons déposé un brevet et espérons valider ce test pour la fin 2026, à l'issue d'une vaste étude clinique qui est en cours, déclare Geneviève Héry-Arnaud. Les enfants à risque pourraient alors bénéficier d'une thérapie ciblée de manière précoce. »

Enfin, une cartographie très précise du microbiote pulmonaire pourrait aussi, à terme, offrir des pistes de traitement, notamment pour les pneumonies bactériennes. L'enjeu est de taille, car du fait de la résistance aux antibiotiques, un tiers des 500 000 cas traités chaque année à l'hôpital aboutissent à un échec thérapeutique. Et les infections à pneumocoques présentent un taux de mortalité de 10 à 30 % selon les études. L'issue pourrait-elle venir du microbiote pulmonaire ?

Des pneumonies liées à une baisse de certaines bactéries

Des travaux publiés en 2023 dans *Nature medicine* par une équipe du CHU de Nantes ont déjà montré que la réduction de l'abondance de quatre types de bactéries était liée à des pneumonies graves nécessitant une assistance respiratoire. « Maintenant que nous avons identifié ces espèces, nous allons étudier les fonctions métaboliques qu'elles assurent et la façon dont elles fluctuent avec le devenir clinique du patient », explique Jean-François Timsit, qui a cofondé en 2023 ce projet nommé Phenomenon.

En janvier, les inclusions de quelque 600 patients souffrant de pneumonies légères ou sévères vont commencer. À partir des échantillons prélevés, les chercheurs vont décrire en détail le contenu et les propriétés des gènes de résistance dans le microbiote des patients et évaluer la possibilité que ces gènes présents dans les bactéries du microbiote pulmonaire soient transmis aux bactéries pathogènes. Ce qui expliquerait les échecs de traitement. Ensuite, ces bactéries commensales naturellement résistantes aux antibiotiques pourraient être utilisées comme probiotique. La stratégie peut paraître contre-intuitive mais lors d'une antibiothérapie, le traitement détruit non seulement les bactéries pathogènes mais aussi celles qui protègent le microbiote. En introduisant ces bactéries commensales, il serait alors possible de protéger le microbiote tout en traitant l'infection. **C. C.**