

ANNÉE : 2020-2021

THÈSE N° 2021/TOU3/2000

# THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Claire HENAFF

## MICROBIOTE CUTANÉ ET PRISE EN CHARGE EN DERMOCOSMÉTOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Directeur de thèse : Cendrine CABOU

Date de soutenance : Le 27 janvier 2021

### JURY

Président : Pr Daniel CUSSAC

1<sup>er</sup> assesseur : Dr Cendrine CABOU

2<sup>ème</sup> assesseur : Dr Pascale BIANCHI

3<sup>ème</sup> assesseur : Dr Aurélie VANDEVOORDE

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAIVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

# Remerciements

## **A Monsieur Daniel CUSSAC,**

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à l'égard de ce travail.

## **A Madame Cendrine CABOU,**

Je vous remercie de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos enseignements et votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

## **A Madame Pascale BIANCHI,**

Pour avoir accepté d'être présente dans mon jury de thèse, je vous remercie d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail.

## **A Madame Aurélie VANDEVOORDE,**

Je te remercie pour ta présence dans ce jury. Merci pour ton accompagnement ainsi que pour la transmission de ton savoir au cours des années passées à tes côtés.

## **A Monsieur Thierry BRILLAC,**

Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail. Je vous remercie pour votre gentillesse et votre disponibilité.

## **A Monsieur François BOUILLY,**

Je vous remercie pour votre confiance, pour m'avoir si bien accompagnée durant mon stage officinal et de m'avoir permis de m'épanouir par la suite dans le métier que j'ai choisi.

## **A l'équipe de la pharmacie du Pont des Demoiselles,**

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour votre soutien tout au long de mes études et vos encouragements dans la dernière ligne droite.

**A mes parents,**

Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagnée tout au long de ces études. Merci pour votre confiance et votre patience. Je vous en serais toujours reconnaissante.

**A ma sœur,**

Je te remercie de m'avoir aidée et encouragée à donner le meilleur de moi-même. Merci également pour le temps passé à la correction de ma thèse.

**A Celyne,**

Je te remercie pour toutes ces années passées ensemble. Merci pour ton soutien sans faille.

**A mes amis,**

Je vous remercie pour votre présence tout au long de ces années.

# Table des matières :

INTRODUCTION .....	13
<b>I. LE MICROBIOTE CUTANE.....</b>	<b>14</b>
A. DEFINITIONS .....	14
1. <i>Microbiote</i> .....	14
2. <i>Microbiome</i> .....	14
B. DESCRIPTION.....	14
1. <i>Microbiote cutané normal</i> .....	14
2. <i>Analyse du microbiote cutané</i> .....	15
a) Méthodes de prélèvement .....	15
b) Analyses.....	15
3. <i>Variation du microbiote cutané selon le siège</i> .....	15
C. DES MICRO-ORGANISMES RESIDENTS OU TRANSITOIRES .....	19
1. <i>Les micro-organismes résidents</i> .....	19
2. <i>Les micro-organismes transitoires</i> .....	19
D. ROLE DU MICROBIOTE CUTANE.....	20
1. <i>Rôle immunitaire</i> .....	21
a) <i>Staphylococcus aureus</i> .....	21
b) <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	21
2. <i>Maintien de l'acidité de la peau</i> .....	23
3. <i>Sécrétion de substances antimicrobiennes</i> .....	24
E. DYSBIOSES ET MALADIES DE LA PEAU .....	24
F. INTERACTION AVEC LE SYSTEME IMMUNITAIRE .....	25
1. <i>Les kératinocytes</i> .....	25
2. <i>Les cellules dendritiques</i> .....	26
3. <i>Les lymphocytes</i> .....	26
4. <i>Les récepteurs Toll-like</i> .....	27
G. ROLE DES BACTERIES COMMENSALES CUTANÉES .....	29
1. <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	29
H. FACTEURS DE L'HOTE ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX INFLUENCANT LE MICROBIOTE.....	30
1. <i>Variations intra-individuelles</i> .....	30
2. <i>Variations inter-individuelles</i> .....	30
I. L'ÉVOLUTION DU MICROBIOTE CUTANE .....	32
1. <i>L'évolution en fonction du temps</i> .....	32
2. <i>Impact de l'environnement sur le microbiote cutané</i> .....	33
a) Impact de l'hygiène .....	33
b) Impact des agents anti-bactériens .....	33
c) Impact des habitudes de vie .....	34

<b>II.</b>	<b>PLACE DU MICROBIOTE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE .....</b>	<b>35</b>
A.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DA .....	35
B.	DERMATITE ATOPIQUE ET DYSBIOSE CUTANEE A S.AUREUS.....	35
C.	MICROBIOTE ET DA.....	36
1.	<i>Rôle de Staphylococcus aureus</i> .....	36
D.	LE BIOFILM .....	37
1.	<i>Définition</i> .....	37
2.	<i>Caractéristiques du biofilm</i> .....	37
a)	Le biofilm à Staphylococcus aureus.....	38
3.	<i>Rôle du TLR2</i> .....	39
4.	<i>Rôle de Staphylococcus epidermidis</i> .....	39
E.	ROLE DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS DANS L'IMMUNOPATHOLOGIE DE LA DA .....	40
1.	<i>Altération de la barrière cutanée par Staphylococcus aureus</i> .....	42
2.	<i>Rôle de l'immunité anti-Staphylococcus aureus dans l'inflammation de la DA</i> .....	42
3.	<i>Traiter la DA en modulant la dysbiose à Staphylococcus aureus</i> .....	43
a)	Place des probiotiques par voie cutanée : la bactériothérapie cutanée .....	44
(1)	Lactobacillus Johnsonii NCC533 .....	45
(2)	La bactérie Vitreoscilla filiformis .....	45
(3)	L'actif Aqua Posae Filiformis .....	46
b)	Innovation 2020 : baume émollient microbiotique.....	47
c)	L'actif I-modulia .....	48
F.	MICROBIOTE INTESTINAL ET DERMATITE ATOPIQUE .....	50
1.	<i>Rôle du microbiote intestinal dans la dermatite atopique</i> .....	52
a)	L'implication des cellules dendritiques tolérogènes .....	53
G.	PLACE DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE .....	55
1.	<i>Définition</i> .....	55
a)	Effets indésirables .....	56
2.	<i>Probiotique et dermatite atopique</i> .....	56
a)	Prévention primaire par voie orale.....	56
(1)	Lactobacillus Rhamnosus .....	57
(2)	Bifidobactérium longum BB536 et Bifidobacterium breve M-16V .....	57
(3)	Lactobacillus rhamnosus LPR, Bifidobacterium longum BL999 et de Lactobacillus paracasei ST11.....	57
<b>III.</b>	<b>LA DERMATITE ATOPIQUE .....</b>	<b>58</b>
A.	DEFINITIONS .....	58
1.	<i>Atopie</i> .....	58
2.	<i>Dermatite atopique ou eczéma atopique</i> .....	58
B.	DIAGNOSTIC.....	59
C.	EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	60
D.	EPIDEMIOLOGIE .....	60

E.	L'ÉVALUATION DE LA GRAVITE DE LA DERMATITE ATOPIQUE .....	61
1.	<i>Les scores de gravité</i> .....	61
a)	Le SCORAD .....	61
b)	Le PO-SCORAD .....	62
F.	ÉTILOGIES ET FACTEURS DÉCLENCHANTS.....	67
1.	<i>Des facteurs génétiques</i> .....	67
a)	Théorie outside in.....	67
b)	Théorie inside out.....	67
2.	<i>Facteurs environnementaux</i> .....	68
a)	Théorie de l'hygiène .....	68
3.	<i>Facteurs immunologiques</i> .....	69
G.	LA RÉACTION INFLAMMATOIRE DE LA DA .....	70
1.	<i>La phase de sensibilisation</i> .....	70
2.	<i>Phase de déclenchement des lésions</i> .....	71
H.	DA INTRINSEQUE VS DA EXTRINSEQUE .....	72
1.	<i>Dermatite extrinsèque ou allergique</i> .....	72
2.	<i>Dermatite intrinsèque non allergique dite atopiforme</i> .....	72
I.	DÉFICIT EN FILAGGRINE .....	72
J.	DÉFICIT EN LIPIDES CONSTITUANT LE CIMENT INTERCELLULAIRE .....	75
K.	CONSEQUENCES DES DÉFAILLANCES DE LA BARRIÈRE CUTANÉE .....	75
1.	<i>Perte d'eau</i> .....	75
2.	<i>Pénétration d'allergènes au sein de l'organisme</i> .....	76
L.	IMMUNITÉ ADAPTATIVE ET DA.....	77
M.	AUTO-IMMUNITÉ .....	78
N.	LES ÉCHELLES DE QUALITÉ DE VIE .....	79
1.	<i>Mesure de la qualité de vie : CDLQI et IDQoL</i> .....	79
O.	ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS .....	80
1.	<i>L'évolution de l'atopie ou la marche atopique</i> .....	80
a)	Les facteurs de risque de la marche atopique.....	81
2.	<i>Les complications de l'eczéma atopique</i> .....	81
a)	La surinfection bactérienne.....	82
b)	L'érythrodermie.....	82
c)	Le molluscum contagiosum .....	82
d)	Le virus de l'herpès.....	83
P.	MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	83
Q.	IMPACT PSYCHOLOGIQUE DE L'ÉCZÉMA .....	86
R.	PRISE EN CHARGE DERMATOLOGIQUE .....	86
1.	<i>Nettoyage de la peau</i> .....	87
2.	<i>Émoullients</i> .....	88
3.	<i>Les astuces anti-grattage</i> .....	89



S.	PRISE EN CHARGE ANTI-BACTERIENNE DANS LA DERMATITE ATOPIQUE.....	90
1.	<i>Traitement de la surinfection bactérienne des lésions de DA.....</i>	90
2.	<i>Inefficacité des traitements antimicrobiens dans la prise en charge de la DA.....</i>	90
T.	TRAITEMENT DE LE DERMATITE ATOPIQUE .....	90
1.	<i>Traitements locaux.....</i>	92
a)	Dermocorticoïdes .....	92
(1)	Mode d'action .....	94
(2)	Prescription : traitement d'attaque puis traitement proactif d'entretien .....	94
(3)	Effets secondaires .....	94
b)	Les inhibiteurs de la calcineurine topiques .....	95
(1)	Le tacrolimus .....	95
(2)	Le Pimécrolimus .....	95
(3)	Effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine.....	95
2.	<i>La photothérapie.....</i>	96
a)	UVA.....	98
b)	PUVAthérapie .....	98
c)	UVB spectre étroit (UVBSE) .....	99
(1)	Les effets secondaires de la photothérapie .....	100
3.	<i>Traitement systémique.....</i>	100
a)	La ciclosporine .....	100
(1)	Effets indésirables .....	101
b)	Le Dupilumab.....	101
(1)	Effets indésirables .....	102
U.	ROLE DU PHARMACIEN ET CONSEILS A L'OFFICINE.....	102
1.	<i>Missions du pharmacien.....</i>	103
a)	Dépister et gérer la corticophobie et les croyances .....	103
2.	<i>Optimiser le traitement local.....</i>	104
a)	Les soins au quotidien : l'hygiène et les émoullients.....	104
(1)	L'hygiène .....	104
(2)	Les anti-inflammatoires topiques.....	105
b)	Les inhibiteurs de la calcineurine : Tacrolimus topique.....	106
3.	<i>Éducation thérapeutique (ETP) dans la dermatite atopique .....</i>	106
4.	<i>Rôle du pharmacien.....</i>	107
a)	Reconnaître les causes de l'échec thérapeutique .....	108
b)	La place du pharmacien dans le parcours de soins du patient.....	108
	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>112</b>

## Liste des illustrations

Figure 1 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau(7).....	16
Figure 2 : Schéma de l'histologie de la peau vu en coupe et des microorganismes .....	18
Figure 3 : Rôle du microbiote cutané normal(15).....	22
Figure 4 : Dysbioses et maladies de la peau(15).....	25
Figure 5: Interaction entre le microbiote cutané et le système immunitaire(26) .....	28
Figure 6 : Facteurs de variation du microbiote cutané. Facteurs exogènes et endogènes contribuant à la variation interindividuelle du microbiote cutané(11). .....	31
Figure 7:Image du biofilm contenant de multiples Staphylococcus aureus(52).....	38
Figure 8 : Le microbiome cutané au cours de la dermatite atopique(10).....	41
Figure 9 : Lipikar baume AP+ M du laboratoire La Roche Posay(70) .....	47
Figure 10 : produit cosmétique présenté comme adapté au microbiote cutané(72).....	48
Figure 11: Baume Xeracalm AD du laboratoire Avène(75) .....	49
Figure 12 : Résolution de l'inflammation cutanée par les cellules dendritiques tolérogènes dans la dermatite atopique(91) .....	54
Figure 13: Représentation des différents facteurs intervenant dans la physiopathologie de la Dermatite atopique(52).....	58
Figure 14 : Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après l'United Kingdom Working Party(100). .....	59
Figure 15: Gravité de la maladie déterminée par le score clinique SCORAD(105) .....	62
Figure 16 : Évaluation de l'étendue des lésions.....	63
Figure 17: Évaluation de la xérose .....	64
Figure 18: Évaluation de l'érythème .....	64
Figure 19: Évaluation de l'oedème .....	64
Figure 20: Évaluation du suintement.....	65
Figure 21: Évaluation des excoriations .....	65
Figure 22: Évaluation de la lichénification .....	65
Figure 23 : Symptômes subjectifs .....	66
Figure 24: Liste non exhaustive : ensemble des facteurs pouvant prévenir ou augmenter le risque de survenue de la DA(110).....	69
Figure 25 : Interactions immunologiques avec le microbiote, les allergènes et stimulus exogènes dans la dermatite atopique .....	69

Figure 26 : Comparaison filaggrine peau normale et peau anormalement perméable(115) .	73
Figure 27 : Le métabolisme de la filaggrine(116).....	73
Figure 28 : Appareil de mesure de la perte d'eau transépidermique(120).....	76
Figure 29 : Altération de la peau dans la dermatite atopique(122).....	77
Figure 30 : Mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique .....	78
Figure 31 : La marche atopique(128).....	80
Figure 32 : Surinfection par le staphylocoque doré.....	82
Figure 33 : Localisation de la dermatite atopique en fonction de l'âge(130) .....	84
Figure 34 : Dermatite atopique chez un nourrisson(131).....	84
Figure 35 : Dermatite atopique chez un enfant de plus de deux ans .....	85
Figure 36 : Les symptômes de l'eczéma atopique(122).....	85
Figure 37 : Conseils d'hygiène de base pour les patients atteints de dermatite atopique(132) .....	88
Figure 38 : Recommandation de la prise en charge de la DA(134).....	91
Figure 39 : Classification des dermocorticoïdes(137) .....	93
Figure 40 : Mise en place par UVB spectre étroit dans la dermatite atopique(135) .....	98
Figure 41 : Prise en charge thérapeutique chez l'enfant et l'adulte d'une dermatite atopique légère à modérée, selon les recommandations européennes(135). .....	102
Figure 42: Technique de la coccinelle(142).....	105
Figure 43: Modalité de mesure : la phalangette(143) .....	105
Figure 44: Mise en place d'une démarche éducative(144).....	107

## Liste des abréviations

**CDLQI** : Children's Dermatology Life Quality Index

**CL** : Cellules de Langherans

**DA** : Dermatite atopique

**DC** : Cellules dendritiques

**FLG** : Filaggrine

**IL** : interleukine

**LB** : Lymphocyte B

**LT** : Lymphocyte T

**NMF** : Natural Moisturizing Factors

**PO-SCORAD** : Patient oriented SCORAD

**PRR** : Pattern recognition receptor

**PSMs** : Phenol soluble modulins

**QDV** : Qualité de vie

**SC** : Stratum Corneum

**SCORAD** : Scoring of atopic dermatitis

**TEWL** : TransEpidermal Water Loss

**Th1/Th2** : Lymphocyte T helper de type 1 ou de type 2

**TLR** : Toll like receptor

**TSLP** : Lymphopoïétine thymique stromale

## Introduction

Le corps humain est recouvert de nombreux microorganismes, on considère que les bactéries sont dix fois plus nombreuses que nos propres cellules. S'il est bien un microbiote pluriel, c'est celui de la peau. Variable topographiquement, en fonction de l'âge, du sexe et de l'environnement. Le microbiote cutané est donc composé d'un ensemble de microorganismes, bactéries, archées, champignons, virus et acariens résidant sur la peau. Ce microbiote est largement impliqué dans la défense de l'organisme mais également, comme son équivalent intestinal, dans la survenue de nombreuses dermatoses.

D'étude récente, le microbiote cutané n'a pas encore livré tous ses secrets mais les premières données, notamment sur la dermatite atopique et le psoriasis, deux pathologies fréquemment prises en charge en ville, laissent entrevoir de futures opportunités thérapeutiques.

La dermatite atopique est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente chez l'enfant. Sa fréquence est en augmentation constante dans les pays occidentaux industrialisés. Le pharmacien, maillon indispensable dans la chaîne de soin est un interlocuteur privilégié par sa proximité, face à un patient atopique le pharmacien doit pouvoir expliquer la pathologie et le traitement et ainsi participer à l'éducation thérapeutique du patient.

Dans la première partie de ce manuscrit, le microbiote cutané est abordé avec sa description, son rôle et son évolution au cours de la vie. A ce niveau, son rôle dans la physiopathologie de la dermatite atopique est discuté. Puis la dermatite atopique et sa prise en charge en dermo-cosmétologie font l'objet d'une dernière partie.

# I. Le microbiote cutané

## A. Définitions

### 1. Microbiote

Le microbiote correspond à toute la population de micro-organismes colonisés dans un endroit particulier. Le microbiote est ainsi composé de l'ensemble des espèces présentes et adaptées à cet environnement(1).

### 2. Microbiome

Le microbiome correspond au matériel génétique du microbiote d'un site particulier ou l'ensemble des génomes d'un microbiote(1).

## B. Description

### 1. Microbiote cutané normal

Structurellement, l'épiderme est une barrière physique formidable, résistant à la pénétration de microorganismes et de toxines potentielles, tout en conservant l'humidité et les éléments nutritifs de l'organisme. Notre peau est armée de mécanismes de surveillance tels que les cellules de Langerhans et les récepteurs Toll-like (TLR) mais également d'un arsenal moléculaire et cellulaire de défense, tels que les peptides antimicrobiens (SAP) et les lymphocytes T.

Le microbiote cutané représente l'ensemble des micro-organismes présents sur la peau totalisant  $10^6$  germes/cm<sup>2</sup>, 500 germes différents et  $2 \cdot 10^6$  gènes(2).

Il s'agit du troisième microbiote en importance après ceux de la cavité buccale et du tube digestif(3).

Son étude est plus récente que celle du microbiote intestinal dont il se différencie par une moindre diversité et une moindre densité mais avec une richesse supérieure en champignons et virus.

D'action plutôt locale, il contribue à la fonction barrière de la peau, la protégeant contre les agressions extérieures.

## 2. Analyse du microbiote cutané

Pour déterminer l'abondance relative des familles bactériennes et le génome collectif des micro-organismes, dit microbiome, plusieurs méthodes de prélèvement et d'analyse sont envisageables :

### a) *Méthodes de prélèvement*

- Écouvillonnage superficiel : méthode la plus utilisée mais la moins fiable. Un écouvillon est passé sur une surface de 1cm<sup>2</sup> de peau dans un mouvement de zigzag combiné à une rotation.
  - Stripping cutané(4) : arrachages successifs du stratum corneum au moyen d'un disque adhésif(5)
- Biopsie cutané : prélèvement de peau sous anesthésie locale

### b) *Analyses*

- Culture bactérienne : seulement 1% du total des bactéries présentes est cultivable. Cette méthode d'identification des espèces bactériennes est biaisée en faveur des bactéries qui peuvent facilement pousser.
- Méthode génomique par PCR avec analyse spécifique de l'ADN ou de l'ARN. Cette méthode permet le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S spécifique des cellules procaryotes et suffisamment variable pour des analyses phylogénétiques. Cette méthode a révélé une diversité d'espèces plus importante du microbiote qui vit avec son hôte(6).

## 3. Variation du microbiote cutané selon le siège

La répartition des bactéries est différente selon les sites. En effet, chaque site possède des propriétés physico-chimiques spécifiques laissant apparaître un microbiote unique. Ces habitats sont déterminés par l'épaisseur de la peau, les plis, la densité de follicules pileux et de glandes sébacées. Structurellement, la peau représente une barrière résistante à la pénétration des micro-organismes, des toxines.

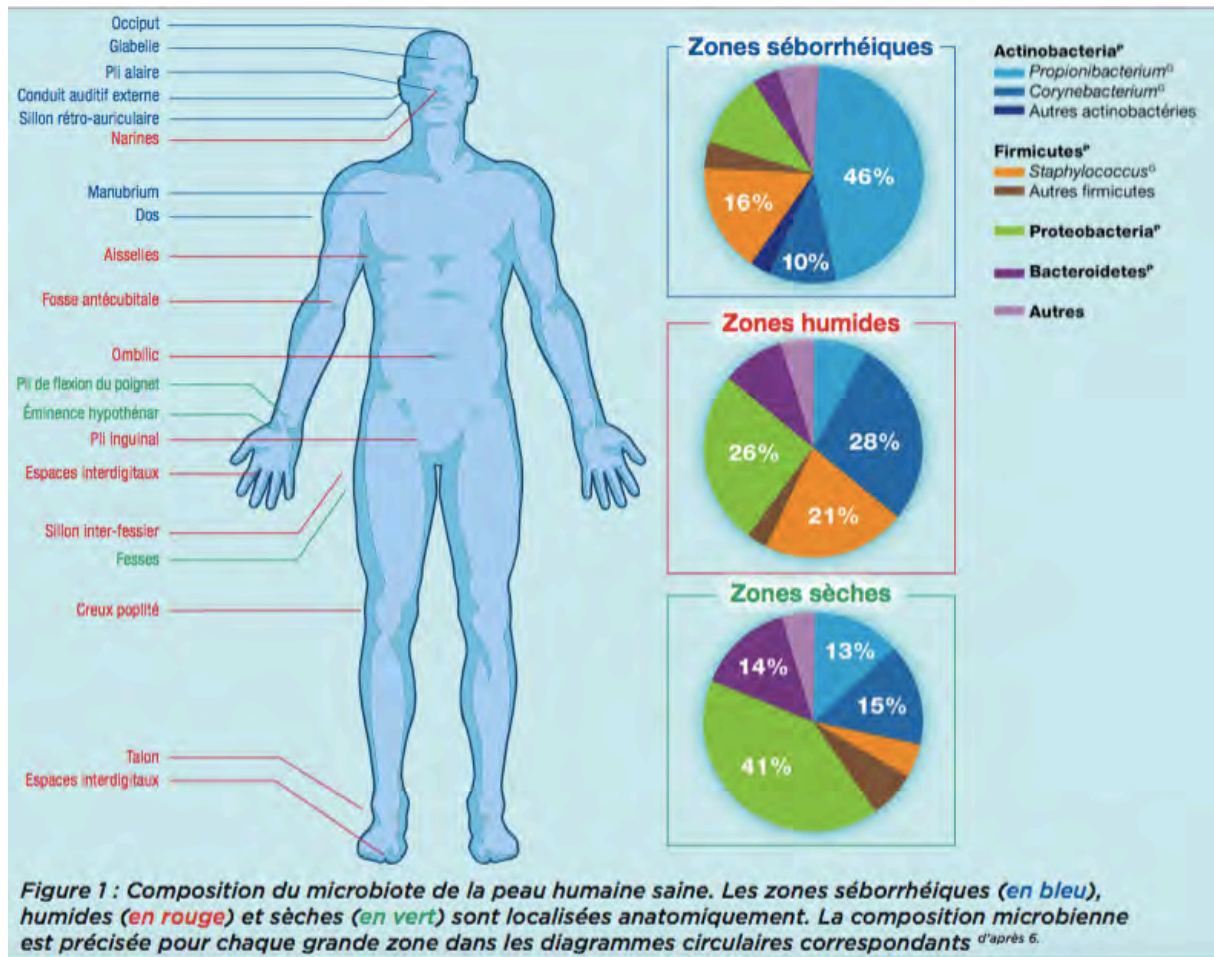


Figure 1 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau(7)

Le microbiote cutané est composé d'un ensemble de microorganismes (bactéries, archées, champignons, virus et acariens) résidant dans et sur la peau(8).

L'avènement de nouvelles techniques moléculaires a permis de mettre en évidence la diversité microbienne observée au niveau du revêtement cutané. Au moins 19 phyla sont connus pour faire partie du microbiote bactérien de la peau. Les 4 phyla principaux sont Actinobacteria (51,8%), Firmicutes(24,4%), Proteobacteria (16,5%) et Bacteroidetes(6,3%). L'abondance de chaque groupe est fortement dépendante des différentes localisations (visage, aisselles ...)(9).

Espèces dominantes chez différents individus mais proportions variables en fonction des zones.

Les 4 grands phyla d'une peau saine sont les Actinobactéries, les Firmicutes, les Protéobactéries et les Bacteroidetes.

L'interaction entre les bactéries et l'hôte permet le maintien des bactéries opportunistes en faibles quantités via la production de peptides antimicrobiens.



D'un point de vue topographique, le microbiote de l'adulte peut être séparé en **quatre niches écologiquement différentes** (Fig1) :

- Des zones sèches (fesses, face interne de l'avant-bras, éminence hypothénar) renfermant principalement des Proteobacteria (41%) et Actinobacteria (28%).
- Des zones humides (narines, creux axillaires, plis du coude, inguinaux et interfessier, ombilic, creux poplités, espaces inter-orteils et interdigitaux) où prédominent *Corynebacterium* (28%), Proteobacteria (26%) et *Staphylococcus* (21%).
- Des zones séborrhéiques (toute la zone céphalique, dos) avec une majorité de *Propionibacterium* (46%)
- Les autres zones

Les staphylocoques, composés d'une grande diversité d'espèces, sont une composante classique du microbiote cutané. Les trois espèces les plus fréquemment observées sont :

- *Staphylococcus epidermidis* qui peut se trouver partout sur la peau mais plus souvent au niveau de la face, des narines antérieures et du creux axillaire ;
- *Staphylococcus hominis* qui est fréquemment isolée du creux axillaire, du creux inguinal et du périnée ;
- *Staphylococcus haemolyticus* observée surtout sur les bras, les jambes et les espaces interdigitaux.

Les bactéries ne sont pas les seuls micro-organismes présents. On dénombre des champignons (mycobiome), surtout de type *Malassezia*, sur toutes les zones du corps et en particulier, sur le cuir chevelu.

Des virus (virobiome) de type HPV (*Human Papilloma Virus*) et *Polyomavirus* et des parasites (*Demodex*) sont également présents(9).

Les micro-organismes sont retrouvés à la surface de la peau, dans les annexes (follicule pilo-sébacé, glandes sébacées et sudorales) mais également dans des sites cutanés, précédemment supposés stériles, comme le derme et l'hypoderme(10).

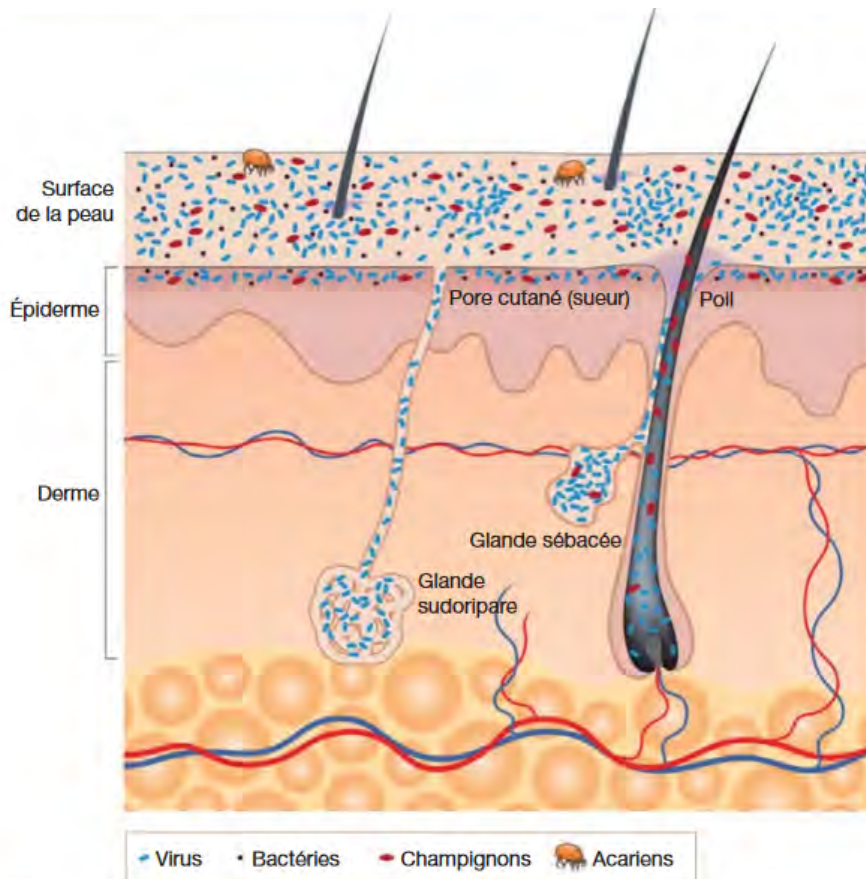


Figure 2 : Schéma de l'histologie de la peau vu en coupe et des microorganismes

détectés au niveau des phanères et à la surface de la peau(11).

Sur ce schéma (Fig 2), les acariens sont situés à la surface de la peau. A ce niveau, des bactéries comme *Proteobacteria* et *Staphylococcus spp* forment des communautés qui sont profondément entrelacées entre elles et d'autres microorganismes. Les champignons tels que *Malassezia spp.* se développent à la fois après ramification des hyphes filamenteux et sous forme de cellules individuelles. Les particules virales vivent à la fois librement et dans des cellules bactériennes. Les acariens de la peau, tels que *Demodex folliculorum* et *Demodex.brevis*, sont de petits arthropodes qui vivent dans ou près des follicules pileux.

## C. Des micro-organismes résidents ou transitoires

Les couches superficielles de l'épiderme hébergent deux catégories de micro-organismes :

- Des micro-organismes aérobies qui colonisent surtout les couches externes du stratum corneum où ils trouvent assez d'oxygène pour respirer. Ils sont souvent présents sous forme de microcolonies.
- Des micro-organismes anaérobies qui se rencontrent préférentiellement dans la profondeur des follicules pileux.

Cependant, de nombreuses bactéries observées dans le microbiote cutané sont des bactéries aéro-anaérobies qui ont la capacité de survivre et de se multiplier quelle que soit la teneur en oxygène.

### 1. Les micro-organismes résidents

La flore résidente est constituée de germes commensaux qui colonisent l'organisme sans provoquer de maladie. La composition et la répartition de cette flore sont relativement stable. La flore résidente est capable de s'auto-restaurer après perturbation. Elle joue notamment un rôle important dans la résistance à la colonisation par d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes.

Ces organismes sont dits commensaux car ils vivent aux dépens de leur hôte sans leur causer de dommages. Les méthodes de cultures traditionnelles avaient permis de déterminer les résidents « normaux » de la flore cutanée qui sont principalement des *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Cornibacterium jeikeium* et *Pseudomonas aeruginosa*.

### 2. Les micro-organismes transitoires

Il existe aussi de nombreux micro-organismes transitoires qui peuvent se retrouver temporairement sur la peau ou s'installer plus durablement en fonctions des conditions rencontrées (humidité, pH, température, déficience de la barrière cutanée...) et des fluctuations. Cette différenciation entre espèces transitoires et résidentes doit tout de même être considérée avec précaution car ce statut reste assez difficile à apprécier. La grande majorité de ces espèces sont inoffensives et elles sont dites saprophytes car elles se

nourrissent de matières organiques qui proviennent de notre environnement. Il s'agit notamment de *Staphylococcus aureus*, staphylocoque commensal de l'homme mais pathogène opportuniste et aussi des streptocoques, des espèces affiliées au genre *Bacillus*, *neisseria*, *pseudomonas*... On rencontre également des levures telles que des *Candida*. Cette flore ne s'établit pas de façon permanente à la surface de la peau, elle varie au cours de la journée et dépend des activités réalisées et des variations des conditions environnantes. Elle peut néanmoins persister des heures voire des jours.

La peau doit maintenir un équilibre délicat entre les bactéries commensales avec lesquelles elle doit vivre en symbiose tout en repoussant les envahisseurs potentiellement dangereux. Le microbiote cutané permet de maintenir l'intégrité physique de la barrière épidermique et de prévenir la colonisation et l'invasion par les bactéries pathogènes(12). Pour cela, des mécanismes compétitifs interviennent, à la fois nutritifs (compétition pour les substrats) et géographiques pour l'occupation des niches(13). La colonisation pathogène est également régulée notamment par la sécrétion de peptides antimicrobiens par *Staphylococcus epidermidis* ou d'acides gras à courtes chaînes par *Propionibacterium*. La perturbation de cet équilibre ou « dysbiose » peut résulter d'une modification de la composition des bactéries de la peau, ou d'une altération de la réponse immunitaire de l'hôte, ou des deux phénomènes ; dans tous les cas, le résultat final est bien souvent une inflammation excessive, entraînant souvent l'apparition de pathologies(14).

#### D. Rôle du microbiote cutané

Durant de nombreuses années on a pensé que les bactéries commensales exploitaient l'hôte humain pour leur bénéfice. Des découvertes récentes ont révélé que l'hôte profite en fait de ces bactéries pour se protéger des infections par les microbes pathogènes. Les bactéries résidentes et transitoires ne causent ni maladie, ni dysfonctionnement, dans les conditions normales, lorsque qu'une hygiène adéquate est assurée et lorsque la flore résidente, les réponses immunitaires et la fonction barrière sont intactes.

## 1. Rôle immunitaire

Le microbiote cutané prend une part active dans ces mécanismes de défense. Il possède notamment un rôle de formation et de maturation du système immunitaire cutané inné et adaptatif. Reconnu par les cellules de Langerhans épidermiques via des Toll Like Récepteurs (TLRs), il active les lymphocytes T-naïfs du système immunitaire adaptatif et les oriente vers la sécrétion de cytokines dont IL-17 conduisant à une immunité protectrice contre le risque d'infection(15). A l'inverse les kératinocytes épidermiques peuvent directement produire des peptides antimicrobiens (PAMPs), principalement les défensines, pour réguler le microbiote (immunité innée).

Le rôle des bactéries commensales de la peau est très varié et mal compris. En effet, les bactéries commensales de la peau sont souvent bénéfiques pour l'organisme, certaines ayant un rôle dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes(16).

### a) *Staphylococcus aureus*

Un exemple intéressant est celui de *Staphylococcus aureus* qui est un agent pathogène commun (environ 20-30% des personnes en bonne santé sont porteuses asymptomatiques au niveau nasal) mais qui peut causer des infections à la fois localisées et systémiques(17). Certaines bactéries commensales, y compris *Staphylococcus epidermidis* et *Corynebacterium spp* sont capables d'inhiber la colonisation nasale par *Staphylococcus aureus*(18).

### b) *Staphylococcus epidermidis*

Un autre exemple est celui de certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* qui sécrètent la serine protease Esp inhibant la formation du biofilm et la colonisation par *Staphylococcus aureus* lorsqu'il est introduit dans les cavités nasales des porteurs(19).

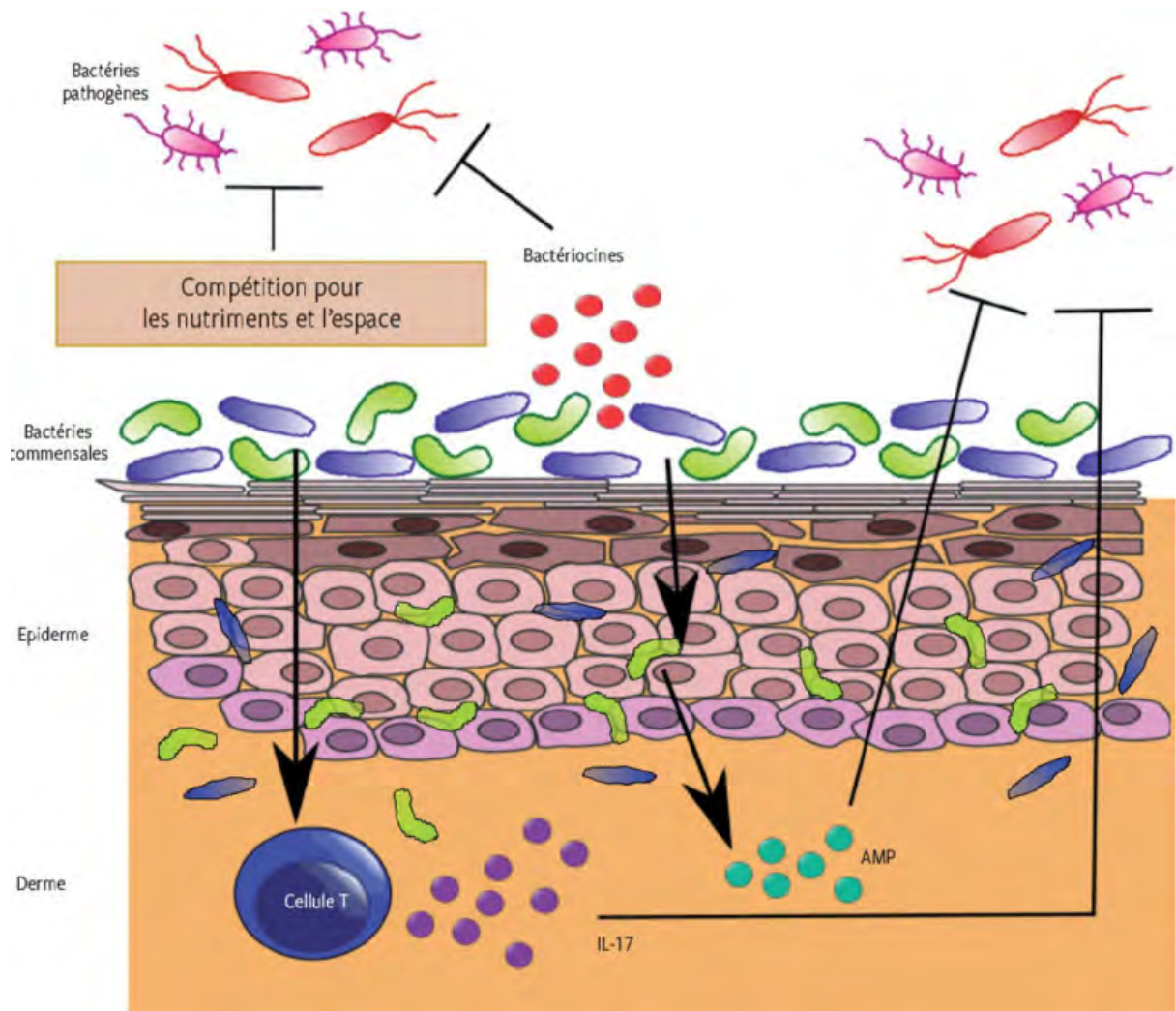


Figure 3 : Rôle du microbiote cutané normal(15).

Sur cette figure (Fig 3), on peut voir la compétition entre les bactéries commensales (vertes et violettes) avec les bactéries pathogènes (rouges). On peut voir les moyens de défense mis en place par le microbiote telles que la production de la cytokine IL-17 ou encore l'excrétion de bactériocines, ces dernières sont des peptides antimicrobiens de faible poids moléculaire. Les bactériocines sont spécifiques de la bactérie productrice, par exemple la colicine pour *Eschericia coli*, la staphylococcine de *Staphylococcus epidermidis*.

Chez l'adulte, et quel que soit l'âge, le rôle du microbiote cutané est d'éduquer le système immunitaire et de l'orienter vers un système de tolérance, ce qui est indispensable à un bon équilibre du système immunitaire.

Le microbiote cutané de l'adulte comporte des germes permanents et transitoires avec de grandes variations interpersonnelles et temporelles. Il est en effet le moins stable des microbiotes du corps humain.

Le microbiote cutané est en permanence influencé par des facteurs endogènes et exogènes qui peuvent rompre son équilibre, faire varier son abondance ou sa diversité et induire des pathologies infectieuses, allergiques ou auto-immunes. Cette dysbiose aggrave les troubles de la fonction barrière cutanée et les troubles inflammatoires sous-jacents comme dans la DA, le psoriasis ou l'acné.

## 2. Maintien de l'acidité de la peau

La peau est un environnement acide, avec un pH généralement autour de 5. La surface de notre peau se compose d'une combinaison de sébum et de sueur formant le film hydrolipidique de surface. Lorsque l'excrétion combinée de sébum et de sueur de la peau est équilibrée, la peau a un pH d'environ 5,5. Plusieurs éléments sont responsables de l'acidité de ce pH, les acides gras libres qui composent le sébum, la dégradation de la filaggrine, initialement contenue dans les granules de kératohyaline par des hydrolases épidermiques va générer la formation de plusieurs acides responsables également de la valeur du pH cutané : l'acide urocanique, l'acide pyrrolidone carboxylique, l'acide lactique,... La sueur peut modifier le pH de la peau car entrent dans sa composition quelques substances acides : l'acide lactique, l'acide undécyclénique et l'acide urocanique(20). Parmi les bactéries commensales de la peau, certains anaérobies facultatifs, comme *Cutibacterium acnes*, fermentent les triglycérides du sébum pour libérer des acides gras à chaînes courtes(21). L'hydrolyse des acides gras libres par les phospholipases de la couche cornée est une voie majeure de l'acidification cutanée(20).

Cette couche légèrement acide, également désignée sous le nom de « manteau acide », est le premier mécanisme de défense de notre corps contre des bactéries qui l'envahissent. Cette acidité est nécessaire au maintien d'une perméabilité sélective vis-à-vis des bactéries pathogènes de la couche cornée et à la cohésion entre les cornéocytes. Elle favorise également la colonisation par les bactéries commensales et, à l'inverse limite la prolifération de bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus*. Il s'agit donc d'un facteur essentiel pour l'homéostasie cutanée.

### 3. Sécrétion de substances antimicrobiennes

Les staphylocoques coagulase négative, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* et *Staphylococcus hominis*, trois germes commensaux fréquemment retrouvés sur la peau, sécrètent eux-mêmes des peptides antimicrobiens, comme les phenol-soluble modulins (PSMs) qui inhibent sélectivement la croissance de pathogènes cutanés comme *Staphylococcus aureus* et les streptocoques du groupe A(18).

De plus, *Staphylococcus epidermidis* est capable de lutter contre le biofilm de *Staphylococcus aureus*. Le biofilm est un amas de bactéries enrobées dans une matrice polymérique, permettant leur survie en milieu hostile et une résistance au système immunitaire(22). Seules certaines bactéries sont capables de constituer un biofilm, leur conférant un pouvoir pathogène augmenté, c'est le cas de *Staphylococcus aureus* retrouvés sur les lésions de patients atteints de dermatite atopique. Chez le sujet sain, *Staphylococcus epidermidis* sécrète une sérine protéase capable d'inhiber la production de biofilm par *Staphylococcus aureus* et de détruire le biofilm pré-existant(19).

#### E. Dysbioses et maladies de la peau

L'augmentation ou la réduction de la diversité bactérienne, appelée dysbiose, favorise l'émergence de bactéries pathogènes et/ou un dérèglement des réponses immunes qui peuvent être à l'origine du développement de certaines maladies cutanées comme la dermatite atopique. Ceci est illustré dans la figure 4 ci-dessous.



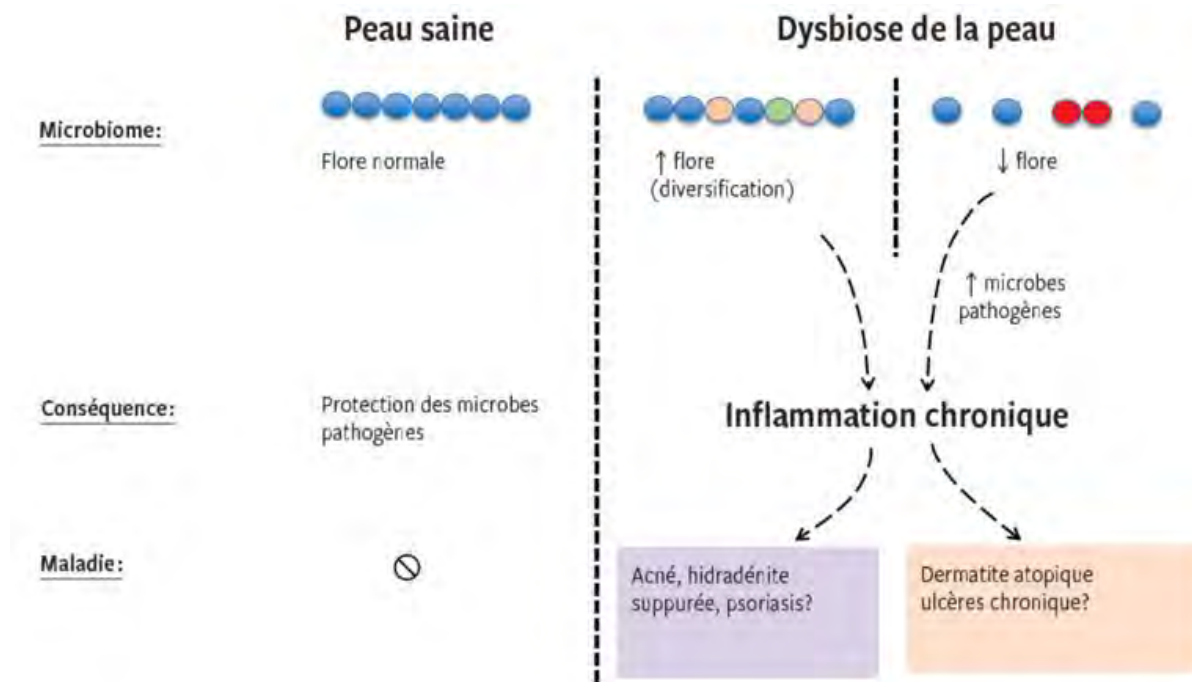


Figure 4 : Dysbioses et maladies de la peau(15)

## F. Interaction avec le système immunitaire

Lorsque nous parlons d'immunité, il en existe plusieurs types :

- L'immunité innée, que nous possédons à la naissance, constituée de plusieurs types de cellules comme les macrophages, les neutrophiles, les monocytes, les cellules dendritiques et de plusieurs protéines comme les cytokines, les interférons, le complément.
- L'immunité acquise ou adaptative, qui se développe au gré des infections que notre corps combat(23). Elle est constituée des lymphocytes B et T.

L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux.

### 1. Les kératinocytes

Les kératinocytes sont capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensines, ils sont en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique ou chimique en produisant des facteurs solubles, les cytokines et chimiokines.

## 2. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ou dendrocytes (DC), issues de la moelle osseuse, forment grâce à leurs prolongements cytoplasmiques, les dendrites, un vaste réseau de sentinelles immunologiques aux mailles très serrées dans l'épiderme et le derme. Les DC épidermiques sont également appelés cellules de Langerhans. Bien que peu nombreuses (2% des cellules épidermiques) elles jouent un rôle de premier plan à l'interface entre l'immunité innée et acquise.

## 3. Les lymphocytes

Le lymphocyte est également un acteur fondamental de l'immunité cutanée. Les lymphocytes B (LB) participent à la production d'anticorps spécifiques d'antigènes. Les lymphocytes T (LT) produisent des cytokines et exercent pour certains d'entre-eux des fonctions de cytotoxicité. Les lymphocytes B et T ont à leur surface des récepteurs spécifiques d'un motif antigénique et d'un seul, l'épitope, qui est une infime partie d'un ennemi potentiel (chimique, agent infectieux...). Après une première rencontre avec l'antigène, les LT naïfs deviennent soit des LT effecteurs, soit des LT mémoires, ou encore des LT régulateurs qui rendent notamment possible la tolérance vis-à-vis d'antigène du soi et de l'environnement.

Les LT effecteurs sont des LT qui ont été activés par des DC et qui sont spécifiques d'un antigène donné. Ils sont à courte durée de vie et mourront après avoir délivré leurs signaux effecteurs. On distingue les LT effecteurs CD4+ (ou T auxiliaires) de type 1, 2 et 17 et les LT cytotoxiques (CD8+).

Les LT mémoires sont des LT spécifiques d'antigène, à longue durée de vie, qui ont été produits en même temps que les LT effecteurs. Ils pourront être réactivés très rapidement par présentation de l'antigène pour exercer leurs fonctions effectrices de type 1, 2, 17 et cytotoxiques.

Les LT régulateurs sont doués de propriétés immunosuppressives. Ils limitent la possibilité d'immunisation des LT naïfs contre les antigènes du soi et limitent les capacités de prolifération des T effecteurs (ils s'opposent à leurs effets pro-inflammatoires).

#### 4. Les récepteurs Toll-like

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont un type de récepteur de reconnaissance de forme (PRR) qui joue un rôle clé dans le système immunitaire innée en l'avertissant de la présence d'infections microbiennes. On connaît actuellement 13 membres (TLR-1 à 13) dans la famille des TLR dont 10 sont formellement identifiés chez l'homme. Dans la peau humaine, les TLRs sont exprimés par différents types cellulaires comme les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les mastocytes et les cellules dendritiques(24). Il est difficile d'établir la distribution cellulaire précise de chaque TLR car elle peut varier en fonction de l'état d'activation et de différenciation de la cellule. Chaque TLR reconnaît un PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) distinct. Les TLR peuvent induire plusieurs types de réponses immunitaires. Ils activent les cellules immunitaires innées afin de déclencher une réponse inflammatoire face à un pathogène bactérien, tels que les kératinocytes, les mastocytes, les macrophages et les neutrophiles qui vont sécréter diverses cytokines et chimiokines. Les TLR participent également à la réponse spécifique en activant les CD, notamment en favorisant leur maturation. Ils ont récemment été décrits comme impliqués dans l'activation des LT effecteurs et des LT régulateurs. Ainsi les TLR sont à l'interface entre l'immunité innée et l'immunité spécifique (25).

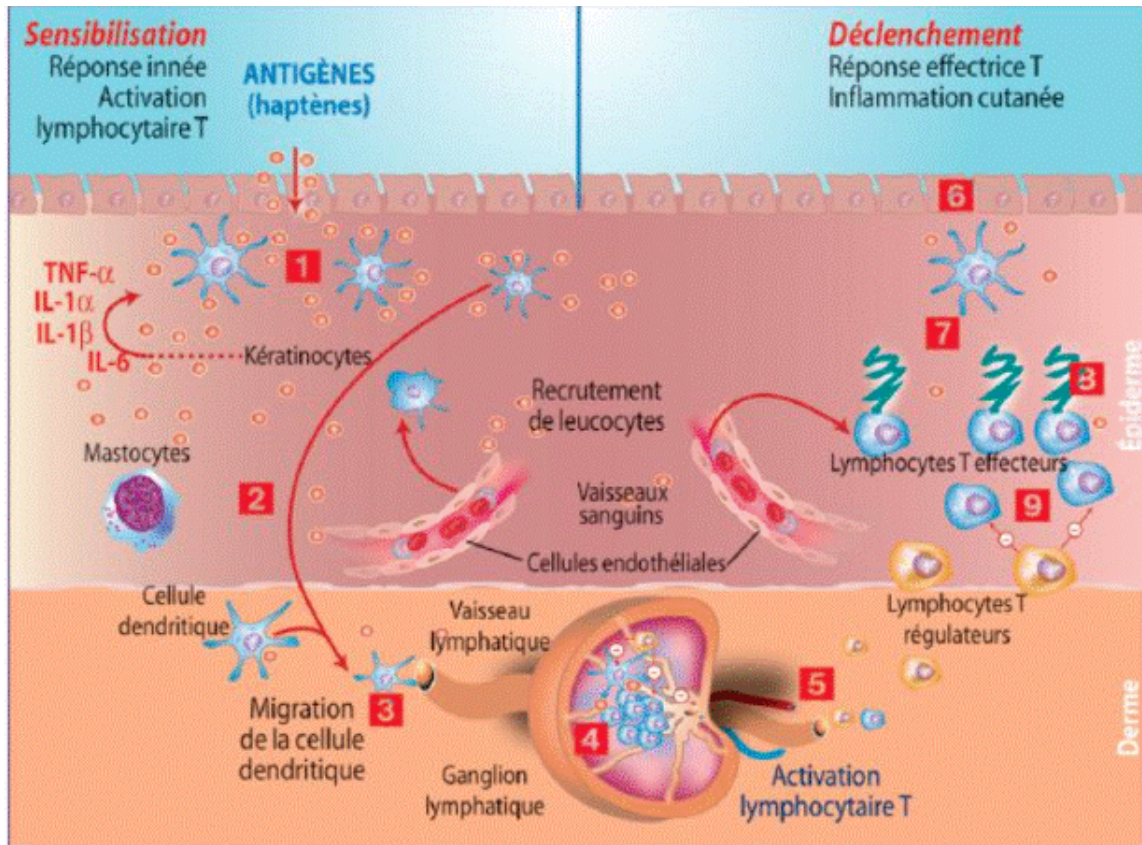


Figure 5: Interaction entre le microbiote cutané et le système immunitaire(26)

L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux. En effet, il se situe à l'interface entre le corps humain et le milieu extérieur. Il doit donc être capable de se défendre contre les agressions potentielles. Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les kératinocytes et les cornéocytes forment par leur union grâce aux desmosomes, hémidesmosomes et cornéodesmosomes une barrière physique solide. Sur ce schéma (Fig 5), en numéro 1 on peut voir les kératinocytes capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensines, mais ils sont aussi en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique ou chimique en produisant des facteurs solubles clés de l'immunité : les cytokines et les chimiokines. En numéro 2, on peut voir la présence de cellules dendritiques qui forment un réseau sentinelle immunologique aux mailles très serrées dans l'épiderme, ces cellules sont aussi appelées cellules de Langerhans et permettent d'être au premier plan de l'interface de l'immunité innée et acquise. En numéro 3, on observe une migration des cellules dendritiques de l'épiderme vers les ganglions drainants, cette étape est essentielle à l'établissement de la phase de sensibilisation. En numéro 4 et 5 les cellules dendritiques ont un rôle d'initiation de la réponse spécifique en présentant l'antigène aux LT dans les ganglions drainants. Une partie des leucocytes circulent dans le sang et l'autre moitié « roulent » sur les cellules endothéliales qui tapissent les

vaisseaux sanguins. Cette adhésion réversible s'appelle aussi la margination. Ainsi en 6,7,8 et 9, au cours de la réaction inflammatoire cutanée, les chimiokines libérées vont créer un gradient de concentration jusqu'aux vaisseaux sanguins conduisant à la migration extravasculaire des leucocytes sensibles à ces chimiokines et générant ainsi un œdème de la peau. Une fois activés, les LT vont quitter les ganglions lymphatiques via les canaux efférents et rejoindre le canal thoracique puis la circulation sanguine, pour migrer vers les tissus périphériques et en particulier vers la peau. Ainsi, l'activation lymphocytaire va conduire à l'expansion clonale des LT spécifiques de l'haptène présent dans le répertoire pré-immun.

## G. Rôle des bactéries commensales cutanées

Les bactéries commensales cutanées ont une action immunorégulatrice, aussi bien innée qu'adaptative.

Certaines souches de *Staphylococcus.epidermidis* influencent l'immunité innée par les voies des Toll-Like récepteurs (TLR). Ainsi, *Staphylococcus epidermidis* peut stimuler la production par les kératinocytes de peptides antimicrobiens comme les bêta-défensines humaines, selon un mécanisme impliquant le TLR-2 exprimé par les kératinocytes(27) .

L'acide lipotéichoïque de certaines souches inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes selon un mécanisme impliquant le TLR-3 exprimé par les kératinocytes(28).

### 1. *Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus epidermidis* interagit également avec l'immunité adaptative.

En période néonatale, il favorise la survenue d'une vague d'infiltration de lymphocytes T régulateurs dans la peau des souris,(29) phénomène indispensable à la tolérance des autres souches bactériennes pouvant coloniser la peau. Chez la souris adulte, il favorise la colonisation de la peau par les lymphocytes T alpha bêta producteurs d'interféron IFN $\gamma$  et d'interleukine IL17A impliqués dans la protection contre les parasites. Enfin *Staphylococcus epidermidis* participe à la cicatrisation cutanée, en favorisant le recrutement cutané de lymphocytes T CD8+ spécifique de *Staphylococcus epidermidis* produisant de l'IL17 ou de l'IFN $\gamma$  et promouvant la prolifération des kératinocytes et de la réépithélialisation cutané(30). Le microbiote cutané commensal interagit donc avec le système immunitaire et joue un rôle dans l'homéostasie cutanée.

En situation pathologique, un déséquilibre microbien (dysbiose) peut apparaître, comme c'est le cas à la surface de la peau atopique.

## H. Facteurs de l'hôte et facteurs environnementaux influençant le microbiote

### 1. Variations intra-individuelles

Les facteurs spécifiques de l'hôte, tels que l'âge et le sexe, contribuent à la diversité microbienne observée au niveau de la peau. L'âge a un effet important sur le microenvironnement de la peau et, par conséquent, sur le microbiote(27).

In utero, la peau du fœtus est stérile, mais la colonisation se produit immédiatement après la naissance, soit lors de l'accouchement ou dans les minutes qui suivent la naissance par césarienne(31). Les étapes expliquant la façon dont les communautés microbiennes de la peau sont établies et stabilisées au cours des premières années de la vie restent encore inconnues. Peu d'éléments permettent d'expliquer comment le microbiote cutané participe à la maturation du système immunitaire du nouveau-né.

Pendant la puberté, les changements dans la production de sébum sont corrélés aux niveaux de bactéries lipophiles détectées sur la peau(32).

Les différences physiologiques et anatomiques entre les environnements cutanés masculins et féminins tels que la sueur, le sébum et la production d'hormones (estrogènes chez la femme vs testostérone chez l'homme) expliquent en partie les différences entre les deux sexes(33).

### 2. Variations inter-individuelles

Les facteurs environnementaux spécifiques à l'individu, comme la profession, le choix des vêtements et l'utilisation d'antibiotiques peuvent moduler la colonisation par la flore microbienne de la peau. Les cosmétiques, savons, produits hydratants et d'hygiène sont également des facteurs pouvant contribuer à la variation du microbiote cutané. Ces produits modifient les conditions permettant le maintien de la barrière cutanée mais leur effet sur la flore microbienne de la peau reste flou. Une température élevée et un fort taux d'humidité sont associés à une augmentation des quantités de bactéries sur le dos, les voûtes axillaires

et les pieds.(34) De même, une humidité élevée et une faible température sont associées à un taux plus élevé de bactéries à Gram négatif sur le dos et les pieds. Les rayons UVs qui ont une activité bactéricide, pourraient participer également à une variabilité du microbiote cutané. Cependant, il est intéressant de constater que si le microbiote varie entre individus et entre zones du corps pour un même individu, il est relativement stable chez un individu donné lorsque l'on considère la totalité du microbiome cutané.

<b>Généraux</b>	Age Sexe Sites anatomiques Facteurs génétiques
<b>Environnementaux</b>	Climat (température, taux d'humidité) Localisation géographique
<b>Immunitaires</b>	Expositions antérieures Inflammation Statut immunitaire
<b>Style de vie</b>	Activité professionnelle Hygiène Conditions socio-économiques
<b>Autres</b>	Pathologies sous-jacentes (ex: diabète sucré) Médicaments (antibiotiques, corticothérapie...) Cosmétique

Figure 6 : Facteurs de variation du microbiote cutané. Facteurs exogènes et endogènes contribuant à la variation interindividuelle du microbiote cutané(11).

## I. L'évolution du microbiote cutané

L'évolution et le développement de ces micro-organismes dépendent de plusieurs facteurs.

### 1. L'évolution en fonction du temps

La naissance est une période très importante dans la constitution du microbiote cutané. Le nouveau-né passe d'un environnement utérin aqueux stérile, avec une peau fœtale stérile, à un environnement gazeux et une forte colonisation microbienne. Cette colonisation va dépendre en premier lieu du mode d'accouchement(5).

En effet, par voie génitale, l'enfant aura un microbiote semblable à celui du vagin de la mère (*Lactobacillus*, *Prevotella*), alors que par césarienne l'enfant hébergera un microbiote semblable à celui de la peau de la mère (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionobacterium*). Toutefois, seulement un mois après la naissance, ces différences ne sont plus visibles, le microbiote du nouveau-né s'est adapté et va poursuivre son évolution.

La période qui s'en suit est complexe. La peau du nourrisson subit de nombreux changements, le pH et la sécrétion des glandes sébacées diminuent tandis que la teneur en eau de la peau augmente. La modification de l'environnement s'accompagne de la transformation de la colonisation de micro-organismes. Celle-ci repose principalement sur des micro-organismes du genre *Staphylococcus* et *Streptococcus* (*Firmicutes* représentant 40% du microbiote cutané) puis viennent les *Corynebacterium* et *Propionobacterium* (*Actinobactéria*) et pour finir les *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*, sans oublier les champignons de genre *Malassezia* qui sont présents dès le premier jour de vie. Le développement du microbiote chez le nourrisson jusqu'à un an va dépendre beaucoup de sa localisation, c'est pourquoi on le qualifie de très instable(36). Il deviendra plus uniforme avec le temps jusqu'à l'âge adulte.

La deuxième période clef intervient à l'adolescence, quand apparaît une production excessive de sébum qui va modifier le développement de micro-organismes.

Enfin, à l'âge adulte l'environnement et le microbiote sont bien installés.

En résumé, la période post-natale est très importante dans le développement futur de notre microbiote et peut engendrer une instabilité continue dans le temps qui pourrait déjouer le rôle défenseur contre les agents exogènes de notre peau.



## 2. Impact de l'environnement sur le microbiote cutané

Le microbiote cutané forme un biofilm sur la peau qui doit se renouveler constamment pour s'adapter à la desquamation naturelle ainsi qu'aux pratiques d'hygiène corporelle. En effet, malgré son incroyable capacité à s'auto réparer, le corps est en état d'alerte permanent, il mène un combat sans fin contre des microbes capables de le dégrader.

### *a) Impact de l'hygiène*

Après la toilette le pH de la peau n'est plus acide mais alcalin. Pour les bactéries non résidentes c'est le moment idéal pour essayer de gagner du terrain, mais elles n'y parviennent que si les bactéries résidentes mettent trop de temps à recoloniser les espaces vacants. Si la peau est recolonisée assez vite les organismes étrangers ont du mal à la coloniser. La composition de cette flore bactérienne varie d'une personne à l'autre et dépend beaucoup des habitudes et du mode de vie.

Une fréquence excessive de lavage peut avoir un effet négatif sur l'état de la peau, détérioration des protéines, délipidation... Le savon et le shampoing englobent les cellules de la peau et les bactéries, ces cellules sont alors détachées. Le savon ayant généralement un pH bien supérieur à celui de la peau il détériore le microbiote présent. Le rituel de la douche quotidienne laisse de vastes espaces libres à la surface de la peau. Ce sont autant de nouveaux territoires potentiels pour les bactéries colonisatrices. Cette dégradation cutanée peut entraîner une diminution de la fonction barrière et une augmentation de la desquamation. Cela impacte sur l'intégrité et la composition du microbiote cutané.

### *b) Impact des agents anti-bactériens*

Malgré leurs effets indiscutables sur la diminution des infections cutanées, l'utilisation prolongée de savon antibactérien peut entraîner une modification de la flore totale et favoriser la présence d'autres espèces qui ne sont pas présentes habituellement sur la peau. L'utilisation intensive de ce type de produit va détruire la flore résidente. Une sur-utilisation de ces agents peut donc perturber l'équilibre fragile du microbiote cutané et rendre la peau sensible aux agents pathogènes.

c) *Impact des habitudes de vie*

La population mondiale vit de plus en plus en bordure de l'urbanisme et cela réduit les contacts humains avec l'environnement rural. Cela peut conduire à une diminution de la stimulation des circuits immuno-régulateurs. Or cette biodiversité environnementale semble influencer la composition des communautés bactériennes présentes sur la peau. Il est observé que la diversité des bactéries cutanées est plus importante chez les sujets vivants à proximité des forêts et terrains agricoles, en comparaison de ceux vivant à proximité des zones construites et des plans d'eau. Le microbiote évolue au cours de la vie et l'exposition à différents écosystèmes est nécessaire pour le développement de l'immunité acquise et diminuer le risque d'allergie.

L'âge joue aussi un rôle dans l'intégrité de ce microbiote, au fur et à mesure que les années passent des changements hormonaux modifient le microbiote cutané.

L'hygiène et les médicaments modifient la constitution du biofilm de la peau. Des études sont en cours pour étudier l'impact réel de tous ces perturbateurs du microbiote.

## II. Place du microbiote dans la physiopathologie de la dermatite atopique

### A. Physiopathologie de la DA

La DA est actuellement considérée comme secondaire à des altérations de la fonction barrière de la peau liées à des anomalies constitutives héréditaires de la couche cornée ou d'autres constituants de la barrière épidermique. Elle associe une altération de la fonction barrière de la peau, favorisant la pénétration cutanée de molécules de l'environnement (protéines d'acariens, de pollens, xénobiotiques, polluants...), et une inflammation de type 2 (lymphocytes Th2) caractérisée par la production d'IL-4, 5 et 13(37).

### B. Dermatite atopique et dysbiose cutanée à S.aureus

Chez les patients atteints de DA, une dysbiose existe, s'aggravant lors des poussées. Elle associe un appauvrissement de la diversité bactérienne et une colonisation prédominante à staphylocoques, dont *Staphylococcus aureus*, aux dépens des streptocoques, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*(38). La diversité bactérienne se restaure après un traitement efficace de la DA(39), combinant les émoulinants et les dermocorticoïdes. Par ailleurs, la capacité anti-*Staphylococcus aureus* des souches bactériennes commensales est réduite sur la peau DA et la densité cutanée de ces bactéries est diminuée(40). Au final, les études rapportent que 70 à 100% des patients DA ont une colonisation par *Staphylococcus aureus* des lésions aiguës(41) et environ 40% des lésions chroniques(42). Il existe d'ailleurs un lien épidémiologique entre la DA et la dysbiose à *Staphylococcus aureus* : d'une part, les patients colonisés à *Staphylococcus aureus* ont des scores de sévérité de la DA et des marqueurs d'inflammation plus élevés que les patients non colonisés (43), et au sein des patients colonisés, la densité cutanée en *Staphylococcus aureus* est corrélée à la sévérité de la maladie(44). De manière intéressante, les lésions d'eczéma les plus sévères sont associées à une colonisation monoclonale de *Staphylococcus aureus*(38). Ainsi *Staphylococcus aureus* est le principal pathogène associé à la dysbiose cutanée de la DA.

## C. Microbiote et DA

L'influence du microbiote sur la DA peut se faire à deux niveaux :

-le microbiote intestinal joue un rôle majeur probable dans le développement précoce de l'immunité et l'apparition de manifestations allergiques ; ainsi, une dysbiose du microbiote intestinal peut favoriser la survenue de manifestations atopiques ;

-le microbiote cutané est perturbé au cours de la DA, ceci participe aux manifestations inflammatoires cutanées.

Le microbiote cutané est un acteur essentiel de la barrière cutanée, assurant une défense efficace contre les pathogènes et aussi le maintien de l'intégrité épidermique. Un déséquilibre du microbiote cutané, ou dysbiose, est retrouvé dans la dermatite atopique, dermatose inflammatoire chronique associée à une altération de la barrière cutanée.

### 1. Rôle de *Staphylococcus aureus*

On sait depuis longtemps que *Staphylococcus aureus* est présent sur la peau de plus de 90% des patients porteurs de DA, en peau saine comme en peau atteinte. La présence de *Staphylococcus aureus* est expliquée, au moins partiellement, par un déficit en peptides antimicrobien. En effet, les lésions inflammatoires cutanées de patients atteints de DA ont des concentrations diminuées en peptides antimicrobiens HBD-2 et LL-37 comparativement aux patients atteints de psoriasis. Cette diminution pourrait être due à l'IL4 et l'IL13 capables d'inhiber l'expression du gène de HBD-2(45).

Cette colonisation bactérienne expose au risque de surinfection, mais *Staphylococcus aureus* joue aussi un rôle très important dans les poussées inflammatoires de DA. Il a été suggéré que les toxines sécrétées par *Staphylococcus aureus* jouent le rôle de superantigènes, déclenchant ainsi ou aggravant la réponse immunologique et inflammatoire. Ces toxines pourraient même être des facteurs de résistance aux dermocorticoïdes. Mais d'autres effets qu'une action superantigénique sont possibles. Ainsi, il a été montré récemment que l'alpha toxine staphylococcique est capable d'induire la mort kératinocytaire et que les kératinocytes y sont beaucoup plus sensibles en présence de cytokines Th2(46).

L'avènement de la métagénomique a permis d'étudier plus précisément le microbiote cutané, en particulier au cours de la DA. Les modifications du microbiote sont particulièrement importantes dans les sites de prédilection de la DA (plis des coudes, creux poplités).

Le microbiote cutané des enfants atopiques diffère de celui des enfants non atopiques avec une présence accrue de *Staphylococcus aureus* : 40 à 50% en peau saine atopique, 80 à 90% dans les plaques d'eczéma au moment des poussées versus 5% en peau normale : cette présence est favorisée par un déficit en TLRs et de l'immunité innée (baisse des défensines). Les conséquences de cette sur-représentation de *Staphylococcus aureus* sont multiples, elle entraîne une stimulation de l'immunité en tant que super antigène, une augmentation de l'inflammation via la sécrétion de toxines pro-inflammatoires, une altération de la barrière cutanée via des protéases et des céramidases (sécrétées par *Staphylococcus aureus*), et une augmentation du risque de surinfection(47). Il est aujourd'hui clair qu'il s'agit d'un déséquilibre et non d'une colonisation. En effet, au moment des poussées de DA, la diversité bactérienne diminue au profit des souches de staphylocoques avec une diminution très significative des autres espèces habituellement présentes. Une re-diversification bactérienne est ensuite observée quand la poussée régresse avec le traitement local, ce qui entraîne la restauration des espèces présentes à l'état basal. La seule capacité des dermocorticoïdes à diminuer l'expansion de *Staphylococcus aureus* en peau atopique témoigne du rôle important de l'inflammation dans ce phénomène(48).

## D. Le biofilm

### 1. Définition

Le biofilm est formé par le regroupement de cellules bactériennes attachées à une surface et entouré d'une matrice. Celle-ci est composée d'eau à 97% et de polymères polysaccharidiques. Ces agrégats sont parcourus par des canaux assurant la circulation des nutriments et des déchets. C'est un environnement dynamique hétérogène et structuré, dont la composition diffère selon les bactéries qui le composent et selon les conditions environnementales(49).

### 2. Caractéristiques du biofilm

La résistance des bactéries du biofilm est remarquable. Elles possèdent une protection contre la dessiccation, les UVs, le système immunitaire de l'hôte, ainsi que les biocides. Ceci est

possible grâce à la matrice extracellulaire qui agit comme une barrière face à la diffusion de l'antibiotique.

Au niveau métabolique, les bactéries du biofilm auraient un accès plus facile aux nutriments. La communication au sein du biofilm s'effectue via un mécanisme appelé Quorum-sensing impliquant la production, la détection et la sécrétion de molécules appelées auto-inducteurs. Dans un biofilm, les bactéries sont capables de se transférer des gènes, notamment via un mécanisme de conjugaison. Ce transfert peut avoir de lourdes conséquences comme le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques. L'ensemble de ces caractéristiques permet aux bactéries de trouver de nombreux avantages à former un biofilm(49).

#### a) *Le biofilm à Staphylococcus aureus*

La capacité pour *Staphylococcus aureus* de former un biofilm accroît sa virulence, sa persistance et sa résistance aux antibiotiques sur la peau atopique. Cette bactérie adhère en effet à la surface de la peau altérée et s'entoure en 24h de fibres de fibrine et de polysaccharides appelés glycocalix, formant ainsi un biofilm(50), ce qui augmente cliniquement la chronicité et le nombre de récurrences de la DA. En bouchant physiquement les canaux eccrines, le biofilm joue également un rôle dans le prurit en créant ainsi une miliaire sudorale prurigineuse au moindre effort(51). Ce phénomène d'occlusion sudorale pourrait également être responsable d'une insensibilité relative aux antibiotiques systémiques et d'une activation locale de l'immunité innée via les TLR-2, avec production de cytokines pro-inflammatoires et pruritogènes(22).

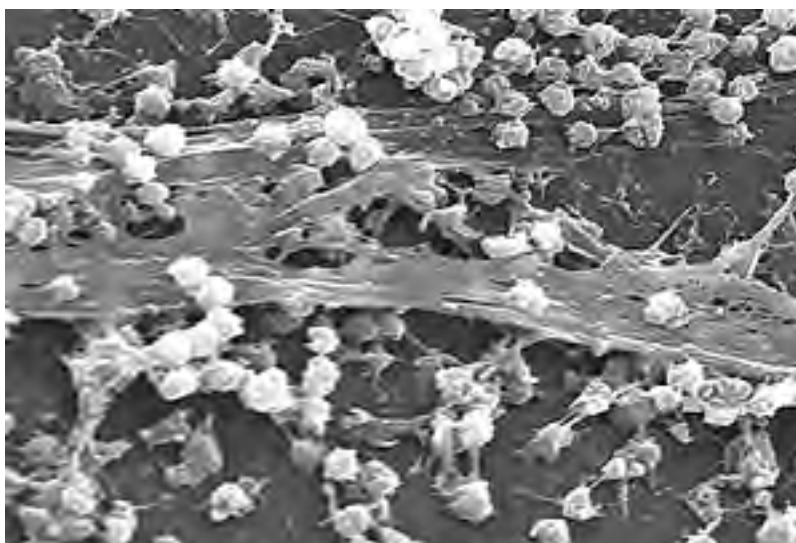


Figure 7: Image du biofilm contenant de multiples *Staphylococcus aureus*(52)

### 3. Rôle du TLR2

Le TLR2 a été particulièrement bien étudié car il reconnaît plusieurs produits de la paroi cellulaire de *Staphylococcus aureus* auxquels les patients atteints de DA sont très sensibles. La diminution d'expression de TLR2 a été démontrée dans les kératinocytes et monocytes circulants des patients atopiques. Deux mutations TLR2 ont été identifiées dans la DA. La voie de signalisation TLR2 augmente la production de peptides antimicrobiens comme les  $\beta$ -défensines humaines et les cathélicidines qui limitent la croissance bactérienne et modifient le microbiote cutané. Cette voie TLR2 induit non seulement la transcription des gènes qui aident à éliminer l'agent pathogène mais est également cruciale pour la maintenance des jonctions serrées et donc de l'intégrité de la barrière épidermique. La stimulation des TLR peut également induire la production kératinocytaire de lymphopoïétine thymique stromale une cytokine importante dans l'amorçage de la réponse immunitaire adaptative(52).

### 4. Rôle de *Staphylococcus epidermidis*

Cet état de dysbiose avec prédominance de *Staphylococcus aureus* n'est cependant pas systématique dans la DA. Lors de la première poussée de DA chez le nouveau-né et le nourrisson, la peau n'est en effet pas encore colonisée par ce staphylocoque(53). Par ailleurs, il a été montré qu'une forte présence de *Staphylococcus epidermidis* à la naissance était un facteur protecteur du futur développement de la DA(53). Cette bactérie commensale peut en effet minorer la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes(54). Cette connaissance des particularités de la DA du nourrisson est essentielle pour le développement de mesures préventives de cette pathologie dès la naissance chez les enfants à risque génétique comme, par exemple, l'application préventive d'émollients (qui a démontré une réduction des symptômes de 50% à 6 mois)(55) et, pourquoi pas, à terme l'utilisation locale de pré/probiotiques.

## E. Rôle de *Staphylococcus aureus* dans l'immunopathologie de la DA

La peau chez les patients atteints de dermatite atopique (DA) est constamment colonisée par *Staphylococcus aureus*, situation favorisée par un déficit en peptides antimicrobiens épidermiques. *Staphylococcus aureus* peut occasionner des surinfections mais est également impliqué dans la survenue et la sévérité des poussées inflammatoires. La diversité du microbiote cutané est ainsi anormale dans la DA et des études dynamiques du microbiote montrent que la prédominance des staphylocoques est encore accrue au cours des poussées de DA. Cet état de dysbiose conduit à une majoration des réactions inflammatoires dans lesquels certaines toxines staphylococques jouent un rôle important. Des modifications du microbiote intestinal jouent également un rôle dans la maturation précoce du système immunitaire et la survenue de manifestations allergiques. Des tentatives de modulation du microbiote cutané ont récemment été faites montrant qu'une crème contenant un lysat de *Vitreoscilla filiformis* est capable d'améliorer les manifestations de la DA. Ces effets pourraient passer par une régulation de l'immunité innée cutanée par le biais de Toll like receptors (TLR2), la sécrétion d'IL10 et l'induction de lymphocytes T régulateurs.

L'hypothèse selon laquelle *Staphylococcus aureus* pourrait être un facteur déclenchant les poussées de DA repose sur les corrélations cliniques mais n'est pas formellement démontrée. Deux éléments y sont favorables : *Staphylococcus aureus* peut altérer la barrière cutanée et induire une réponse immunitaire cutanée qui pourrait participer à l'inflammation de type DA.



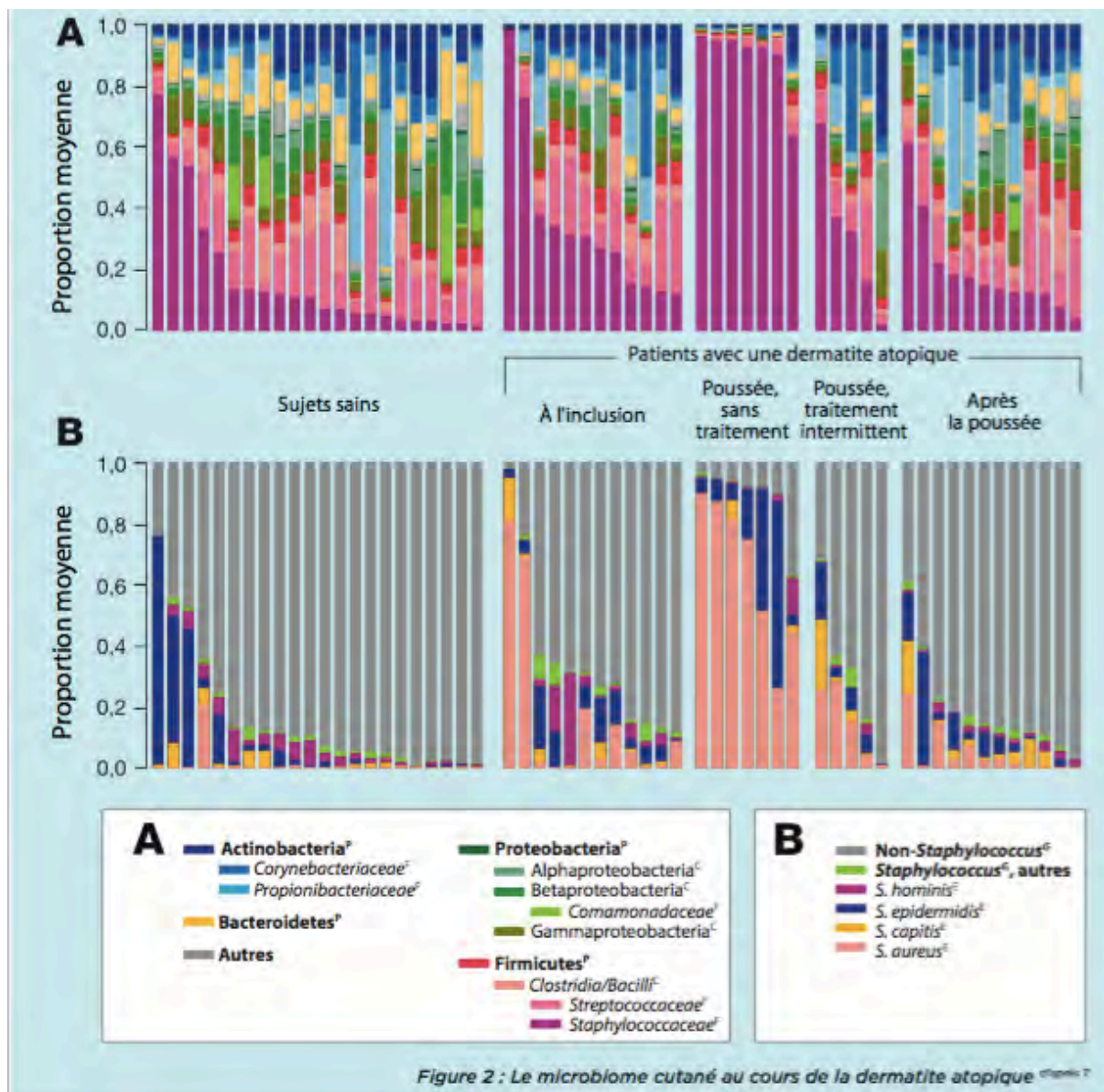


Figure 2 : Le microbiome cutané au cours de la dermatite atopique (10)

Figure 8 : Le microbiome cutané au cours de la dermatite atopique(10).

Sur ce schéma, on peut voir que la proportion moyenne de A est différente entre le sujet sain et le patient avec une dermatite atopique (DA). En effet, on observe une augmentation des Staphylococcaceae chez les patients avec une DA. De plus, on remarque que lors des poussées de DA il y a une nette augmentation des Staphylococcaceae, le traitement actuel permet de réduire cette augmentation de Staphylococcaceae.

La proportion moyenne de B est différente entre le sujet sain et le patient avec une dermatite atopique. Chez le sujet sain, la proportion de *Staphylococcus epidermidis* est plus élevée que chez le patient DA. Chez le patient avec une DA, on peut voir une augmentation de *Staphylococcus aureus* et une diminution de *Staphylococcus epidermidis*. Lors des poussées, l'augmentation de *Staphylococcus aureus* est encore plus importante. Cette augmentation de *Staphylococcus aureus* est diminuée par les traitements actuels de la DA.

Au vu de ces résultats, on peut penser que *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* jouent un rôle dans la dermatite atopique.

### 1. Altération de la barrière cutanée par *Staphylococcus aureus*

Une fois la peau colonisée, *Staphylococcus aureus* participe à l'altération de la barrière cutanée. En effet, une dysfonction plus sévère de la barrière cutanée est présente chez les patients DA colonisés par *Staphylococcus aureus*, comparée à celle des patients DA non colonisés. Le phénomène d'altération de la barrière cutanée par *Staphylococcus aureus*, dont les mécanismes sont essentiellement décrits chez la souris, peut s'expliquer par une action directe de *Staphylococcus aureus* sur la peau. Les protéases sécrétées par *Staphylococcus aureus* ont une activité protéolytique sur le tissu cutané. Les PSMs de *Staphylococcus aureus* induisent également des dommages directs aux kératinocytes(56). Enfin, la production d'acide lipotéichoïque par *Staphylococcus aureus* entraîne une altération de la différenciation des kératinocytes, avec une diminution de production des kératines 1 et 10 et de la desmocolline 1(57). Par ailleurs, les cytokines de type 2, qui favorisent la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* inhibent également la synthèse de filaggrine, de loricrine et des kératines 1 et 10, participant à l'altération de la barrière cutanée chez les patients DA, tel un cercle vicieux pathologique. Enfin, notons que les patients DA colonisés par *Staphylococcus aureus* sont plus fréquemment sensibilisés à des protéines de l'environnement (test IgE multi-allergénique), mettant indirectement en évidence une plus grande perméabilité de la peau, en comparaison aux patients DA non colonisés(58).

### 2. Rôle de l'immunité anti-*Staphylococcus aureus* dans l'inflammation de la DA

En plus d'une capacité à altérer la barrière cutanée, la colonisation par *Staphylococcus aureus* induit, chez les patients DA et dans les modèles souris de DA, une réponse immunitaire chez l'hôte. Chez la souris, l'application de *Staphylococcus aureus* isolé de peau DA sur une souris avec une barrière cutanée intacte est associée à la production d'IL13 et d'IL17(38) tandis que l'application de *Staphylococcus aureus* sous patch est associée à la production cutanée d'IL4,

IL13, IL22 et la lymphoprotéine stromale thymique (TSLP) et à l'augmentation des IgE totales sanguines(59). Les mécanismes commencent à être décrits et pourraient impliquer des protéines staphylococciques connues pour leur rôle dans la pathogénicité de *Staphylococcus aureus*. Ces facteurs de virulence sont soit exprimés à la surface de la bactérie où elles participent à l'adhésion bactérienne, soit sécrétées dans l'environnement tissulaire pour induire des lésions cutanées et favoriser la prolifération bactérienne au sein du tissu (comme les protéases).

Parmi les facteurs de virulence produits par *Staphylococcus aureus*, certains interagissent avec le système immunitaire comme la  $\delta$ -toxine induisant la dégranulation des mastocytes cutanés et le développement d'une inflammation de type atopique(59). Par ailleurs, les patients DA colonisés par *Staphylococcus aureus* ont des concentrations plus élevées en marqueurs sériques d'inflammation de type 2 (CCL17, périostine et CCL26) que les patients DA non colonisés(58).

Finalement, l'existence d'une réponse immunitaire vis-à-vis de la colonisation cutanée à *Staphylococcus aureus* est un phénomène attendu. En revanche, que cette réponse immunitaire puisse être polarisée vers une inflammation de type 2 plutôt que 17 par exemple est inhabituel. On ignore encore si cette réponse immunitaire participe à l'inflammation cutanée chez les patients DA.

### 3. Traiter la DA en modulant la dysbiose à *Staphylococcus aureus*

Les facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus* pouvant jouer un rôle dans l'immunopathologie de la DA, de nouveaux traitements les ciblant spécifiquement sont à l'étude, essentiellement sur des modèles précliniques. Ils se présentent soit sous forme de vaccins, soit sous forme d'anticorps ciblant les toxines staphylococciques comme l'alpha-toxine(60), ou utilisent la capacité de certaines bactéries commensales, comme les staphylocoques à coagulase négative, à inhiber la production des facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*(61).

De manière plus générale, l'application de bactéries vivantes non pathogènes (probiotiques) ou de dérivés sur la peau DA, fait l'objet de plus en plus d'études. Ainsi, l'application topique de lysats bactériens (*Vitreoscilla filiformis*) a pu montrer une efficacité dans le traitement de la DA sans modification de la densité en *S. aureus* ni restauration de la barrière cutanée(62).

L'utilisation d'endolysines topiques (Staphekt SA.100) est en cours d'évaluation(63). Récemment, une étude de phases I/II a évalué l'efficacité et la tolérance de l'application d'une souche de *Roseomonas mucosa* sur des adultes et des enfants DA. Elle rapporte une amélioration des scores de sévérité, une diminution d'utilisation de corticoïdes locaux et de densité cutanée de *Staphylococcus aureus*. Une équipe a également montré une efficacité de l'autogreffe de germes commensaux sur les lésions de DA(64).

Ces traitements pourraient donc être prometteurs dans la prise en charge de la DA, en association avec les traitements conventionnels actuellement irremplaçables (émollients et dermocorticoïdes). Toutefois, aucune étude ne permet encore d'évaluer l'effet de tels traitements sur le microbiote cutané et sur sa fonctionnalité.

Il est aujourd'hui impossible de dire si cette réduction de la diversité liée à la surreprésentation de *Staphylococcus aureus* est la cause ou la conséquence des poussées de DA. L'influence des facteurs confondants tels que les habitudes d'hygiène, la prise d'antibiotiques ou le régime alimentaire de l'enfant doivent être pris en compte. Dans tous les cas, la restauration de l'équilibre du microbiote semble un élément indispensable dans la prise en charge de la DA. Les moyens existants et futurs pour y parvenir sont multiples : restauration de la barrière cutanée à l'aide d'émollients, stimulation de l'immunité innée, lutte contre le biofilm, pré/probiotiques, ...

a) *Place des probiotiques par voie cutanée : la bactériothérapie cutanée*

Les patients atteints de DA présentent une dysbiose cutanée. De ce fait, la restauration de ce microbiote cutané pourrait devenir une nouvelle piste dans la lutte contre la présence de *Staphylococcus aureus*. L'industrie cosmétique et les scientifiques l'ont bien compris, le microbiote cutané joue un rôle crucial dans la protection et la défense de la peau contre les pathogènes. De nouvelles gammes de produit ciblant le microbiote cutané apparaissent et de plus en plus de crèmes hydratantes contiennent des probiotiques pour protéger ce microbiote et retarder sa dégradation.

Les marques de beauté tendent aujourd'hui à formuler des produits plus respectueux de la peau et de son pH.

(1) *Lactobacillus Johnsonii* NCC533

*Lactobacillus Johnsonii* NCC533 est une espèce du genre *Lactobacillus acidophilus* possédant des propriétés inhibitrices sur les agents pathogènes, ainsi que sur leur fixation aux cellules épithéliales.

In vitro, *Lactobacillus Johnsonii* NCC533, inactivé par un traitement thermique, adhère aux kératinocytes et empêche ainsi l'attachement de *Staphylococcus aureus*. La diminution de l'adhésion de *Staphylococcus aureus* est estimée à 54% pour la lotion concentrée à 0,3% de *Lactobacillus Johnsonii* NCC533 inactivé. En effet, cette bactérie a la capacité d'augmenter l'expression génique et la synthèse protéique de certains peptides antimicrobiens.

D'après ces résultats prometteurs, une étude clinique s'est déroulée en Allemagne. Suite au recrutement des patients et à la quantification de *Staphylococcus aureus* au niveau cutané, 21 patients sont traités par la lotion de 0,3% de *Lactobacillus Johnsonii* NCC533, deux fois par jour pendant 21 jours. Après trois semaines de traitement, la charge de *Staphylococcus aureus* sur les lésions cibles était contrôlée par la lotion(65).

Néanmoins, malgré des résultats prometteurs, l'interprétation est limitée par le petit nombre de patients et la courte durée de traitement. Des investigations supplémentaires devront être mises en œuvre.

(2) La bactérie *Vitreoscilla filiformis*

Un essai thérapeutique a été effectué sur 75 patients atteints de DA. L'application d'un crème contenant 5% d'un lysat bactérien de *Vitreoscilla filiformis* a été analysée.

Le groupe était divisé en deux :

- 37 patients ont reçu la crème à étaler deux fois par jour
- 38 patients ont eu un véhicule neutre.

Les résultats montrent une amélioration significative du SCORAD, du prurit et des troubles du sommeil dès la deuxième semaine de traitement. Cependant la réduction de *Staphylococcus aureus* n'était pas statistiquement significative.

Dans les modèles murins, le lysat de *Vitreoscilla filiformis* agissait sur la réponse inflammatoire en stimulant la production d'IL-10 par les cellules dendritiques (CD) dépendantes de TLR2 des

CD. Ces effets conduisent au recrutement des Treg capables de s'opposer aux lymphocytes T effecteurs et par extrapolation à l'inflammation cutanée.

In vitro, *Vitreoscilla filiformis* stimule la production de  $\beta$ -défensine et d'autres mécanismes de défense par activation TLR2.

Cette bactérie est présente dans le complexe breveté Aqua Posae Filiformis du laboratoire La Roche Posay où *Vitreoscilla filiformis* est associée à l'eau thermale(66).

### (3) L'actif Aqua Posae Filiformis

La découverte de l'implication de la bactérie *Vitreoscilla filiformis* dans le renforcement des défenses immunitaires cutanées a amené le groupe La Roche Posay à associer le lysat de la bactérie à l'eau thermale La Roche Posay pour former l'actif *Aqua Posae Filiformis*(67). L'eau thermale du groupe a des propriétés apaisantes et anti-inflammatoires sur la peau. Ces effets sont en partie liés à sa composition riche en minéraux (en particulier grâce à sa teneur en silice et sélénium)(68). Cet effet bénéfique sur les peaux irritées ou inflammatoires pourrait, en complément des effets observés avec le lysat bactérien (renforcement du système immunitaire), rééquilibrer durablement le microbiote et, à long terme, rétablir la fonction barrière de la peau.

Une première étude, menée en 2013, met en lumière les effets de l'actif *Aqua posae filiformis*<sup>®</sup> dans la stimulation des biomarqueurs innés de défense de la peau, tels que la superoxyde dismutase 2 (SOD2), la défensine beta 4 (DEFB4) et la protéine de liaison A7 du calcium S100 (S100A7). L'étude compare l'induction des micro-ARN de ces protéines de défense antimicrobienne et antioxydante, impliqués dans la reconstruction de l'épiderme, suite à une agression(67). Les résultats montrent notamment que l'association de la bactérie *Vitreoscilla filiformis* à l'eau thermale de La Roche-Posay présente une activité plus importante qu'associée à une eau osmosée classique.

Une deuxième étude a été menée en 2014 sur 49 patients atopiques, 17 hommes et 32 femmes (Gilberto *et al.*, 2014). La sévérité de l'affection a été évaluée par la méthode du scoring de la dermatite atopique (SCORAD) et l'étude du microbiome associé a été effectuée en deux visites, l'une à J0 et une 84 jours plus tard. Des prélèvements cutanés ont été effectués sur les zones lésées et les zones non lésées adjacentes, avant et après traitement à l'aide du baume Lipikar AP+M. Il a été observé que la diversité microbienne des zones lésées

après traitement est proche de celle des zones non lésées avant et après traitement. La quantité de *Staphylococcus aureus*, prédominant chez les patients atopiques, a aussi été significativement abaissée. L'association eau thermale à la bactérie *Vitreoscilla filiformis* permet de normaliser le microbiote cutané et de réduire significativement le nombre et la sévérité des poussées inflammatoires dans la dermatite atopique, comparativement à un autre émollient(69).

Il existe une corrélation entre diversité microbienne et peau saine : plus la diversité microbienne est importante, moins les pathologies cutanées sont présentes. Il faut donc cultiver ces micro-organismes pour les préserver. Pourquoi pas leur apporter des nutriments ou les apporter directement sur la peau ? C'est le choix qu'a fait La Roche-Posay dans son baume Lipikar AP+M pour apporter aux peaux les plus sensibles et fragiles les défenses nécessaires à la préservation du microbiote cutané.



Figure 9 : Lipikar baume AP+ M du laboratoire La Roche Posay(70)

b) Innovation 2020 : baume émollient microbiotique

Le laboratoire Pileje a sorti en 2020 un baume émollient microbiotique, on parle de bactériothérapie cutanée. Lactibiane Topic AD est un baume émollient pour les peaux sèches à tendance atopique. Il apaise et calme les sensations de démangeaisons et de grattages. Lactibiane Topic AD est composé de plusieurs actifs pour une action complète sur la peau

atopique. Ce baume rééquilibre le microbiote cutané et restaure la barrière cutanée. Il contient un fragment probiotique de lysat de ferment de *Lactobacillus* qui empêche la prolifération du staphylocoque, un prébiotique l' $\alpha$ -gluco-oligosaccharide substrat préférentiel de la flore bénéfique qui favorise la synthèse de peptide antimicrobiens et inhibe la croissance de germes pathogènes(71). Du sel de calcium (LPca) qui favorise la cohésion cellulaire de l'épiderme et la vitamine B3 qui stimule la synthèse de lipides, favorise la cohésion cellulaire de l'épiderme et apaise la peau. Dès la première application il protège efficacement, limite et prévient les défauts de la barrière cutanée. Après 7 jours d'application, il augmente la diversité du microbiote cutané(7).



Figure 10 : produit cosmétique présenté comme adapté au microbiote cutané(72)

### c) L'actif I-modulia

Une microflore baptisée *Aqua dolomia* est présente dans l'eau d'Avène et elle produit des substances actives ayant des propriétés apaisantes. Cette microflore est à l'origine du développement industriel de l'I-modulia(73). Cet actif est présent dans l'eau thermale d'Avène et aurait des propriétés favorables au développement du microbiote cutané.

Fin 2015, Avène a mis en œuvre une étude *in vitro* du microbiome cutané, pour décrire la population bactérienne chez le sujet sain et le sujet atopique. Les résultats montrent que chez



le sujet sain il existe une diversité microbienne importante avec une prédominance du *Staphylococcus epidermidis* qui sécrète naturellement l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. Cette cytokine permet l'effet tolérogène vis-à-vis des agents pathogènes tels que *Staphylococcus aureus* par exemple. Chez les sujets atopiques, ayant une peau présentant fréquemment des sensations d'inconfort et des rougeurs spécifiques d'une réaction inflammatoire, on retrouve une population de *Staphylococcus epidermidis* inférieure à celle de *Staphylococcus aureus* ce qui explique ce phénomène inflammatoire(74).

A la suite de cette étude et l'utilisation de l'actif I-modulia présent dans le baume Xeracalm AD, il a été prouvé que la présence de cet actif "ré-équilibre" le microbiote cutané chez les sujets atopiques, en diminuant la proportion de *Staphylococcus aureus* et en favorisant le développement de *Staphylococcus epidermidis*. Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique, randomisée, réalisée sur 54 enfants âgés de 1 à 4 ans atteints de dermatite atopique légère (Avène, 2014). Les enfants ont reçu deux applications par jour de crème sur les zones cutanées atteintes pendant un mois. Des prélèvements microbiologiques ont été effectués à J0 et J28 sur les zones correspondant habituellement aux poussées. Les résultats montrent que l'I-modulia est capable de stimuler l'expression de l'IL-10 mais également une augmentation des cathélicidines qui sont des peptides anti-microbiens intervenant dans l'immunité cutanée(74).



Figure 11: Baume Xeracalm AD du laboratoire Avène(75)

## F. Microbiote intestinal et dermatite atopique

Le microbiote intestinal est composé de microorganismes (bactéries, champignons, virus bactériophages). Cette communauté microbienne est de l'ordre de plusieurs trillions de cellules et représente une biomasse d'environ 1kg. Les approches métagénomiques et les techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux définir la composition du microbiote intestinal. La colonisation du tractus digestif commence rapidement après la naissance, d'abord par les bactéries acquises de la mère à la naissance, puis au cours de l'allaitement. Dans les premiers mois de vie, il existe une évolution de la proportion respective des phyla (constituent les lignées majeures du domaine Bacteria) conduisant chez le grand enfant puis à l'âge adulte à une composition variable d'un individu à l'autre, mais comparable quant aux différents types de phyla.

La composition du microbiote intestinal est influencée par le régime, les traitements antibiotiques et d'autres facteurs environnementaux tels que l'exposition aux microorganismes. Les relations normales de symbiose entre les microorganismes intestinaux et notre organisme se font via la modulation du système immunitaire inné et adaptatif.

Le système immunitaire intestinal est capable à la fois de réagir contre des organismes pathogènes par l'induction d'une inflammation et de maintenir un état de tolérance vis-à-vis de la plupart des commensaux du microbiote. Cela implique des mécanismes de surveillance et de régulation performants pour pouvoir distinguer les microbes pathogènes des microorganismes non pathogènes. La capacité des cellules épithéliales intestinales ou des cellules immunitaires à distinguer entre ces deux populations est médiée par les « Pattern Recognition Receptors » (PRR), activés par certaines molécules microbiennes (flagelline, lipopolysaccharide, acide lipoteichoïque...). Les principaux PRRs sont les Toll like receptors (TLRs), les nucleotide oligomerization domain (NOD), NOD like receptors (NLRs), les C-type lectin receptors (CLRs), les G protein-coupled receptors (RLRs). Leur activation induit l'activation de plusieurs voies de signalisation ce qui aboutit à la production de cytokines, de chimiokines et de facteurs de transcription essentiels au maintien de l'homéostasie intestinale et au contrôle de l'infection.

Les TLRs en particulier jouent un rôle essentiel. Ainsi, TLR2 par exemple est capable d'activer la voie de transduction du signal TLR2 qui induit la transcription de molécules pro-

inflammatoires. A l'inverse TLR2 est capable d'activer les voies de signalisation anti-inflammatoires qui conduisent à la production d'IL10 et la différenciation de cellules T régulatrices (Treg) qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immune et l'induction de la tolérance. Ces mécanismes régulateurs passent en particulier par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL10. Ainsi dans l'intestin, des bactéries non pathogènes sont capable d'induire la différenciation de Treg par le biais de la stimulation de cellules dendritiques ou directement par la voie des TLRs et de stimuler la production d'IL10(76).

La composition du microbiote intestinal pourrait également jouer un rôle dans le développement de l'allergie. Plusieurs études épidémiologiques montrent que le microbiote intestinal des enfants allergiques diffère de celui des enfants sans allergies et que des différences dans la diversité et la composition du microbiote précèdent l'apparition des allergies. L'exposition précoce aux antibiotiques pourrait également favoriser le développement de sensibilisations allergiques. Ainsi un microbiote sain jouerait un rôle protecteur contre le développement des allergies. Des états de dysbiose intestinale expérimentale chez la souris favorisent la sensibilisation aux allergènes. Ainsi, la théorie hygiéniste prônée il y a quelques années pour expliquer la forte prévalence des manifestations atopiques dans les pays industrialisés est confortée et adaptée à la lumière du microbiote intestinal : la diminution qualitative et quantitative des microbes colonisant l'intestin dans les pays à haut niveau d'hygiène, l'usage d'antibiotiques, pourraient conduire à un état de dysbiose modifiant le développement du système immunitaire normal et conduisant à l'apparition de manifestations allergiques (Th2)(77).

Le microbiote intestinal des nouveaux nés à risque de développer une maladie atopique présente également une moindre diversité que celui des enfants non à risque. Certaines études ont montré une plus grande prévalence de *Clostridia*. D'autres évoquent une sur-représentation d'une souche spécifique de *Faecalibacterium prausnitzii*(78). Cette dysbiose intestinale précède l'apparition de la DA, ce qui suggère un rôle causal potentiel(79) et peut expliquer l'efficacité préventive dans la survenue de la DA de la prise de probiotiques (lactobacilles et bifidobactéries) par voie orale durant le dernier trimestre de la grossesse et les premiers mois de vie(80). Ces résultats ont été confirmés par deux autres méta-analyses récentes(81,82). La poursuite de la prise de lactobacilles jusqu'au 2 ans de l'enfant maintient la réduction du risque de DA 4 ans(83).

## 1. Rôle du microbiote intestinal dans la dermatite atopique

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des microorganismes qui colonisent l'intestin. Il se met en place dès la naissance et évolue jusqu'à l'âge de 3 ans environ, où il est considéré comme mature. Le microbiote intestinal participe principalement à la digestion mais est aussi connu pour son rôle de barrière de protection des muqueuses contre la colonisation par les bactéries pathogènes(84). Le microbiote intestinal est également capable d'éduquer le système immunitaire. Différents facteurs environnementaux (stress, alimentation, polluants, médicaments) peuvent modifier la composition du microbiote intestinale ce qui entraîne diverses pathologies.

Le développement de la dermatite atopique n'est pas seulement favorisé par un manque de diversité du microbiote intestinal mais par les interactions et les relations entre le microbiote intestinale et le système immunitaire de l'hôte.

Une étude de *Zachariassen et al.* a mis en évidence que le transfert de la flore microbienne intestinale issue de souris présentant une DA sévère dans des souris sans microbiote (dits axéniques), induit, chez les descendants des souris ayant reçu la transplantation, le développement de la pathologie. Ces résultats soulignent l'importance du microbiote intestinal dans l'établissement de la pathologie et suggèrent que restaurer l'équilibre de ce microbiote serait une potentielle stratégie thérapeutique pour soigner la DA.

Dans l'optique de restaurer l'équilibre du microbiote intestinal de patients souffrant de DA, *Kwon et al*(85) se sont intéressés aux propriétés des probiotiques, des bactéries vivantes ajoutées à certains produits alimentaires pour leurs effets bénéfiques sur la santé. En effet, les probiotiques permettent de conserver la diversité bactérienne intestinale et de limiter la colonisation par des microorganismes pathogènes. Ainsi, cette équipe de recherche a administré, à des souris atteintes de DA, l'une de ces bactéries probiotiques, la souche *Lactobacillus sakei* WIKIM30. A l'issue de la phase de traitement, une atténuation significative des symptômes de la DA a été observée, avec notamment une réduction de la réponse immunitaire Th2. D'autres travaux ont également démontré la capacité des probiotiques à atténuer la sévérité de la DA, par l'administration d'une ou de plusieurs souches bactériennes(86). Ces études ont également mis en évidence une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires IL-4, IL-5 et IL-13(87).

Pour mieux comprendre le lien entre le microbiote intestinal et le développement de la DA *Kwon et al* ont analysé par séquençage la composition exacte du microbiote intestinal des

souris atteintes de DA sévère à partir d'échantillons de fécès . Ils ont observé une diminution de la diversité microbienne chez les souris atteintes de DA par rapport à des souris saines, associée à une augmentation du taux des bactéries de genre *Ralstonia* ou *Arthromitus*. De précédentes études ont montré que ces deux genres bactériens étaient associés à la différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Th17 (pour le genre *Ralstonia*)(88) et à une réponse Th2 dans les allergies alimentaires (pour le genre *Arthromitus*)(89). L'abondance de ces bactéries dans le microbiote intestinal serait donc corrélée à une réponse inflammatoire. A l'issue du traitement par *L.sakei* WIKIM30, le taux de *Ralstonia* et *Arthromitus* est diminué et la diversité bactérienne est restaurée. Ces travaux ont donc permis de souligner la capacité de ce lactobacille à restaurer l'équilibre de la flore intestinale, contribuant ainsi à l'atténuation des symptômes de la DA.

a) *L'implication des cellules dendritiques tolérogènes*

Les mécanismes permettant l'atténuation des symptômes de la DA ont été étudiés par ces mêmes équipes de recherche et l'implication de cellules dendritiques (CD) tolérogènes a été mise en évidence (voir Fig 25). En effet, lorsque des CD de souris atteintes de DA sont traités par des probiotiques, une augmentation des marqueurs spécifiques des CD tolérogènes est observée. Les CD tolérogènes sont en effet caractérisées par l'expression de certains marqueurs tels que PD-L1, ICOS, iDO, et par la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF- $\beta$ .

De plus, in vitro, la co-culture de ces CD tolérogènes induites par les probiotiques avec des lymphocytes T CD4+ entraîne leur différenciation en lymphocytes T régulateurs (Treg). Ainsi, c'est par l'induction de Treg dans les ganglions mésentériques bordant les intestins que les CD tolérogènes participent à la résolution de l'inflammation et au rétablissement de l'homéostasie cutanée(90).

Les Treg induits quittent les ganglions mésentériques grâce à l'expression membranaire de CCR4 et CCR8, les récepteurs des chimiokines CCL1 et CCL22, respectivement. L'expression de ces chimiokines est augmentée au niveau des sites d'inflammation cutanée ce qui entraîne la migration des Treg jusqu'au lésions de DA. En effet, chez les souris atteintes de DA et traitées par les différentes bactéries probiotiques, une augmentation du nombre de Treg est observée dans les ganglions mésentériques et aux sites d'inflammation cutanée. Ils bloquent l'action des lymphocytes Th2 par la sécrétion d'IL-10 et permettent ainsi la résolution de cette inflammation(87).

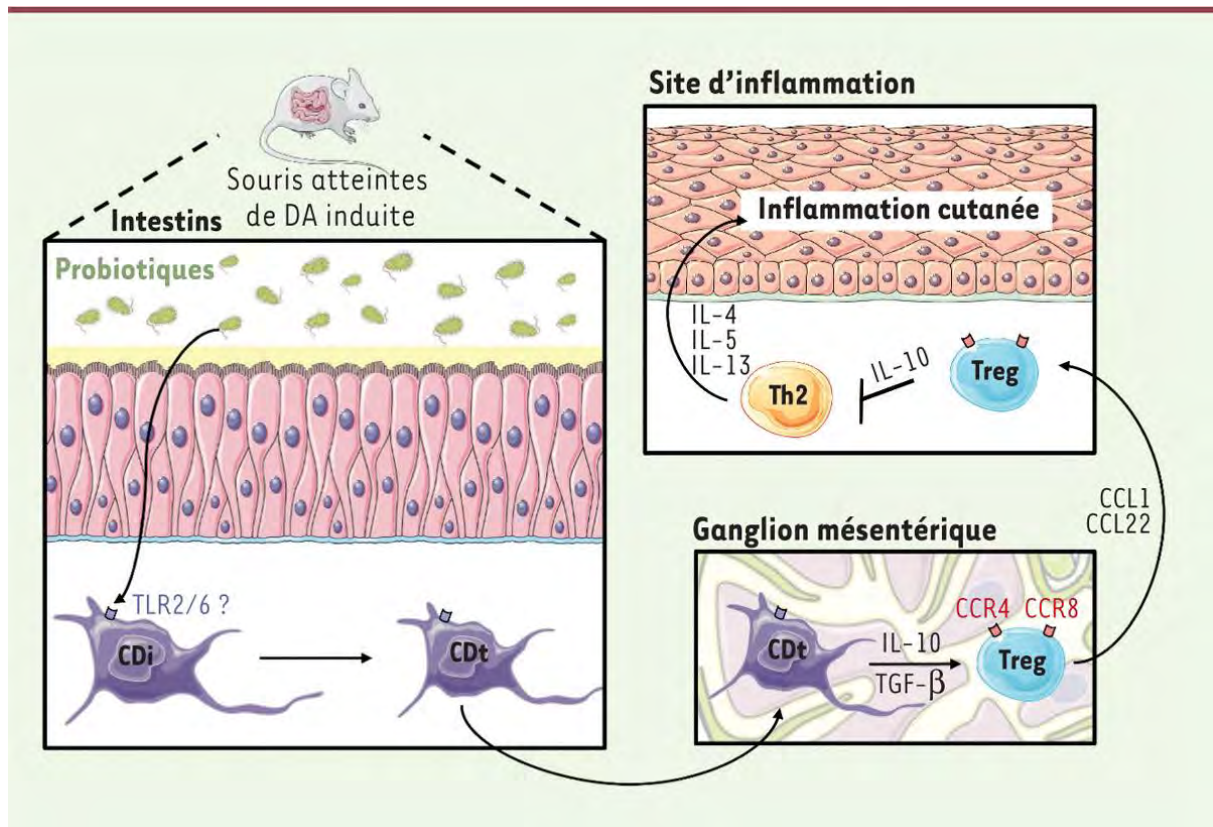


Figure 12 : Résolution de l'inflammation cutanée par les cellules dendritiques tolérogènes dans la dermatite atopique(91)

Sur ce schéma, (Fig 25) on peut voir que les probiotiques administrés aux souris atteintes de dermatite atopique (DA) sont reconnus grâce aux récepteurs Toll-like receptors (TLR) des cellules dendritiques (CD). Ils induisent la différenciation, dans les intestins, de CD immatures (CDi) en CD tolérogènes (CDt) qui migrent jusqu'aux ganglions mésentériques. Elles activent la différenciation des lymphocytes T CD4+ en T régulateurs (Treg) par la production d'IL-10 (interleukine 10) et de TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ). Les T-reg migrent jusqu'au site d'inflammation grâce à l'expression de CCR4 (C-C motif chemokine receptor 4) et CCR8, les récepteurs des chimiokines CCL1 (C-C motif ligand 1) et CCL22, respectivement. Ils inhibent alors l'activité des lymphocytes TH2 (T helper 2) par la sécrétion d'IL-10, permettant ainsi la résolution de l'inflammation cutanée à l'origine des symptômes de la DA.

Les mécanismes d'activation des CD tolérogènes par les probiotiques sont encore à l'étude, mais l'implication des récepteurs Toll-like receptors (TLR) est probable. La stimulation de certains de ces récepteurs de l'immunité innée à la surface des CD immatures serait à l'origine de leur différenciation en CD tolérogènes. *L.sakei* WIKIM30 entraîne la production d'IL-10 par les CD tolérogènes et un résultat similaire est obtenu avec des protéines bactériennes connues pour stimuler les TLR2 et TLR6. (92) De plus, *Ren et al* ont mis en évidence, par l'utilisation d'anticorps bloquants, le fait que l'induction des Treg par les probiotiques était

dépendantes des TLR2 et TLR6. Cependant, chaque bactérie probiotique semble avoir un profil de signalisation TLR unique et spécifique. Ainsi, choisir les souches bactériennes selon les TLR qu'elles activent, et par conséquent les voies de différenciation qu'elles induisent, est une stratégie prometteuse pour sélectionner les probiotiques en fonction des mécanismes immunitaires de la pathologie traitée.

L'utilisation de probiotiques pour soigner la DA est une stratégie de traitement prometteuse. Des études complémentaires avec d'autres modèles animaux de DA seront cependant nécessaires pour confirmer les résultats obtenus puisque les modèles de souris utilisés constituent surtout des modèles d'eczéma allergique de contact. Le développement de modèles animaux de DA plus proches de la physiopathologie humaine (comme certains modèles canins) devrait donc permettre de mieux évaluer le rôle bénéfique des probiotiques, et de caractériser l'évolution de la dysbiose intestinale en fonction des probiotiques administrés. Ainsi, la mise en évidence des rôles directs et indirects des probiotiques dans le traitement de la DA, via la régulation de la dysbiose intestinale et l'activation de CD tolérogènes, confirmera leur potentiel comme thérapies innovantes.

## G. Place des probiotiques dans la prise en charge de la dermatite atopique

### 1. Définition

Les probiotiques sont définis comme « des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Ce sont essentiellement des bactéries Gram positifs telles que les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ainsi que la levure *Saccharomyces Boulardii*.

Un probiotique doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Les effets bénéfiques sont souches dépendantes.
- Les souches probiotiques n'ont pas de caractère pathogène et ne produisent pas de métabolites toxiques pour leur hôte.

- Les microorganismes sont capables de vivre dans le tube digestif, et donc de résister aux différents stress (acide gastrique, acide biliaire, enzymes). Ils ont également la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales.
- Ils ont un effet positif sur la santé humaine qui doit être prouvé.
- Ils doivent démontrer une certaine stabilité et viabilité face aux différentes étapes de production, de conservation (au frais ou à température ambiante) et d'administration(93).

#### a) *Effets indésirables*

Les probiotiques sont généralement bien tolérés. Néanmoins, ils peuvent potentiellement provoquer 4 types d'effets secondaires :

- Des infections locales ou systémiques (bactériémie ou endocardite chez des patients avec des facteurs prédisposants).
- Des activités métaboliques néfastes donnant des troubles digestifs.
- Le transfert de gènes entre micro-organismes notamment dans la recherche contre l'antibiorésistance.
- Une immunostimulation excessive.

De plus, les probiotiques sont contre-indiquées chez les personnes immunodéprimées (VIH, greffes, corticothérapie au long cours...) et les personnes ayant mis un cathéter veineux central(94).

## 2. Probiotique et dermatite atopique

#### a) *Prévention primaire par voie orale*

Comme vu précédemment, la composition de la flore intestinale est différente est différente chez les personnes atteintes de dermatite atopique. L'utilisation des probiotiques comme rééquilibrant intestinal pourrait rétablir cette flore et induire une normobiose améliorant certains symptômes et signes de l'eczéma atopique.

Le rôle des probiotiques dans la prévention primaire consiste à réduire le développement éventuel d'une dermatite atopique et aussi d'en diminuer la gravité. L'utilisation repose sur



l'administration de probiotiques chez la femme enceinte et chez le nourrisson. En effet, une administration uniquement post-natale ne permet pas d'obtenir les résultats attendus.

Actuellement, les données sont basées sur un effet immunomodulateur des probiotiques. Par stimulation des lymphocytes T-reg, des cytokines IL-10 et le TGF- $\beta$  sont produites. De plus, les probiotiques activent également les lymphocytes Th1 et inhibent les réponses de type Th2, particulièrement prédominantes dans la DA.

(1) *Lactobacillus Rhamnosus*

Pour le moment la souche *Lactobacillus Rhamnosus* GG (LGG) s'est avérée efficace dans la prévention de la dermatite atopique à long terme. En effet *Kalliomäki et al.* ont démontré que l'utilisation de LGG per os chez la femme enceinte et en post natal chez le nouveau-né conduit à une diminution de la DA. Les résultats montrent une fréquence de survenue réduite de moitié à deux ans dans le groupe ayant reçu le probiotique comparé au placebo (23% vs 46% pour le placebo)(95).

(2) *Bifidobactérium longum* BB536 et *Bifidobacterium breve* M-16V

Deux autres souches : *Bifidobactérium longum* BB536 et *Bifidobacterium breve* M-16V se sont avérées efficaces sur la gestion des maladies allergiques après une administration per os à 1 mois avant la naissance et 6 mois après chez le nouveau-né. L'étude a conclu à une incidence plus faible de la DA lors de l'administration de probiotiques(96).

(3) *Lactobacillus rhamnosus* LPR, *Bifidobacterium longum* BL999 et de *Lactobacillus paracassei* ST11

L'administration de *Lactobacillus rhamnosus* LPR, *Bifidobacterium longum* BL999 et de *Lactobacillus paracassei* ST11, 2 mois avant et après l'accouchement a montré une baisse des épisodes de DA chez les nourrissons des mères supplémentées par rapport au groupe placebo. Les études ont conclu d'un rôle protecteur des probiotiques s'ils étaient administrés avant et après la naissance. Néanmoins, aucune recommandation ferme n'est confirmée à ce jour. Des études complémentaires doivent être effectuées(97)(98).

### III. La dermatite atopique

#### A. Définitions

##### 1. Atopie

Terrain prédisposant à une réactivité immunologique anormale, médiée par des IgE, vis-à-vis d'antigènes environnementaux (les allergènes).

##### 2. Dermatite atopique ou eczéma atopique

La DA est une dermatose inflammatoire chronique comportant un trouble de la barrière cutanée, une inflammation cutanée chronique de type Th2 et des troubles de l'immunité innée et adaptative. Elle associe une altération de la fonction barrière de la peau, favorisant la pénétration cutanée de molécules de l'environnement (protéines d'acariens, de pollens, xénobiotiques, polluants...)(99).

Elle se développe préférentiellement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister voir apparaître parfois chez l'adolescent et l'adulte.

La dermatite atopique est une pathologie multifactorielle associant des facteurs génétiques, immunologiques, environnementaux et microbiologiques.

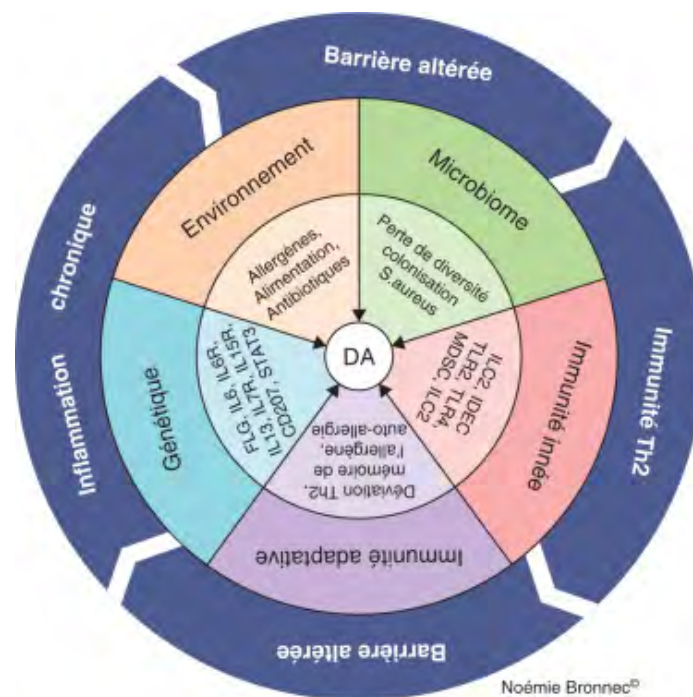


Figure 13: Représentation des différents facteurs intervenant dans la physiopathologie de la Dermatite atopique(52)

## B. Diagnostic

Le diagnostic de la DA repose essentiellement sur l'examen clinique et l'anamnèse du patient et de sa famille. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Des critères diagnostiques ont été suggérés en 1979 par Hanifin et Rajka. Ceux-ci ont été revus, simplifiés et validés en 1994, au plan international et transethnique au cours de la United Kingdom Working Party.

Le critère obligatoire correspond à une dermatose prurigineuse ou au parent rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte. Celui-ci doit être associé à trois ou plus des critères suivants :

- Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion et/ou des joues chez l'enfant de moins de 10 ans
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de quatre ans)
- Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année
- Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de quatre ans
- Début des signes cutanés avant l'âge de deux ans

### **Critère obligatoire**

**Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte.**

**Associé à trois ou plus des critères suivants**

1. Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans.
2. Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).
3. Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année
4. Eczéma des grands plis visible ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.
5. Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement).

*Figure 14 : Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après l'United Kingdom Working Party(100).*

Le diagnostic de cette pathologie est donc clinique. Les manifestations apparaissent essentiellement lors des phases de poussées. Ces phases associent des lésions prurigineuses (démangeaisons) et érythématosquameuses à une sécheresse cutanée permanente.

Les lésions érythématosquameuses sont des lésions qui associent rougeurs (érythèmes) et perte de la partie morte de la peau (squames). Des épaissements de la peau (lichénifications) peuvent apparaître suite à un prurit chronique.

Chez les patients atteints de DA, une dysbiose existe, s'aggravant lors des poussées. Elle associe un appauvrissement de la diversité bactérienne et une colonisation prédominante à staphylocoques, dont *Staphylococcus aureus*, au détriment des streptocoques, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. La diversité bactérienne se restaure après un traitement efficace de la DA, combinant les émoullients et les dermocorticoïdes.

### C. Examens complémentaires

On distingue plusieurs types d'examens complémentaires de référence comme l'exploration non allergique du taux d'éosinophiles qui semble significativement plus élevé chez le nourrisson développant ultérieurement une maladie atopique mais qui reste insuffisant pour en faire un diagnostic. Par ailleurs, chez le jeune enfant un examen physique complet est impératif pour ne pas porter par excès un diagnostic de DA devant toute autre dermatose.

Le diagnostic différentiel inclut la gale, le psoriasis et exceptionnellement une dermatose causée par un déficit immunitaire. Dans ce cas, des examens complémentaires immunologiques seront nécessaires. Un autre diagnostic différentiel à connaître est le syndrome de NETHERTON qui est une maladie génétique associant une érythrodermie ichtyosiforme congénitale à des manifestations atopiques. Chez l'enfant plus grand, les diagnostics différentiels sont principalement orientés avec l'eczéma de contact et le psoriasis.

### D. Epidémiologie

La prévalence (nombre de patients atteints dans la population générale) a triplé en 30 ans dans les pays industrialisés. C'est la dermatose la plus fréquente chez les enfants.

Elle touche environ 11% des sujets entre 0 à 18 ans(101). Sa prévalence est variable selon les zones géographiques : elle est plus élevée dans les grandes villes et dans les pays industrialisés que dans les zones rurales, ce qui s'expliquerait par un environnement et un style de vie différent (moins de biodiversité et plus de pollution dans les zones urbaines par exemple). Elle commence généralement tôt dans la vie avec une première poussée avant l'âge de 6 mois dans 50% des cas et avant l'âge de deux ans dans plus de 90% des cas(102).

La dermatite atopique touche toutes les populations ; une étude récente rapporte que 17% des peaux noires et 15% des peaux hispaniques seraient atteintes par cette affection.

La prévalence s'accroît aussi avec l'environnement, les modifications du mode de vie, l'augmentation de l'hygiène dans nos sociétés (maladie plus fréquente dans les pays industrialisés). C'est donc un problème émergent de santé publique.

Il existe également une prédisposition génétique, en effet la prévalence augmente avec les antécédents familiaux(103,104).

Bien qu'elle soit souvent perçue comme une maladie infantile, la dermatite atopique peut persister jusqu'à l'âge adulte. Par ailleurs, des DA de type tardifs (à 40 ans et plus) et très tardive (à 60 ans et plus) sont de plus en plus souvent diagnostiquées.

## E. L'évaluation de la gravité de la dermatite atopique

### 1. Les scores de gravité

Plusieurs scores cliniques évaluent la gravité de la DA. Ces scores ont l'avantage de permettre la comparaison d'une consultation à l'autre.

#### a) *Le SCORAD*

Le Scorad (Scoring of Atopic Dermatitis) est l'un des plus utilisés dans le cadre des travaux d'investigation clinique. Il prend en compte l'intensité des signes cliniques, l'extension de la dermatose et la sévérité de signes fonctionnels : prurit et perte du sommeil. Le SCORAD est un score qui permet au médecin d'évaluer la sévérité de l'eczéma du patient, améliorant ainsi la prise en charge et le traitement.

Le Scorad peut être utilisé en pratique clinique à chaque consultation dans la prise en charge des DA sévères. Il chiffre l'état cutané du patient à un moment donné, permet de définir un objectif de traitement précis, et offre une comparaison possible d'une consultation à l'autre, en restant reproductible d'un médecin à l'autre.

Le SCORAD se calcul ainsi :  $A/5 + 7B/2 + C$ . La valeur A correspond à la surface lésionnelle de 0 à 100%. La valeur B correspond à la sévérité de la maladie et la valeur C correspond à la somme de deux évaluations, le prurit et l'insomnie cotés chacun sur une échelle de 0 à 10(105). Selon le résultat obtenu, on classe la DA en 3 grades de sévérité :

- SCORAD inférieur à 15 : DA bénigne
- SCORAD entre 15-40 : DA modérée
- SCORAD supérieur à 40 : DA sévère

Toutefois, le Scrad, comme les autres scores, est une évaluation d'un état clinique à un moment donné, et ne prend pas en compte la sévérité globale de la maladie, ni le profil évolutif du patient.

<b>SCORAD</b>	<b>Gravité</b>	<b>Interprétation</b>	<b>Traitements</b>
<b>&lt; 15</b>	<b>Mineure</b>	Sècheresse cutanée mineure, eczéma peu étendu et peu inflammatoire, prurit mineur, peu ou pas de troubles du sommeil : qualité de vie peu perturbée	Émoullients, Conseils
<b>Entre 15-40</b>	<b>Modérée</b>	Sècheresse cutanée modérée, eczéma modérément étendu et inflammatoire, prurit modéré à sévère, trouble modéré du sommeil : qualité de vie altérée	Dermocorticoïdes, éventuellement antihistaminiques, Bilan allergologique si utilisation de plus de 30gr/mois de DC
<b>&gt; 40</b>	<b>Grave</b>	Sècheresse cutanée sévère, eczéma étendu et/ou très inflammatoire, prurit et trouble du sommeil important	Évaluation de l'observance thérapeutique, Bilan allergologique.

Figure 15: Gravité de la maladie déterminée par le score clinique SCORAD(105)

b) *Le PO-SCORAD*

Le PO-SCORAD (Patient Oriented SCORAD) est un outil d'auto-évaluation et d'autonomie du patient. Il permet un suivi de la maladie entre les consultations et offre la possibilité de transmettre des photos, des commentaires à ses professionnels de santé(106).

Il permet au patient de mieux comprendre sa maladie, de mieux connaître les principaux symptômes et de mieux communiquer avec son médecin. Le patient peut s'évaluer et ainsi

visualiser l'effet de son traitement sur sa maladie mais également développer ses compétences d'auto-soins.

Il permet de mesurer l'intensité et l'étendu des symptômes et également le ressenti du patient.

Le score est un reflet de l'évolutivité de l'eczéma sur les 3 derniers jours.

Ce score est réalisé en évaluant successivement :

- L'étendue de l'eczéma
- L'intensité de la sécheresse sur la peau atteinte par l'eczéma : chaque symptôme doit être coté de 0 à 3 selon sa gravité.
- L'importance des perturbations causées par l'eczéma (démangeaisons, sommeil)

Voici l'interface de l'application :

- **Évaluation de l'étendue des lésions :**

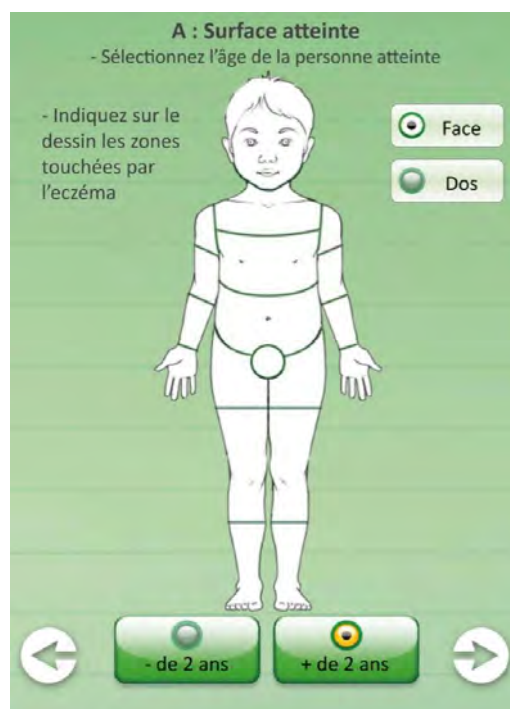


Figure 16 : Évaluation de l'étendue des lésions



○ **Les six paramètres :**

• **La xérose**

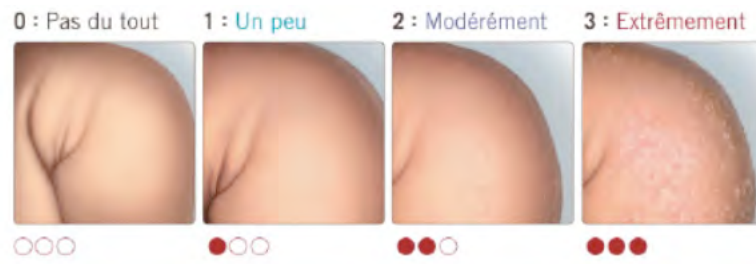


Figure 17: Évaluation de la xérose

• **L'érythème**



Figure 18: Évaluation de l'érythème

• **L'œdème**



Figure 19: Évaluation de l'œdème

• **Le suintement (Croûtes / vésicules)**





Figure 20: Évaluation du suintement

- Les excoriations



Figure 21: Évaluation des excoriations

- La lichénification



Figure 22: Évaluation de la lichénification

- Les signes subjectifs évalués par les parents

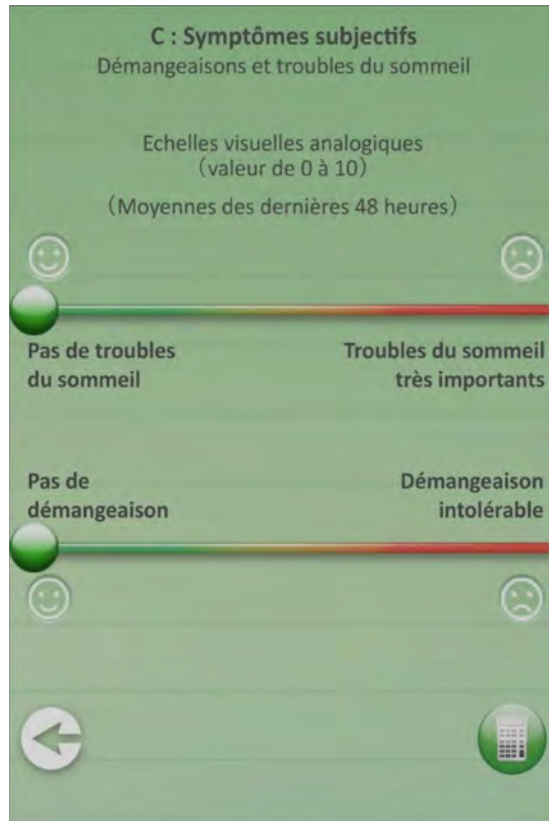


Figure 23 : Symptômes subjectifs

En fonction de chacun des paramètres, le résultat obtenu permettra de suivre l'évolution des lésions. Une courbe évolutive peut également être éditée.

Tout comme le SCORAD, le PO-SCORAD existe sous forme de deux supports : un support papier ou un support numérique téléchargeable sur ordinateurs ou smartphones.

## F. Etiologies et facteurs déclenchants

### 1. Des facteurs génétiques

Les facteurs génétiques interviennent dans les manifestations allergiques atopiques, en particulier dans la DA.

Environ 50 à 70% des patients atteints de DA ont un parent au premier degré atteint d'une DA, d'un asthme ou d'une rhinite allergique. Le fait d'avoir un parent du premier degré atopique multiplie le risque par deux de DA chez l'enfant. Si les deux parents sont atteints le risque est multiplié par trois. Le mode de transmission de l'atopie est inconnu. Elle est probablement polygénique.

#### a) *Théorie outside in*

La principale fonction de la peau est de lutter contre les agents physico-chimiques externes et les micro-organismes. Le stratum corneum est l'acteur principal de cette fonction barrière. La FLG (filaggrine) et les protéines des jonctions serrées sont les composants les plus étudiés de la barrière cutanée. La FLG contribue au maintien du pH et de l'humidité ainsi qu'à la protection de la peau contre les agents pathogènes ; les jonctions serrées, elles, contrôlent la perméabilité sélective de l'épiderme.

Deux théories prennent en compte l'altération de la fonction barrière mais s'opposent pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la DA : la théorie « outside in » et la théorie « inside out »(107).

L'hypothèse outside in est basée sur un défaut primaire de barrière cutanée entraînant une perte d'eau trans-épidermique, d'où la xérose et une plus grande pénétration des allergènes et des irritants et peut être un risque accru de colonisation infectieuse. L'altération de la barrière cutanée est suffisante pour déclencher à elle-seule l'expression de la maladie. Elle amorcerait alors la réaction inflammatoire qui, en retour, accentuerait la dégradation de la fonction barrière de la peau(108).

#### b) *Théorie inside out*

Cette hypothèse affirme, au contraire de la précédente, que le principal dysfonctionnement dans la physiopathologie de la DA est immunitaire. Certains auteurs soutiennent que ce sont les anomalies des réponses immunologiques contre les allergènes et les agents irritants qui

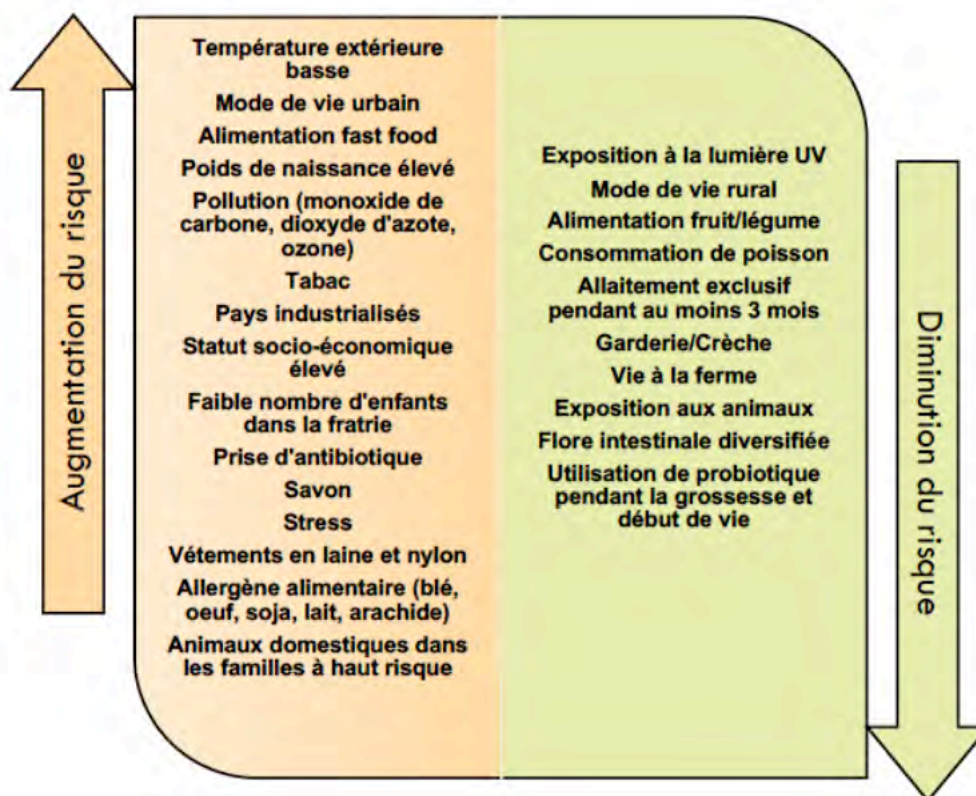
sous-tendent la progression de la maladie. Elles induiraient une inflammation cutanée qui serait secondairement responsable d'une altération de la fonction barrière de la peau. Par conséquent, dans ce modèle, les anomalies de l'épiderme sont consécutives aux anomalies immunologiques.

En fin de compte, il est encore impossible de déterminer précisément l'origine physiopathologique de la DA (immunitaire ou épithéliale), car les deux processus peuvent être imbriqués dans le développement de la maladie et leur importance dans la maladie pourrait expliquer certaines hétérogénéités cliniques observées dans la DA.

## 2. Facteurs environnementaux

### a) *Théorie de l'hygiène*

La théorie hygiéniste est apparue selon laquelle les anomalies de la barrière cutanée peuvent être aggravées par certaines habitudes. En effet, l'hygiène trop fréquente de la peau et des muqueuses entraîne une fragilisation de l'épiderme, qui favorise la pénétration des atopènes. De plus, l'aseptisation excessive des pays développés serait responsable d'un manque de stimuli infectieux naturels au début de l'existence, en relation avec le déséquilibre lymphocytaire Th1/Th2.(109)



### 3. Facteurs immunologiques

Les mécanismes physiopathologiques de la DA impliquent 3 partenaires :

- L'Ag appelé allergène
- Les cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans et cellules dendritiques)
- Lymphocytes T (LT)

La DA est considérée actuellement comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes environnementaux.

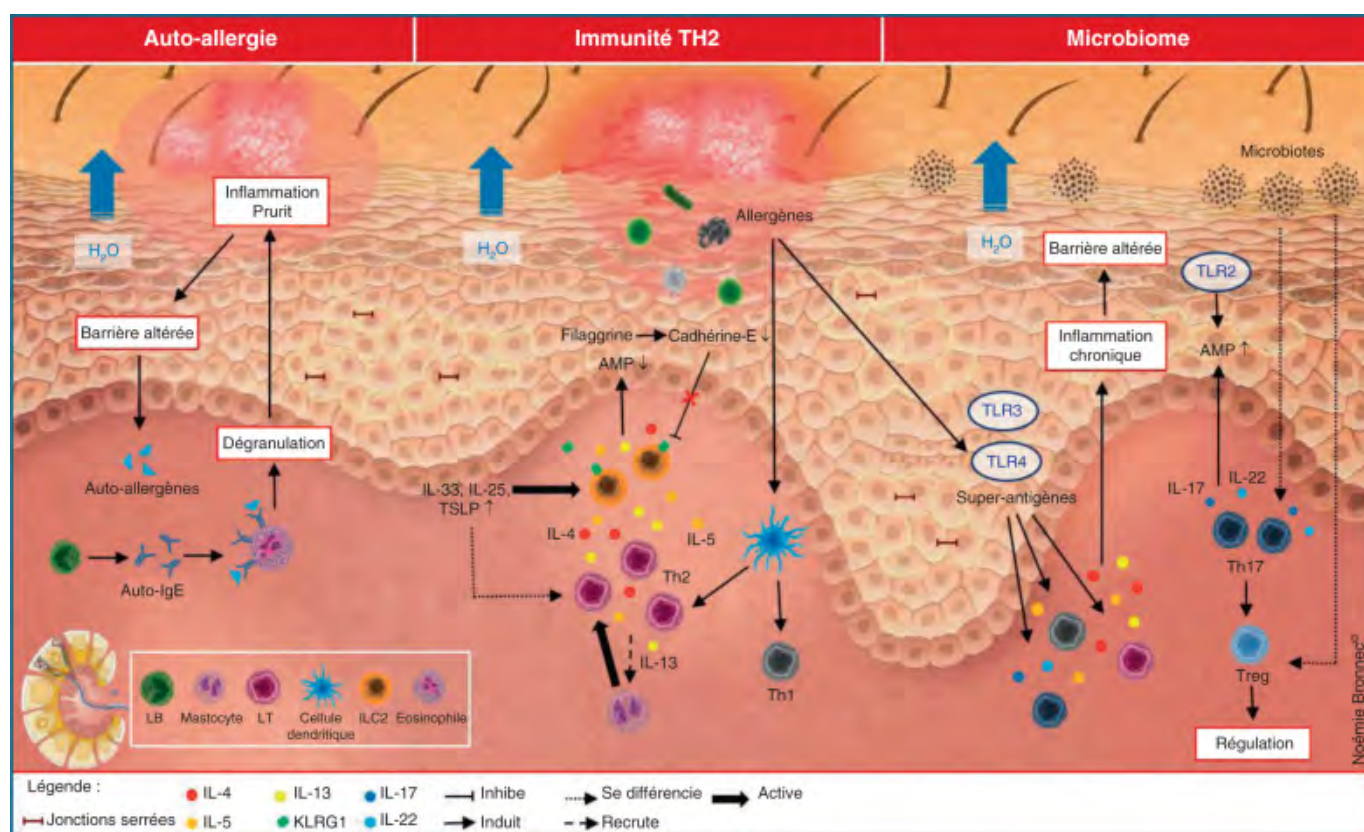


Figure 25 : Interactions immunologiques avec le microbiote, les allergènes et stimulus exogènes dans la dermatite atopique

AMP : peptide antimicrobien ; IL : interleukine ; TLR : toll-like receptor ; TSLP : lymphopoïétine thymique stromale.

Sur ce schéma, on peut voir que le système immunitaire inné sert de première ligne de défense contre l'invasion par des agents pathogènes et agit de manière rapide et non spécifique. Ce système inné utilise les PRR, qui, dans la peau sont exprimés principalement sur les kératinocytes, les CD (cellules dendritiques) et les mastocytes. Les kératinocytes sont primordiaux dans la réponse immunitaire innée en raison de leur positionnement en première ligne. Ils sont des cellules sentinelles, et leur réponse immunitaire innée a des effets en aval sur la fonction barrière, le microbiome cutané et l'immunité adaptative.

Les toll-like receptors (TLR) sont caractéristiques de la famille des PRR. Ces protéines transmembranaires reconnaissent un large éventail de peptides antimicrobiens ou de peptides endogènes libérés en réponse à une agression cutanée. Le TLR2 a été particulièrement bien étudié car il reconnaît plusieurs produits de la paroi cellulaire de *Staphylococcus aureus* auxquels les patients atteints de DA sont très sensibles.(111)La diminution d'expression de TLR2 a été démontrée dans les kératinocytes et monocytes circulants de patients atopiques(112). La voie de signalisation TLR2 augmente la production de peptides antimicrobiens comme les  $\beta$ -défensines humaines et les cathélicidines qui limitent la croissance bactérienne et modifient le microbiome cutané(113). Cette voie TLR2 insuit non seulement la transcription des gènes qui aident à éliminer l'agent pathogène, mais est également cruciale pour la maintenance des jonctions serrées et donc de l'intégrité de la barrière épidermique. La stimulation des TLR peut également induire la production kératinocytaire de lymphopoïétine stromale (TSLP), une cytokine importante dans l'amorçage de la réponse immunitaire adaptative(114).

## G. La réaction inflammatoire de la DA

La réaction inflammatoire de la DA se compose en 2 phases :

### 1. La phase de sensibilisation

Cette phase a lieu principalement lors de la petite enfance par pénétration des allergènes au niveau cutané et muqueux (respiratoire, digestif). Cette pénétration est favorisée par les anomalies de la barrière épidermique qui caractérisent les patients atopiques : xérose, détérioration du film hydrolipidique, anomalies de cohésion cellulaire. Quelle que soit la voie de pénétration, les Ag sont pris en charge par les cellules de Langherans (CL) épidermiques et par les cellules dendritiques dermiques (CD) présentatrices d'Ag. La particularité des CD des patients atopiques est l'existence de récepteurs pour les IgE qui facilite la prise en charge des allergènes. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules d'IgE amenant à l'internalisation des Ag et l'activation des cellules présentatrices d'Ag aboutissant à leur migration. Ces CD vont donc migrer dans les ganglions lymphatiques drainants et être présentées aux lymphocytes T qui vont entrer en phase d'expansion clonale. Ces cellules T effecteurs vont migrer ensuite dans les tissus muqueux et le derme.

Cette phase de sensibilisation ne peut exister que chez les sujets génétiquement prédisposés. Elle est cliniquement muette et aboutit à la formation de lymphocytes T spécifiques effecteurs pro-inflammatoires présents dans la peau.

## 2. Phase de déclenchement des lésions

Cette phase survient chaque fois que le sujet est exposé à l'allergène auquel il est sensibilisé. Immédiatement après le contact avec l'allergène, l'allergène va activer les cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques qui vont produire des cytokines de type T helper Th2 et Th22 capables d'activer d'autres types cellulaires dont les kératinocytes et les cellules endothéliales. Cela aboutit à la production de cytokines pro-inflammatoire telles IL-3, IL-4, IL-5 ; IL-22 ; IL-31 et des chimiokines produites par les kératinocytes. IL-4 correspond au facteur principal de communication isotypique IgG vers IgE entraînant une hyperIgE caractéristique de l'état atopique. IL-5 est responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. Toutes ces cytokines assurent le recrutement des leucocytes des capillaires vers le derme et l'épiderme où les kératinocytes subissent l'apoptose. Dès 48h après le contact, les cellules T de type CD4+, TH1 infiltrent la peau et produisent les cytokines TH1 comme IFN- $\gamma$  et IL-2.

## H. DA intrinsèque vs DA extrinsèque

### 1. Dermatite extrinsèque ou allergique

C'est la forme la mieux connue d'un point de vue physiopathologique et clinique.

Elle est caractérisée par une élévation du taux sanguin d'IgE et des IgE spécifiques. Cette forme est fréquemment accompagnée d'autres manifestations atopiques telles que l'asthme et la rhino-conjonctivite. Cela correspond à une immunisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement comme les pneumallergènes (acariens, poils d'animaux, pollen) et éventuellement les trophallergènes ou allergènes alimentaires (arachide, lait, œuf...).

### 2. Dermatite intrinsèque non allergique dite atopiforme

Forme moins bien connue sur le plan physiopathologique. Elle correspond à une DA sans aucun terrain atopique. Les patients ne présentent pas d'asthme, de rhinite et/ou conjonctivite associés à l'eczéma.

Il est important d'identifier ces deux formes immunologiques distinctes car si une immunothérapie spécifique arrive sur le marché, elle ne pourra pas fonctionner dans le traitement de la DA intrinsèque.

## I. Déficit en filaggrine

Le facteur génétique le mieux connu expliquant le trouble de la barrière est une mutation de la filaggrine, protéine constitutive de la barrière cutanée et jouant un rôle dans le processus d'hydratation et de maintien du pH cutané.

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme qui maintient la qualité de la fonction barrière de l'épiderme en empêchant la pénétration d'agents extérieurs et maintient un niveau d'hydratation cutanée optimal.



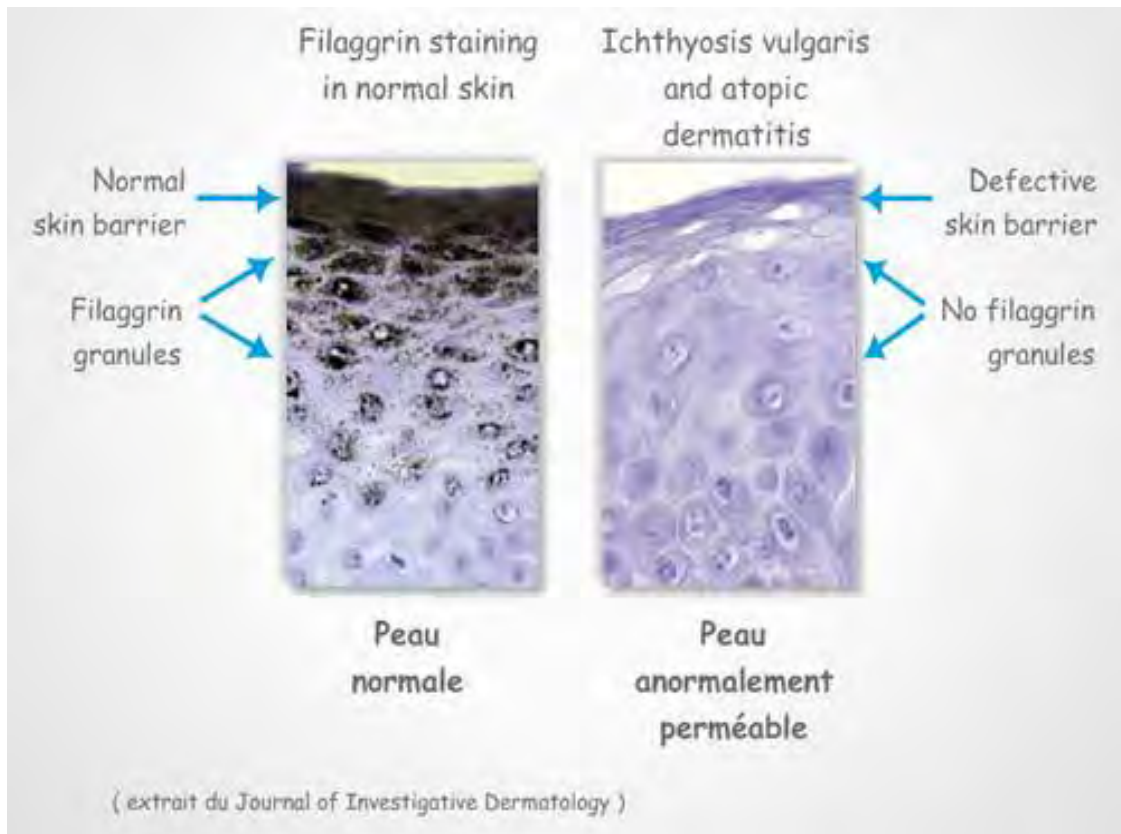


Figure 26 : Comparaison filaggrine peau normale et peau anormalement perméable(115)

## Métabolisme de la filaggrine

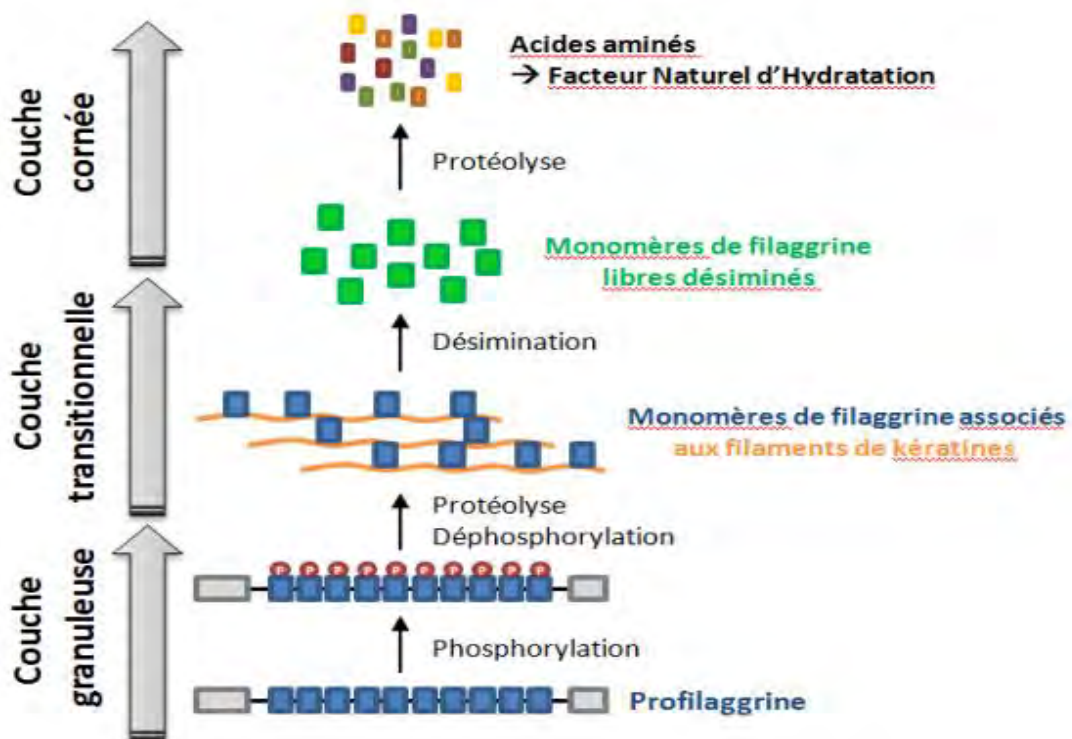


Figure 27 : Le métabolisme de la filaggrine(116)

Sur ce schéma (Fig 11), la filaggrine est synthétisée sous la forme d'un précurseur de grande taille, la profillaggrine qui va être phosphorylé et stocké dans le cytoplasme des kératinocytes granuleux sous la forme de granules de kératohyaline. Ce précurseur de haut poids moléculaire est composé de 10 à 12 sous-unités de filaggrine répétées en tandem. Lors du processus de cornification, la profillaggrine est déphosphorylée puis protéolysée en sous-unités monomériques de filaggrine. Celles-ci s'associent aux filaments intermédiaires de kératines permettant la formation de la matrice fibreuse intra-cornéocytaire. Au sein des assises cellulaires profondes de la couche cornée, ces sous-unités subissent une modification post-traductionnelle appelée désamination (ou encore citrullination) : les résidus arginyl sont transformés en résidus citrulline par un (ou des) changement global de charge. La filaggrine désaminée, alors acide, perd son affinité pour les filaments intermédiaires de kératines avant d'être complètement dégradée, générant les acides aminés qui constituent le FNH (Facteur Naturel d'Hydratation).

Les mutations de gène FLG se sont révélées un facteur majeur de prédisposition pour la dermatite atopique avec une maladie atopique plus persistante et plus sévère, une incidence d'infection à virus herpétique augmentée et une sensibilisation allergique plus grande que les patients sans mutation FLG.

Une mutation homozygote inactivatrice du gène de la filaggrine entraîne une absence complète de filaggrine dans la peau et est à l'origine de l'ichtyose vulgaire qui touche un enfant sur 250 à la naissance dont 50% sont atteints de DA. Par ailleurs, des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine touchent 10% de la population et augmentent le risque de survenue d'une DA d'un facteur de trois.

Cette mutation du gène FLG est responsable d'une perméabilité cutanée augmentée conduisant à une perte accrue d'eau et à la pénétration d'agents extérieurs néfastes mais aussi d'une inflammation et une expression protéique réduite par les kératinocytes. Les mutations du FLG les plus répandues sont R501X et 2282del4 présents chez 48% des Européens. La mutation FLG est retrouvée chez 40% des enfants atopiques et seulement chez 10% de la population générale (117).

Cependant, un patient associé à un déficit en FLG n'est pas obligatoirement lié à une DA, de même certains patients atopiques ne présentent pas de mutation de la filaggrine : ceci montre que la mutation FLG n'est pas spécifique de la maladie et qu'il existe d'autres facteurs prédisposant pour déclencher la maladie.

De plus, la peau lésionnelle des enfants atopiques contient une diminution significative de l'expression de la claudine-1 qui est une protéine des jonctions serrées engendrant un effet permissif sur l'entrée d'irritants, d'allergènes ou de pathogènes dans l'épiderme(118).

## J. Déficit en lipides constituant le ciment intercellulaire

Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme contiennent des kératinosomes. Ce sont des organites ovalaires d'aspect lamellaire entourés d'une membrane. Ces kératinosomes sont également appelés granules lamellaires. Les granules lamellaires contiennent un mélange de lipides (cholestérol, céramides, acide gras libres) qui seront déversés par exocytose dans les espaces intercellulaires. Au niveau de la couche cornée, ils forment un ciment entre les cornéocytes constituant ainsi une barrière étanche.

Dans la dermatite atopique, il y a une altération qualitative et quantitative de la synthèse des lipides au niveau des granules lamellaires, de même on peut avoir une anomalie de l'exocytose.

Cette diminution lipidique entraîne une diminution de la qualité du ciment intercellulaire ce qui provoque une perte de cohésion intercellulaire au niveau de la couche cornée. Ainsi l'augmentation de la perméabilité de la peau entraîne une xérose par amplification de la perte d'eau et accroît la possibilité de passage des atopènes(119).

## K. Conséquences des défaillances de la barrière cutanée

Dans le cas de la DA, la barrière cutanée n'exerce plus correctement son rôle de barrière et ne joue plus son rôle d'interface entre l'organisme et le milieu extérieur.

### 1. Perte d'eau

La perte d'eau transépidermique est mesurée à l'aide de la méthode pertes insensibles en eau (TransEpidermal Water Loss, TEWL). C'est une mesure non invasive in vivo de la perte d'eau à travers le SC (stratum corneum) par évaporation d'eau. C'est en fait une mesure de la fonction barrière de la peau(120). Cela consiste à poser des petits capteurs sur la peau et de mesurer la quantité d'eau qui s'évapore. La TEWL est augmentée chez les patients atteints de la DA à

la fois sur les sites lésionnels ou non. Une corrélation a été démontrée entre le niveau des pertes insensibles à la naissance et à 2 mois et la survenue de DA. Si un enfant a une TEWL élevée avec une barrière cutanée altérée cela accentuera le risque d'avoir un phénotype atopique(121).



Figure 28 : Appareil de mesure de la perte d'eau transépidermique(120).

## 2. Pénétration d'allergènes au sein de l'organisme

Un défaut de la barrière cutanée peut faciliter l'entrée des allergènes de l'environnement et l'amorçage immunitaire.

La peau atopique est sèche (xérose), a perdu son film hydrolipidique naturel protecteur et a subi une anomalie structurale causée par un défaut de cohésion intercellulaire : tous ces éléments favorisent la pénétration d'allergènes environnementaux ou pneumallergènes de hauts poids moléculaires à travers la barrière cutanée altérée.

Néanmoins, la pénétration des allergènes n'est pas limitée au tissu cutané mais peut concerner d'autres interfaces telles que les muqueuses digestives via les allergènes alimentaires ou encore les muqueuses respiratoires via les aéroallergènes.

Cette pénétration d'éléments étrangers au sein de l'épiderme sera à l'origine d'un message d'alerte au système immunitaire avec exacerbation des mécanismes immunologiques engendrant une réaction inflammatoire, une sensibilisation et un déclenchement de poussées allergiques. De même, des facteurs irritants chimiques externes sont susceptibles d'induire une réaction inflammatoire cutanée plus rapidement que chez un sujet sain.

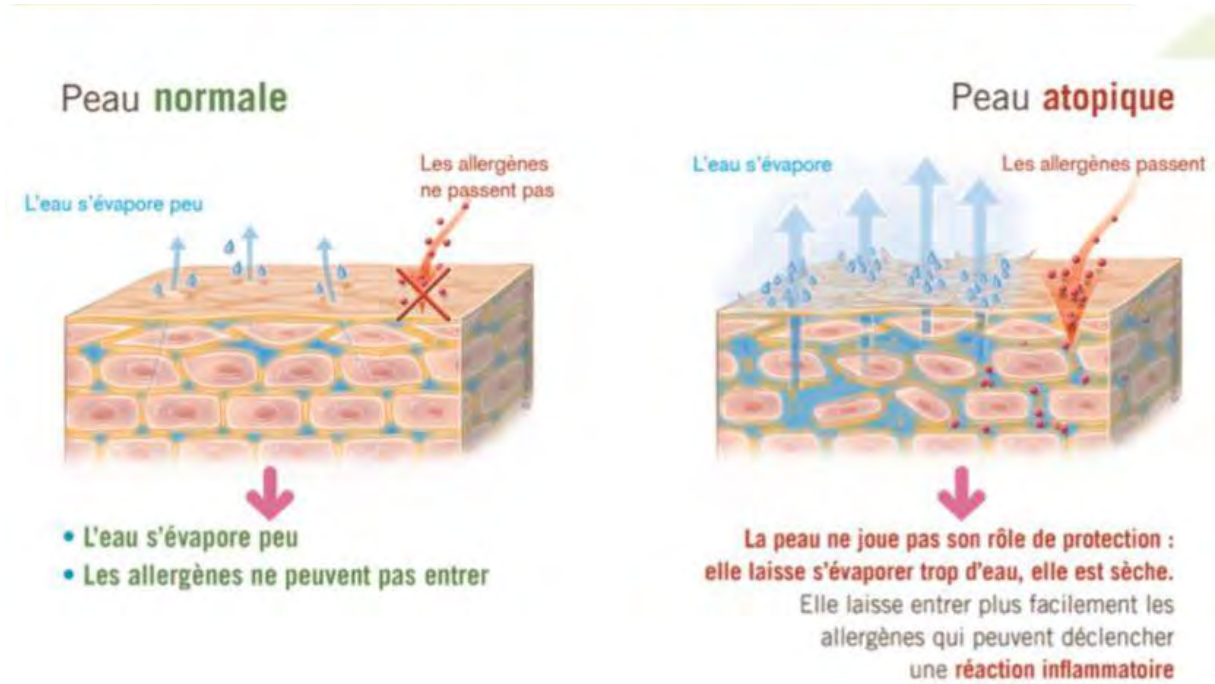


Figure 29 : Altération de la peau dans la dermatite atopique(122).

## L. Immunité adaptative et DA

L'immunité adaptative est la seconde ligne de défense de l'organisme. Elle fait intervenir les lymphocytes B et T qui jouent un rôle central dans cette immunité. Les lymphocytes B produisent des anticorps ; ils sont responsables de la réponse humorale. Les lymphocytes T sont responsables de la réponse cellulaire. Ils sont de deux types : les lymphocytes T auxiliaires (ou helper Th) et les lymphocytes T cytotoxiques.

Les cytokines vont servir de médiateurs entre ces différents lymphocytes et permettre la coordination de la réponse immunitaire qui est spécifique de l'agent infectieux ; on parle de coopération cellulaire.

Il existe deux voies possibles de réponse adaptative :

-la voie à médiation humorale qui implique l'activation des lymphocytes B et l'action des leucocytes type mastocytes ou éosinophiles.

-la voie à médiation cellulaire qui stimule préférentiellement les lymphocytes T cytotoxiques et les macrophages.

Il existe deux types de lymphocytes T CD4, les lymphocytes Th1 qui vont produire des cytokines stimulant la voie à médiation cellulaire tandis que les lymphocytes Th2 produisent les cytokines impliquées dans la voie à médiation humorale.



Dans la DA, on observe une anomalie de l'immunité innée et adaptative avec un profil de réponse de type Th2 à la phase aiguë et de type Th1 à la phase chronique(123).

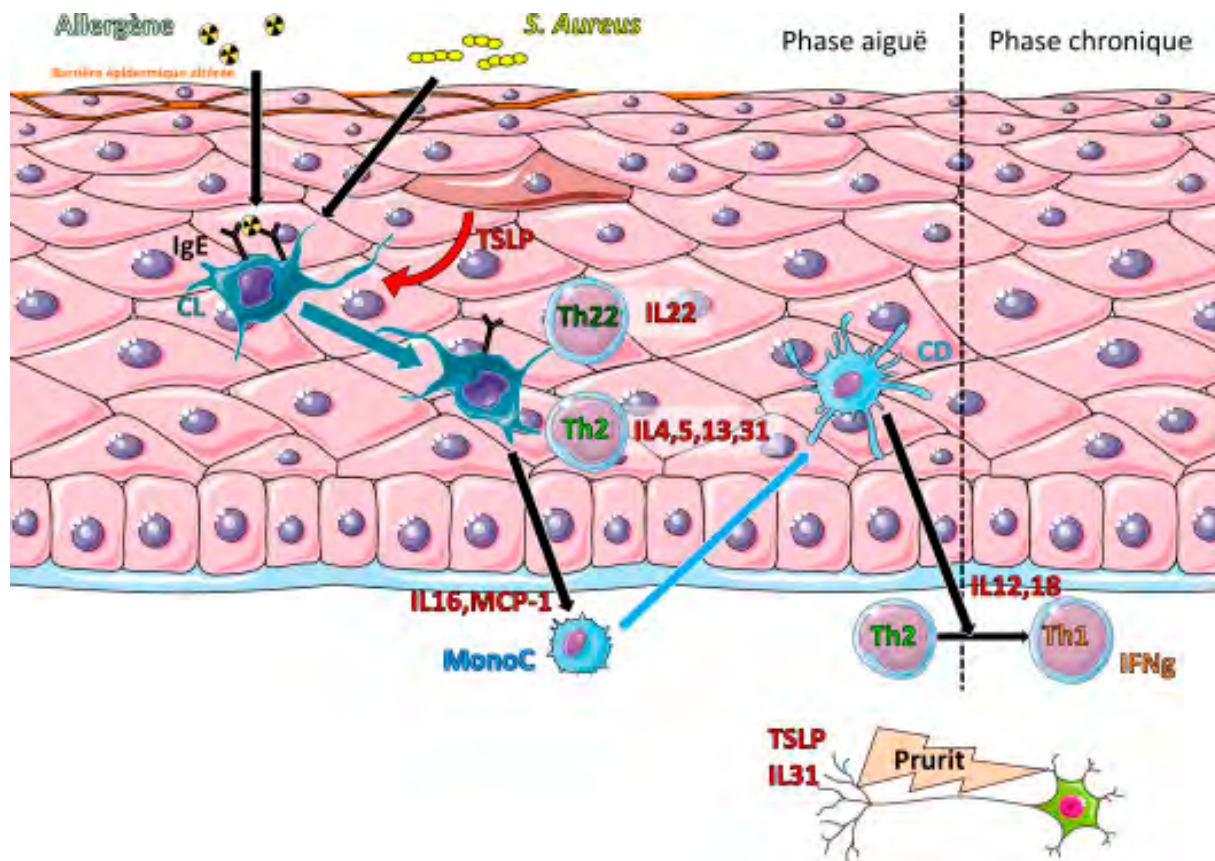


Figure 30 : Mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique

Sur ce schéma (Fig 14), l'altération de la barrière cutanée favorise la sensibilisation aux allergènes médiée par les IgE et la colonisation à *Staphylococcus aureus*. A la phase aiguë, les cellules de Langerhans (CL) activées polarisent l'activation lymphocytaire T vers un profil Th2 (interleukines 4, 5, 13, 31) et Th22 (IL22). A la phase chronique, les monocytes recrutés dans le derme se différencient en cellules dendritiques (CD) qui polarisent l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th1 (IFNγ). L'IL31 et la thymic stromal lymphopoietin (TSLP) induisent un prurit au cours de la DA en stimulant les neurones sensitifs.

## M. Auto-immunité

Des auto-anticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales sont retrouvés dans le sérum de 25% des adultes atteints de DA.

Le taux d'auto-anticorps semble corrélé à la sévérité de la maladie(124). Ainsi la DA pourrait être une maladie à la fois allergique et auto-immune. Toutefois le rôle exact de cette auto-

réactivité au cours de la DA reste à explorer car elle pourrait aussi être un simple épiphénomène(125).

## N. Les échelles de qualité de vie

La qualité de vie (QDV) dépend de l'adaptation du patient à sa maladie. Son appréciation à l'intérêt d'intégrer dans l'évaluation de la maladie une vision qualitative provenant du patient lui-même. La QDV n'est pas systématiquement corrélée à la sévérité clinique. Il existe des échelles de QDV spécifiques à la DA pour le nourrisson et l'enfant mais aussi pour son entourage(126).

### 1. Mesure de la qualité de vie : CDLQI et IDQoL

L'indice de qualité de vie (CDLQI ou Children's Dermatology Life Quality Index) est l'instrument le plus utilisé pour mesurer l'impact des maladies de la peau sur la qualité de vie chez les enfants. Cet indice a été publié pour la première fois en 1995 et validé pour être utilisé chez les enfants âgés de 4 à 16 ans, disponible en texte ou en dessin animé. Il comprend 10 questions sur l'impact de la maladie de peau sur la vie de l'enfant au cours de la semaine précédente. Plusieurs thèmes sont abordés comme les symptômes, l'embarras, les relations sociales, les vêtements, le jeu, le sport, l'école, la timidité, le sommeil et l'impact du traitement. Le score maximal possible est de 30 caractérisant un impact maximal sur la qualité de vie du sujet avec des réponses quantifiées de 0 à 3 points par item.

Notons qu'un score similaire nommé l'indice de qualité de vie des dermatites chez les nourrissons (IDQoL ou The Infant's Dermatitis Quality of Life Index) est destiné pour les jeunes enfants de moins de 4 ans(127).

Ces scores montrent de manière significative l'impact de la maladie sur la qualité de vie des enfants atopiques et des parents. Il faut noter d'ailleurs que l'altération de la qualité de vie n'est pas toujours corrélée à la gravité de la maladie évaluée par ces scores.

## O. Évolution et complications

L'évolution de la dermatite atopique est très variable d'un individu à l'autre. Certains ne vont faire que de rares poussées d'eczéma peu étendues et n'auront plus d'eczéma dès l'âge d'un ou deux ans, alors que d'autres vont être gênés par de fréquentes poussées d'eczéma qui pourront se poursuivre dans l'enfance, l'adolescence, voire à l'âge adulte. Des observations menées sur des patients consultant à l'hôpital, pour un eczéma à la fois grave et persistant, indiquent qu'entre 35 et 60% des eczémats atopiques persistent jusqu'au début de l'âge adulte.

On a ainsi défini plusieurs profils évolutifs en fonction des âges de début et de fin, mais ces profils concernent essentiellement les eczémats persistants. En réalité, pour connaître l'évolution de l'ensemble des cas d'eczéma, il faudrait suivre jusqu'à l'âge adulte la totalité des enfants chez qui le diagnostic de dermatite atopique a été porté dans la petite enfance. Si on compare les chiffres de prévalence de l'eczéma dans la petite enfance et à l'adolescence, on peut penser qu'environ 90% des eczémats infantiles disparaissent après quelques années. On considère donc seulement 10% des enfants comme étant atopiques.

### 1. L'évolution de l'atopie ou la marche atopique

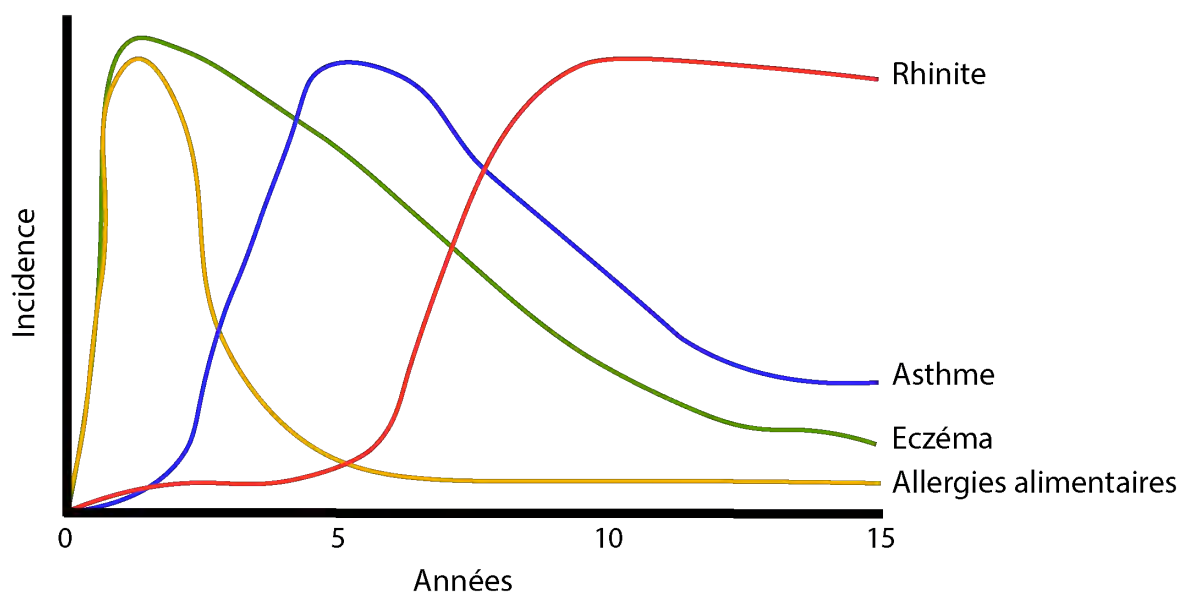


Figure 31 : La marche atopique(128)



Chronologiquement, l'eczéma atopique est la première manifestation physique de l'atopie chez un individu. La maladie se déclare habituellement au cours des trois premiers mois de la vie. La dermatite atopique est une maladie complexe, qui possède des liens étroits avec deux autres affections, l'asthme allergique et la rhino-conjonctivite allergique. Le facteur commun entre ces trois maladies, que l'on appelle le terrain atopique, est une prédisposition à produire des anticorps de classe IgE dirigés contre des antigènes présents dans l'environnement quotidien. Ainsi, un enfant présentant une dermatite atopique a plus de risques qu'un autre enfant de présenter ultérieurement un asthme et une rhino-conjonctivite allergiques.

Le terme de marche atopique désigne le fait que le plus souvent, la maladie atopique suit une évolution assez stéréotypée : la première manifestation est l'eczéma, qui débute au cours du premier semestre de vie, la seconde est l'asthme, qui débute entre 2 et 4 ans, la troisième est la rhino-conjonctivite. Une telle évolution ne concerne qu'une minorité d'enfants(129).

#### a) *Les facteurs de risque de la marche atopique*

Les facteurs de risque pouvant entraîner l'apparition de signes respiratoires sont les suivants :

- des antécédents familiaux (père et mère) d'asthme ou de rhinite allergique
- la précocité de l'eczéma
- la gravité de l'eczéma (SCORAD élevé)
- L'existence de signes biologiques d'atopie, révélés par les tests intradermiques positifs et/ou des IgE spécifiques élevées vis-à-vis des principaux atopènes (allergènes de l'atopie, respiratoire et alimentaires)
- le tabagisme maternel joue aussi un rôle, en favorisant l'hyperréactivité bronchique qui constitue avec l'inflammation, le mécanisme de l'asthme

## 2. Les complications de l'eczéma atopique

La dermatite atopique peut entraîner des complications infectieuses, elles sont peu fréquentes mais doivent être connues.

a) *La surinfection bactérienne*

Les lésions de grattage de l'eczéma atopique peuvent provoquer une surinfection bactérienne, le plus souvent causée par le staphylocoque doré. Si des suintements jaunes apparaissent et si les croûtes deviennent jaunâtres, il est conseillé de consulter un médecin car un traitement antibiotique doit être rapidement prescrit.



Figure 32 : Surinfection par le staphylocoque doré

b) *L'érythrodermie*

Dans de rares cas, l'érythrodermie (ou eczéma généralisé) peut être une complication de l'eczéma atopique. C'est un syndrome rare consistant en une rougeur de la peau confluente, très étendue (plus de 90% de la surface corporelle), s'accompagnant d'une desquamation et d'évolution prolongée. Elle peut s'accompagner d'un prurit important ainsi que d'un œdème. Les muqueuses (bouche, conjonctive oculaire,) peuvent également être atteintes. C'est une urgence dermatologique imposant une hospitalisation en milieu spécialisé.

c) *Le molluscum contagiosum*

Autre complication, le molluscum contagiosum, ce virus provoque une éruption de petites verrues cutanées rondes, rosées ou de même couleur que la peau. Elles ont une taille comprise entre un grain de riz et une lentille, rarement plus. Il suffit d'une petite plaie, une égratignure de la peau pour que le virus contamine l'organisme. C'est pour cette raison que les enfants souffrant d'un eczéma atopique (des enfants qui se grattent souvent) sont plus fréquemment touchés. Il faut entre deux semaines et six mois pour voir apparaître les

premières lésions, les premiers boutons. Le grattage entraîne la dissémination de l'infection et augmente également le risque de surinfection bactérienne.

#### d) *Le virus de l'herpès*

Enfin, le virus de l'herpès peut compliquer les lésions de la dermatite atopique. L'apparition d'une fièvre, d'une modification rapide de l'aspect des lésions (apparition de petites bulles) et d'une altération de l'état général doit évoquer une surinfection herpétique. Il est urgent de consulter un médecin afin de mettre en œuvre un traitement antiviral.

Il faut donc éviter la chronicité et l'évolution vers une forme grave de l'eczéma. Pour cela, dès les premiers symptômes, il faut traiter correctement et suffisamment les enfants.

### P. Manifestations cliniques

L'intensité des symptômes est très variable d'un individu à l'autre et varie en fonction de l'âge du patient et du moment de l'examen (poussée ou accalmie). L'eczéma atopique débute le plus souvent au cours des trois premiers mois de la vie.

Cliniquement, il s'agit d'une dermatose qui évolue par poussées et comporte toujours un fort prurit. En dehors des poussées la peau est très sèche, légèrement inflammatoire et prurigineuse. Pendant les poussées, des plaques d'eczéma apparaissent sur les zones convexes chez le nourrisson puis dans les plis dès l'âge d'un ou deux ans.

Cette localisation dans les plis correspond aux zones humides du microbiote.

Les plaques d'eczéma sont érythémateuses parfois œdémateuses suintantes, parfois sèches lichénifiées, avec toujours des lésions de grattage. On parle ainsi de peau saine atopique et de peau lésionnelle, les deux étant altérées à divers degrés.

Les plaques rouges, les suintements et l'œdème sont des symptômes liés à l'inflammation. Ils entraînent le prurit et les démangeaisons qui à leur tour génèrent les lésions de grattage et la lichénification. Les excoriations (lésions de grattage) représentent un risque de surinfection. C'est alors qu'on tombe dans le cercle vicieux suivant : inflammation, démangeaisons, grattage, surinfection.

Les différents symptômes peuvent survenir en même temps selon les zones du corps. Un prurit féroce peut empêcher l'enfant de dormir ce qui peut avoir un fort retentissement sur la qualité de vie de l'enfant mais aussi des parents.

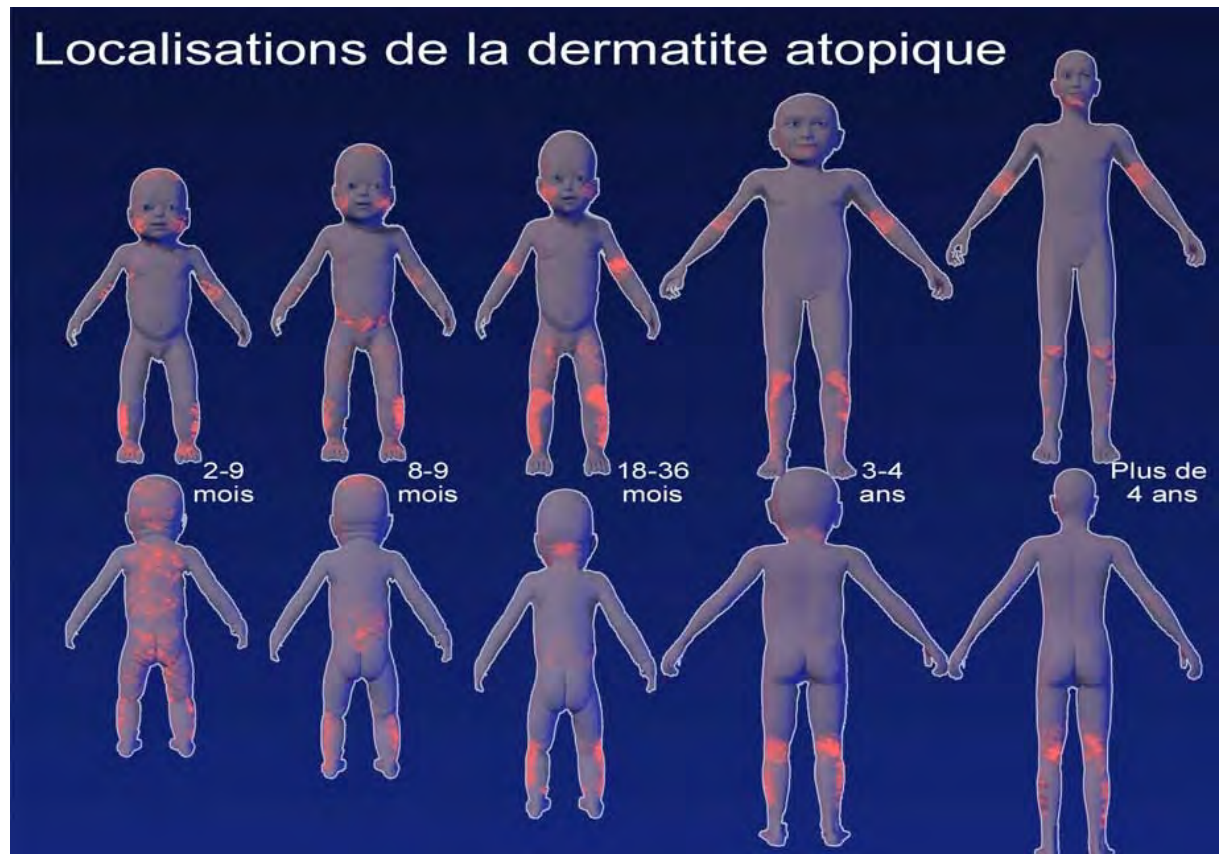


Figure 33 : Localisation de la dermatite atopique en fonction de l'âge(130)

Avant 1 an, l'eczéma atopique touche les zones rebondies (joues, front), les bras et l'abdomen du nourrisson. L'eczéma atopique du nourrisson évolue aussi par poussées, le plus souvent au moment des poussées dentaires et des infections rhinopharyngées.



Figure 34 : Dermatite atopique chez un nourrisson(131)

Après un an, les plaques d'eczéma vont quitter les parties rebondies du corps pour se localiser au niveau des plis (coudes, jambes) ou derrière les oreilles, cette dernière localisation étant tout à fait caractéristique de la dermatite atopique.

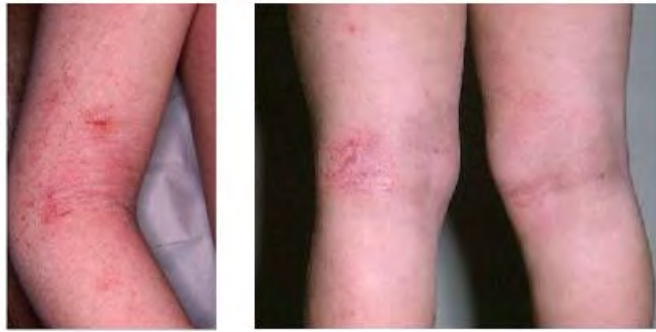


Figure 35 : Dermatite atopique chez un enfant de plus de deux ans

Vers 3-4 ans l'eczéma affectera préférentiellement les plis, mais aussi les mains et le visage autour de la bouche et au niveau des paupières. La sécheresse de la peau reste constante.

Vers 5-6 ans, les grandes poussées d'eczéma auront disparu, mais l'enfant gardera le plus souvent une peau très sèche.

Chez l'adulte, si la dermatite persiste, le visage, le cou et les mains sont les plus atteints.

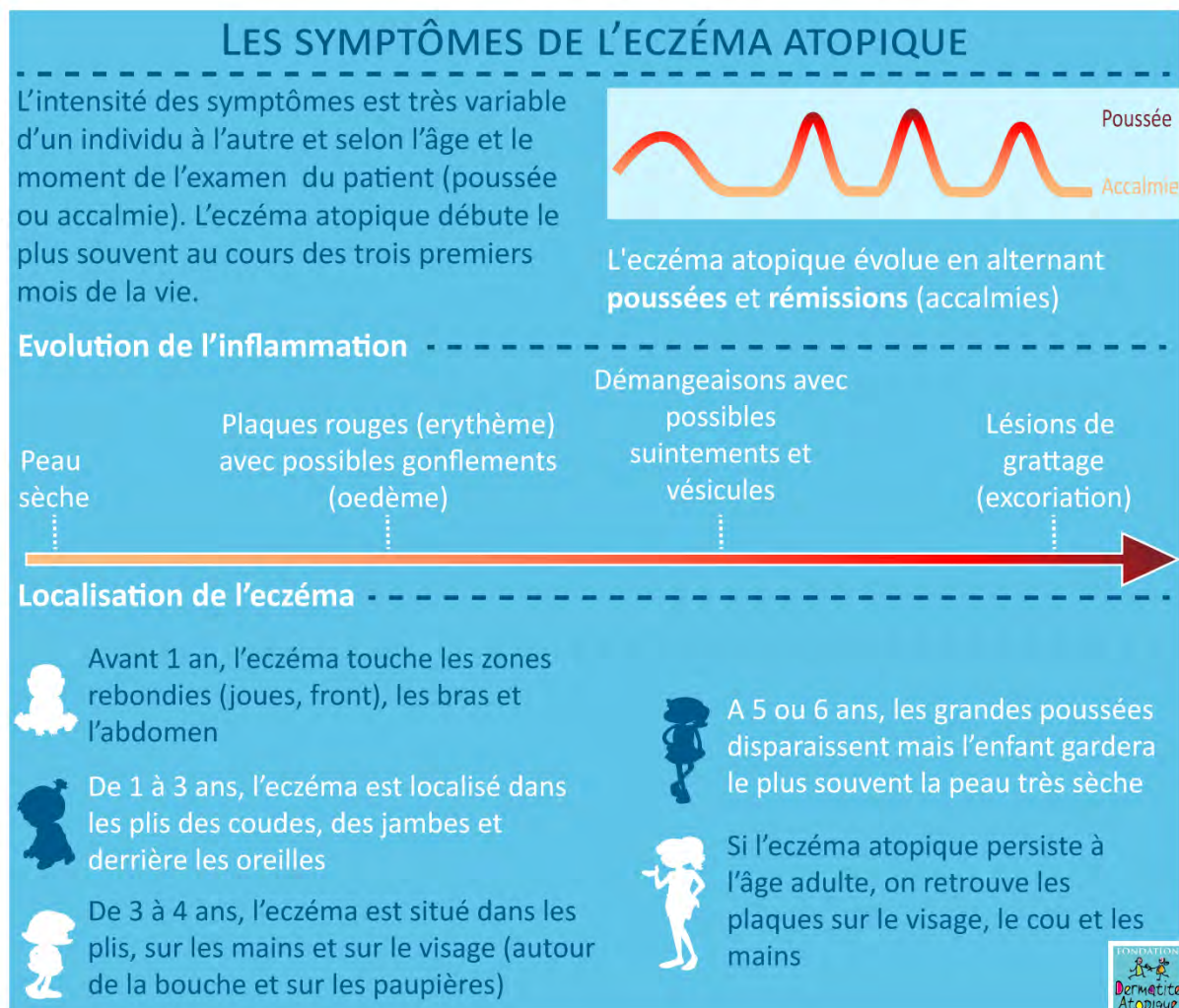


Figure 36 : Les symptômes de l'eczéma atopique(122)

La DA touche aussi les peaux foncées avec un certain nombre de signes cliniques identiques à ceux retrouvés dans la DA de la peau blanche comme l'épaississement de la peau, le suintement, les excoriations et la sécheresse cutanée, cependant, deux signes sont distincts. Tout d'abord, l'érythème est très mal distingué sur une peau foncée contrairement à une peau claire où la rougeur est intense. D'autre part, la lichénification de la peau sur la peau foncée existe sous la forme d'une hyperpigmentation qui donne à cet épaississement un aspect plus foncé que la peau alentour. Occasionnellement, il est possible de voir des lichénifications faites de petites papules isolées les unes des autres.

#### Q. Impact psychologique de l'eczéma

Toute maladie qui dure dans le temps a forcément un impact psychologique sur le patient, mais aussi sur son entourage. D'autant plus que la maladie touche majoritairement les jeunes enfants ce qui inquiète les parents

Le traitement est astreignant et quotidien, les parents peuvent ne pas être d'accord entre eux sur les modalités du traitement, la peur de revoir apparaître les plaques. En plus du regard désagréable de l'entourage, l'enfant qui souffre au quotidien de ses plaques d'eczéma est souvent plus nerveux et dort moins bien. Ces troubles du sommeil expliquent les retards de croissance qui peuvent être observés. Si l'eczéma est déjà un enfer à supporter dans l'intensité du grattage, le pire est l'impact du regard des autres.

#### R. Prise en charge dermatologique

La dermatite atopique est une pathologie cutanée chronique avec une altération de la barrière cutanée et une réponse immunitaire anormale. Les recommandations européennes dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant et de l'adulte préconisent des règles d'hygiène de base avec notamment l'utilisation quotidienne d'émollient en préventif.

Un traitement précoce des premiers signes de DA permet une diminution des risques d'évolution vers une pathologie chronique sévère. La poussée d'eczéma nécessite une prise en charge rapide, appliquer une crème à base de cortisone pour diminuer l'inflammation. Les corticoïdes, appliqués uniquement sur les zones inflammatoires, vont rapidement calmer



l'inflammation. Un traitement bien suivi dès le départ permettra au patient de percevoir très rapidement une amélioration de sa qualité de vie. Pendant la période d'accalmie, l'application d'émollients est indispensable pour reconstruire la peau et diminuer la sécheresse. La sécheresse cutanée (xérose) est quasi constante et souvent associée à des démangeaisons.

## 1. Nettoyage de la peau

Une éviction des substances irritantes, telles que les savons, les détergents contenant du sodium sulfate par exemple, est préconisée sur une peau atopique car ils altèrent encore plus la barrière cutanée, laissant les allergènes pénétrer et entraînant une poussée de la DA.

Cependant, il est important de nettoyer la peau chez les sujets atteints de DA afin d'éliminer sa colonisation bactérienne.

La toilette se fait avec des produits sans savon de type gel ou pain dermatologique. Utiliser les nettoyants sans parfum et sans conservateur à risques ou allergisant (comme les parabens, ou huiles essentielles). Ces produits respectent le film hydrolipidique ce qui permet de ne pas accentuer la sécheresse de la peau et de nettoyer en douceur.

La température de l'eau ne doit jamais dépasser 34 degrés, une température plus élevée peut augmenter la sécheresse cutanée et réactiver l'inflammation. La douche ne doit pas durer plus de 5 minutes. Si l'on reste plus longtemps sous l'eau, le calcaire dessèche la peau et le chlore irrite la peau. Le bain ne doit pas durer plus de 15 minutes, on peut ajouter un émollient liquide dans le bain pour neutraliser la dureté de l'eau.

Il est conseillé de vous laver les cheveux deux fois par semaine avec un shampoing dermatologique adapté à un usage fréquent, le soir pour éliminer les pollens et autres éléments allergisants avant la nuit.

La toilette du visage se fait directement avec les mains (préalablement lavées), le coton irrite la peau, utiliser un produit nettoyant adapté et enlever l'excédent avec un mouchoir en papier ou en rinçant. Le séchage de la peau s'effectue avec une serviette en coton en tamponnant, il ne faut pas laisser l'eau s'évaporer naturellement car cela dessèche la peau. Ne pas frotter pour ne pas réactiver l'inflammation.



Figure 37 : Conseils d'hygiène de base pour les patients atteints de dermatite atopique(132)

## 2. Émollients

L'hydratation quotidienne de la peau avec un émollient est indispensable, appliquer un émollient une fois par jour, c'est réduire et espacer les poussées. Il est important de continuer l'application de son émollient même quand l'état cutané est satisfaisant.

Les émollients renforcent le rôle de barrière de l'épiderme en apportant des lipides exogènes. Une hydratation quotidienne permet de diminuer les poussées en fréquence et en intensité. Cependant l'adhésion du patient au protocole de soins, c'est-à-dire l'application d'émollient, est nécessaire et indispensable. Pour cela, il convient de choisir l'émollient de manière adaptée, à base hydrophile ou lipophile et la fréquence d'application : 1 à 2 fois par jour. Les ingrédients de l'émollient sont essentiels afin, d'une part, de ne pas majorer l'irritation de la peau, d'autre part, de pallier ses déficiences et enfin de ne pas induire d'allergie immédiate ou retardée. L'application de l'émollient est conseillée dans les suites immédiates du bain après séchage doux par tapotement. Une étude a montré que l'application d'émollient quotidiennement au moins 5 jours par semaine dès la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois chez



les nouveau-nés à risque de développer une atopie permet de diminuer de 50% le risque relatif de DA. Sur le long terme l'application 2 fois par semaine au moins d'un émollient chez un sujet atopique prévient le risque de rechute. Les quantités à appliquer sont importantes avec au moins 100g par semaine chez les jeunes enfants et 500g par semaine chez l'adulte, entraînant un coût financier certain. Les émollients sont mal tolérés lorsqu'ils sont appliqués sur les lésions de DA, par contre leur association à une cure de dermocorticoïdes local permet de diminuer la dose de dermocorticoïdes chez l'enfant comme chez l'adulte.

Les patients associant l'application d'un émollient dans les suites d'un traitement par dermocorticoïdes ont un temps de rémission sans poussées plus long (180jours vs 30 jours sans l'application d'émollient). Chez les enfants aussi l'association d'un émollient quotidien et d'huile de bain avec le traitement dermocorticoïde permet une amélioration significative de la xérose, ainsi que du prurit, mais surtout une rémission des lésions, de la xérose et du prurit plus long.

### 3. Les astuces anti-grattage

Le grattage est la conséquence des démangeaisons provoquées par l'inflammation de la peau sèche. Le grattage est parfois inconscient, il est important de déterminer quand et pourquoi on se gratte. Pour prévenir et calmer les démangeaisons toujours avoir une crème à portée de main, utiliser de l'eau thermale, effectuer des pulvérisations prolongées à plusieurs reprises, appliquer des compresses imprégnées pendant quinze minutes, après utilisation de l'eau thermale, penser à hydrater la peau avec un émollient. Couper les ongles courts afin d'éviter de s'écorcher. Détourner de l'envie de se gratter, s'occuper les mains : jouer avec une balle anti-stress, faire des travaux manuels, lire un livre, faire du sport.

Pour la nuit, appliquer un émollient avant le coucher, avoir un spray d'eau thermale et une crème hydratante à portée de main, ne pas trop se couvrir, privilégier des draps en coton, aérer la chambre (18 degrés au maximum), mettre des gants en coton ou en soie ou des moufles(133).

## S. Prise en charge anti-bactérienne dans la dermatite atopique

### 1. Traitement de la surinfection bactérienne des lésions de DA

Les surinfections cutanées, principalement dues à *Staphylococcus aureus*, sont les seules situations imposant un traitement antibactérien au cours de la DA. Il s'agit alors de tableaux cliniques symptomatiques, associant une exacerbation des lésions à un écoulement ou des croûtes mélicériques. Dans les formes localisées, le traitement repose sur les antiseptiques et antibiotiques topiques. Une antibiothérapie systémique n'est indiquée qu'en cas de forme étendue, après prélèvements bactériologiques. Le traitement a alors pour cible l'infection et non la colonisation, il n'est en rien un traitement de la DA en elle-même.

### 2. Inefficacité des traitements antimicrobiens dans la prise en charge de la DA

Bien que le rôle de *Staphylococcus aureus* dans la physiopathologie des eczémas atopiques ne soit pas encore établi, les traitements antiseptiques figurent actuellement dans la prise en charge de la DA. Cependant, ces pratiques devraient évoluer au regard des résultats d'études récentes. Une méta-analyse de 2017 incluant 5 études a évalué l'intérêt des bains à l'eau de Javel diluée à 0,005 % dans le traitement de la DA, en comparaison aux bains à l'eau seule. Ces deux types de bain avaient une efficacité similaire à quatre semaines sur les scores de sévérité de la maladie, indiquant un effet bénéfique de l'eau plus qu'un effet de l'eau de Javel elle-même. Surtout, l'eau de Javel ainsi diluée n'a aucune action anti-*S. aureus*. Par ailleurs, une revue systématique a mis en évidence l'absence d'efficacité des stratégies antibiotiques (par voie orale ou topique) sur les eczémas non infectés, bien que la densité de *Staphylococcus aureus* soit diminuée par ces traitements. Étant donné que les lésions sont rapidement recolonisées par *Staphylococcus aureus*, un traitement au long cours pourrait être plus efficace, mais cette possibilité est limitée par le risque de résistances aux antibiotiques.

## T. Traitement de le dermatite atopique

Les objectifs de la prise en charge de la dermatite atopique sont doubles :

-en phase de poussée : guérir les lésions et prévenir le risque de surinfection

-en période d'accalmie : prévenir la xérose et les rechutes

Les traitements de la dermatite atopique ont pour rôle d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant les périodes de poussées.

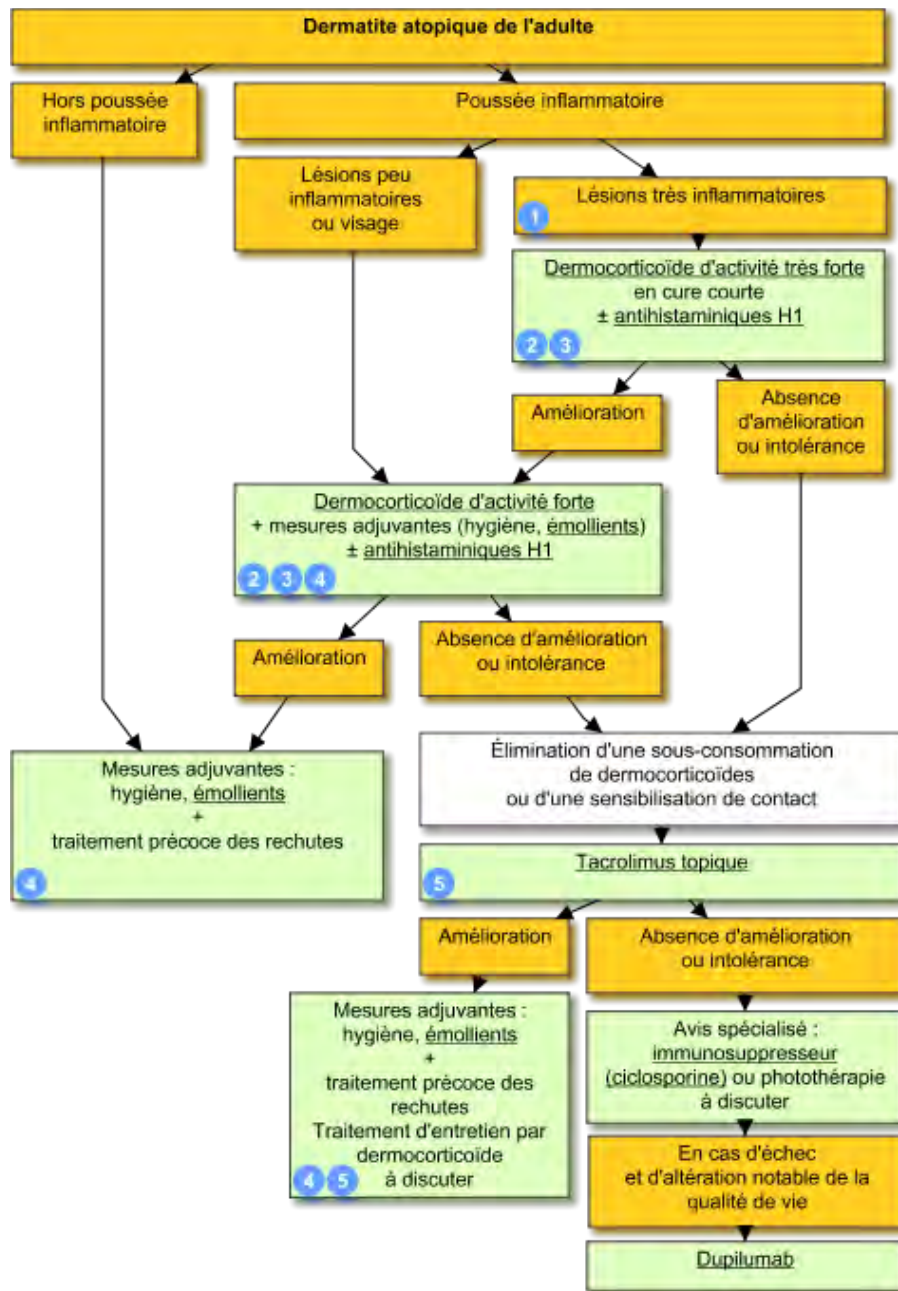


Figure 38 : Recommandation de la prise en charge de la DA(134)

## 1. Traitements locaux

Les règles d'hygiène sont la base de la prise en charge de la DA mais les topiques, dermocorticoïdes ou non corticoïdes, sont la première ligne thérapeutique en cas de poussée, seuls ou en association avec d'autres traitements.

Dans les topiques accessibles à la prescription il y a les dermocorticoïdes de classe 2 et 3 et les non corticoïdes ; le tacrolimus et le pimécrolimus.

Les schémas d'application ont évolué, initialement une application quotidienne sur les lésions jusqu'à disparition de celles-ci, puis diminution progressive et arrêt à la rémission était préconisée. Maintenant dans les suites immédiates du traitement d'attaque, un traitement proactif d'entretien est proposé avec une application deux fois par semaine(135) sur les zones anciennement atteintes, associée à un émollissant sur tout le corps. La durée du traitement d'entretien est dépendante de la sévérité et du nombre de récurrences de la DA.

### a) *Dermocorticoïdes*

Les dermocorticoïdes sont le premier choix de traitement topique. En application locale pour leur rôle anti-inflammatoire. Ils sont appliqués sur les lésions inflammatoires permettant une diminution des lésions et des symptômes associés comme le prurit. Ils doivent être choisis selon leur puissance, leur galénique, l'âge du patient et la surface à traiter. La puissance est classée en 4 groupes, de légère, groupe 1, à très forte groupe 4.

Sur le visage et notamment les paupières, les plis et les zones génitales, le niveau 2, modéré est préféré. Les dermocorticoïdes forts (niveau 3) sont à prescrire en cure courte pour des formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités. Les enfants doivent être traités avec une puissance moins importante que l'adulte le niveau 4 est contre-indiqué chez le nourrisson et également contre-indiquée chez le jeune enfant sur le visage, les plis et le siège. Actuellement, différentes formes galéniques existent, les pommades qui contiennent des excipients gras, renforçant la pénétration par un effet occlusif. Elles sont plutôt utilisées sur des lésions sèches et lichénifiées. Les crèmes qui permettent la bonne pénétration du principe actif. Elles sont adaptées aux lésions suintantes, et aux zones de macération. Les lotions sont plus adaptées aux zones pileuses et aux plis et les gels qui sont réservés au cuir chevelu. La forme galénique dépend de l'excipient associé, l'adjonction d'un kératolytique comme l'acide salicylique ou d'un hydratant comme l'urée va majorer la pénétration du dermocorticoïde augmentant alors son effet. Également, l'usage sous occlusif augmente très significativement

la pénétration (x10) par majoration de l'hydratation du stratum corneum, augmentation de la température locale et de la durée de contact. Ces effets sont recherchés pour augmenter l'efficacité du traitement, mais ils peuvent au contraire être responsables d'effets secondaires plus rapides ou importants. La pénétration dépend également de l'épaisseur de la couche cornée du site d'application, variable selon la localisation et l'âge(136).

Activité Niveau	Dénomination commune Internationale	Nom de Spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte I	Clobétasol propionate	Derмоваl®	Crème, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
	Bétaméthasone valérate	Betneval® Lotion	Emulsion	
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile, Crème lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic® 0,05 %	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, emulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Diflucortolone valérate	Nérison®	Crème, pommade	0,10
		Nérison® Gras	Pommade anhydre	
Modérée III	Aclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® Relais	Crème	0,05
	Difluprednate	Epitopic® 0,02 %	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésoneit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base+caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Dermaspraid® Démangeaison	Crème Solution	0,50
	Hydrocortisone	Mitocorbyl® démangeaisons	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	0,50

En cure courte sur les formes très inflammatoires

Contre-indication chez le nourrisson

Utilisation pour le visage et le corps du nourrisson et de l'enfant

Peu de place en thérapeutique pour la DA

Figure 39 : Classification des dermocorticoïdes(137)

Le choix du dermocorticoïde est spécifique à chaque patient. Il s'effectue selon l'âge, la sévérité, le site et l'étendue des lésions à traiter. Le prescripteur dit alors faire l'évaluation de la balance bénéfique/risque du traitement.

### (1) *Mode d'action*

Les dermocorticoïdes sont des topiques à base de glucocorticoïde, qui a une activité directe sur l'ADN, conduisant à l'activation de protéines anti-inflammatoire et l'inhibition d'autres protéines pro-inflammatoires. Ils entraînent une vasoconstriction locale permettant une diminution rapide de l'érythème et de l'œdème. Ils ont une activité antimitotique sur la peau, ce qui explique leurs effets secondaires comme l'atrophie épidermique qui est réversible à l'arrêt, l'hypopigmentation due à une diminution des mélanocytes et l'atrophie dermique qui est irréversible (vergetures) par diminution de la synthèse de collagène et altération des fibres élastiques. Les dermocorticoïdes peuvent s'accumuler dans la couche cornée de l'épiderme et relarguer progressivement vers les couches plus profondes de l'épiderme et le derme, c'est ce qui est nommé l'effet réservoir(138).

### (2) *Prescription : traitement d'attaque puis traitement proactif d'entretien*

Le choix de la molécule (sa puissance, sa galénique), la fréquence et la durée d'application doivent être clairs pour le patient car ils déterminent l'efficacité et l'apparition d'effets secondaires aboutissant ensuite à une inobservance. Le dermocorticoïde doit être appliqué en couche fine avec un léger massage pour le faire pénétrer. En traitement d'attaque la posologie rationnelle est d'une application par jour mais en cas de d'altération de la couche cornée elle peut être de deux par jour. L'application quotidienne des traitements locaux doit être réalisée jusqu'à disparition des lésions. Elle doit être suivie par une application régulière, deux fois par semaine, au niveau des zones anciennement atteintes par l'eczéma, c'est le traitement proactif d'entretien. Ce schéma permet une amélioration des lésions, une diminution des poussées et une qualité de vie meilleure(123).

En cas d'association avec un émollient, il faut expliquer au patient l'ordre d'application, en général le dermocorticoïde en premier. L'éducation thérapeutique dans la DA de l'enfant comme de l'adulte a toute sa place pour améliorer l'observance et le suivi.

### (3) *Effets secondaires*

Les dermocorticoïdes ont des effets secondaires qui peuvent être sévères en cas de mauvais usage. Les dermocorticoïdes très forts peuvent avoir un passage systémique et donc causer une insuffisance surrénale à l'arrêt même avec une dose faible, 20-30g de clobétasol 0,05%.

Chez l'enfant, des syndromes de Cushing iatrogènes aux glucocorticoïdes ont été décrits. Cependant, les effets secondaires les plus fréquents sont au niveau local avec un affinement cutané, des télangiectasies, des cicatrices stellaires spontanées, des ecchymoses, des vergetures, une hypertrichose.

*b) Les inhibiteurs de la calcineurine topiques*

Il existe deux topiques dans la DA, le tacrolimus en pommade et le pimécrolimus en crème. Ils sont anti-inflammatoires avec une structure lipophile qui inhibe la phosphatase de la calcineurine. Cette activité interrompt l'activation des lymphocytes T et des mastocytes également la transcription et la production de cytokines pro-inflammatoires. En plus des effets anti-inflammatoires ils améliorent la barrière cutanée, l'hydratation et diminuent l'atrophie par l'initiation de la synthèse du collagène.

*(1) Le tacrolimus*

Le tacrolimus (Protopic) existe sous la forme de pommade avec 2 dosages : 0,1% et 0.03%. Il doit être prescrit sur une ordonnance d'exception prescrit par les dermatologues ou les pédiatres. En traitement d'attaque, deux fois par jour pendant 3 semaines. Son usage proactif d'entretien (2 fois par semaine) sur du long terme (1 an) est efficace et sûr, diminuant le nombre de poussées de DA et améliorant la qualité de vie(139).

*(2) Le Pimécrolimus*

Le Pimécrolimus existe sous forme de crème à 1%, mais n'est pas disponible en France. Il est également sûr et efficace.

*(3) Effets secondaires des inhibiteurs de la calcineurine*

L'effet secondaire le plus souvent rapporté est une sensation de chaleur/picotement/brûlure au site d'application les premiers jours. Cette sensation commence 5 minutes après

l'application et peut durer 1 heure. Cet effet est transitoire et s'atténue en quelques jours puis disparaît. Une exacerbation initiale des lésions est possible. Ces effets prédominent sur les lésions aiguës très inflammatoires. Pour favoriser l'adhésion des patients il est préférable de proposer quelques jours de dermocorticoïdes pour atténuer les lésions aiguës avant de débiter. Contrairement aux dermocorticoïdes les IC n'induisent pas d'atrophie cutanée expliquant qu'ils soient favorisés en prescription au long cours pour les paupières, en zone péri-orale, sur les zones génitales, axillaire ou inguinale.

De rares cas de lymphomes et de cancers cutanés ont été rapportés chez les patients traités par tacrolimus en traitement local. L'ANSM a conclu en 2006 à un rapport bénéfice-risque favorable mais des études complémentaires sont en cours.

Il est formellement contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. En cas d'infection cutanée bactérienne, un traitement par ATB devra être instauré avant l'application des IC. La présence d'une infection herpétique évolutive est une contre-indication transitoire aux IC.

Il faut limiter l'exposition solaire et la photothérapie pendant le traitement du fait du risque photocarcinogène. Il faut conseiller au patient une photoprotection adaptée c'est-à-dire une protection vestimentaire, chapeau et crème solaire (SPF50+). En ce qui concerne l'application de l'écran solaire, il faut renouveler l'application toutes les 2h et après chaque baignade et respecter un intervalle de 2h entre l'application du Protopic et celle du produit solaire.

Ce sont des immunomodulateurs locaux, dans cette classe on retrouve le tacrolimus sous forme de pommade. Il est utilisé dans la DA modérée à sévère de l'enfant de plus de deux ans à raison de deux applications par jour sur toute la surface à traiter, jusqu'à disparition des lésions. Sa prescription se fait sur ordonnance d'exception et est réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

## 2. La photothérapie

La photothérapie est un traitement de deuxième ou troisième intention réservé à l'adulte et à l'enfant dès 8-10 ans qui présentent des formes sévères de la maladie.

Elle consiste en l'exposition du corps ou une partie du corps à un appareillage émettant des rayons ultraviolets (UVA et/ou UVB). Il n'existe pas de protocoles standardisés dans la prise en charge de la DA, ceux-ci étant adaptés individuellement. Les séances sont réalisées grâce à des cabines d'irradiation équipées et homologuées dans des centres spécialisés.



La plupart des patients atteints de dermatite atopique sont améliorés au cours de la période estivale, 74% atteints d'une dermatite atopique légère à modérée sont complètement améliorés, 16% sont partiellement améliorés et seulement 9% n'ont pas de modification de l'intensité de leur dermatite atopique, confirmant la saisonnalité de cette pathologie. L'héliothérapie et la climatothérapie ont donc déjà prouvé leur efficacité dans la dermatite atopique. Cependant celle-ci est variable selon le lieu d'habitation du patient, c'est pourquoi la photothérapie ultraviolet A (UVA) ou ultraviolet B (UVB) est utilisée dans la dermatite atopique, en deuxième ligne, après échec des soins locaux. En traitement aigu la photothérapie n'est pas recommandée ou seulement les UVA1, mais pour les formes chroniques de dermatite atopique, prurigineuse, lichénifiée, chez les patients ayant une amélioration au cours de la saison estivale elle est indiquée. La prescription doit être faite par un médecin connaissant la DA, elle doit être adaptée à chaque patient en fonction de son phototype, de ses antécédents, de ses traitements. (136) La dose initiale puis le schéma des séances sont basés soit sur la dose érythémale minimale (DEM), soit sur le phototype. La photothérapie peut être utilisée en combinaison des soins locaux, les émoullients et les dermocorticoïdes, notamment pour éviter une poussée de dermatite atopique. Concernant les inhibiteurs de la calcineurine, les fabricants préconisent de limiter l'exposition aux UV qu'ils soient naturels ou artificiels(135).

Tableau 2. Mise en place de la photothérapie par UVB spectre étroit dans la dermatite atopique.			
CHOIX DE LA DOSE D'UVB SPECTRE ÉTROIT			
PHOTOTYPE	Dose initiale en mJ/cm <sup>2</sup>	Augmentation à chaque séance mJ/cm <sup>2</sup>	Dose maximale en mJ/cm <sup>2</sup>
I	130	15	2 000
II	220	25	2 000
III	260	40	3 000
IV	330	45	3 000
V	350	60	5 000
VI	400	65	5 000
Dose érythémale minimale (DEM)	50 % de la DEM	10 % de la dose initiale	
En cas de séance non réalisée			
4 à 7 jours	Garder la même dose		
1 à 2 semaines	Diminuer de 25 % la dose		
2 à 3 semaines	Diminuer de 50 % la dose		
3 à 4 semaines	Reprendre au départ		
Traitement d'entretien			
1×/Semaine	Pendant 4 semaines	Garder la même dose	
1×/2 Semaines	Pendant 4 semaines	Diminuer la dose de 25 %	
1×/mois		50 % de la dose maximale	

Figure 40 : Mise en place par UVB spectre étroit dans la dermatite atopique(135)

#### a) UVA

Dans la dermatite atopique les UVA utilisées sont principalement ceux entre 340 et 400 nm, soit les UVA1. C'est une source d'UVA à très haute énergie. Ils diminuent l'expression de cytokines pro-inflammatoires importantes dans la dermatite atopique comme l'interleukine-5 (IL-5), IL-13 et IL-31. Les doses élevées ne sont pas plus efficaces que les doses moyennes sur la diminution de la dermatite atopique, ni sur le temps de rémission ou l'intensité de la rechute. Par contre les doses moyennes sont plus efficaces que les faibles doses.

#### b) PUVAthérapie

Elle nécessite, 2 heures avant l'exposition aux UVA, l'administration d'un photosensibilisant appelé psoralène (Méladinine) par voie orale ou par immersion dans une solution aqueuse de psoralène (balnéoPUVA). L'intolérance digestive est fréquente après la prise de psoralène

entraînant des nausées. Le risque oculaire de cataracte est prévenu par le port de lunettes de soleil le jour des séances et par le port de lunettes-coques pendant les séances.

*c) UVB spectre étroit (UVBSE)*

Les UVB sont principalement utilisés en spectre étroit c'est-à-dire entre 311 et 313 nm dans la dermatite atopique. L'exposition se fait directement sur la peau sans ajout de photosensibilisant. Elle a l'avantage d'exclure les longueurs d'ondes les plus érythématogènes. La dose initiale est habituellement déterminée selon le phototype de la personne et l'augmentation des doses est faite selon une table prédéfinie. Ils ont une activité anti-inflammatoire et également une efficacité sur la colonisation à *Staphylococcus aureus*. Leur utilisation réduit la surface cutanée contaminée et supprime l'expression antigénique, la rendant identique à un tégument non atteint de dermatite atopique. Leur utilisation 3 fois par semaine pendant 12 semaines diminue de 50% la SCORAD mais surtout diminue l'inflammation cutanée notamment Th2 et restaure la barrière épidermique. Ils sont efficaces chez l'adulte mais aussi chez les enfants de plus de trois ans.

La comparaison UVB et UVA1 dose moyenne montre que ces 2 thérapeutiques sont efficaces dans la dermatite atopique mais sans différence significative entre elles.

L'installation et la maintenance des UVA1 sont plus coûteuses, de ce fait les thérapeutes sont plus souvent équipés d'UVB. Le patient devra se rendre entre 3 à 5 fois par semaine pendant 6 à 12 semaines sur le site.

Le choix premier de la plupart des photothérapeutes français se porte sur les UVBSE associés ou non aux UVA. Les centres équipés donneront la préférence aux UVA1 dans les formes aiguës. Quant aux UVBSE, ils sont proposés dans les formes chroniques. La PUVAthérapie peut être envisagée en cas d'échec ou en alternative thérapeutique chez l'adulte car moins bien tolérée. La photothérapie est prise en charge par la Sécurité sociale après acceptation de la demande d'entente préalable établie par le médecin ou le dermatologue.

Plusieurs essais semblent montrer une corrélation entre le taux de vitamine D et la sévérité de la dermatite atopique. Plus les sujets sont atteints d'une dermatite atopique sévère plus le taux sérique de vitamine D est bas. Une supplémentation en vitamine D des sujets atteints de dermatite atopique permet une amélioration des signes cliniques. Une étude est en cours, PRADA, pour déterminer si des séances de photothérapie NB-UVB ( 3 fois par semaine pendant 3 semaines puis toutes les deux semaines pendant 6 mois ) au cours de saison

hivernale associées à une supplémentation en vitamine D tous les trois mois pourraient améliorer la dermatite atopique.

#### (1) *Les effets secondaires de la photothérapie*

Les effets secondaires de la photothérapie sont principalement rapportés dans les études sur le psoriasis, ils sont mal connus pour la dermatite atopique. Cependant, le clinicien doit connaître les effets secondaires possibles de chaque type de photothérapie. Généralement les effets secondaires sont un érythème actinique, un prurit, une brûlure, une sensation de piqûres. De manière moins fréquente les photothérapies peuvent induire des carcinomes cutanés, des lentigines, une photosensibilité, une folliculite, une photo-onycholyse, une récurrence herpétique ou une hypertrichose faciale. L'apparition d'une cataracte est spécifique de l'usage des UVA. Aucune étude ne rapporte les effets secondaires à long terme de l'usage de la photothérapie chez les enfants atteints de dermatite atopique. Cependant chez les enfants atteints de psoriasis ayant reçu de la PUVAthérapie, il est noté un risque plus élevé de carcinomes cutanés. L'utilisation de NB-UVB est donc préférée chez l'enfant.

### 3. Traitement systémique

Le traitement systémique est réservé aux dermatites atopiques sévères ou résistantes aux traitements locaux.

#### a) *La ciclosporine*

La ciclosporine (Neoral), un immunosuppresseur, inhibiteur de la calcineurine d'action systémique, dont la prescription initiale est hospitalière. C'est le seul immunosuppresseur systémique à posséder une AMM dans le traitement des DA sévères de l'adulte en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements classiques.

L'usage de ce produit doit être de courte durée en raison de sa toxicité rénale. La posologie recommandée est de 2,5 à 5 mg/kg/jour en deux prises. La dose d'attaque de 5 mg/kg/jour produit une réponse immunitaire satisfaisante en moins de 10 jours. L'effet maximal s'obtient au bout de 3 à 4 mois et la durée du traitement peut varier de 6 à 9 mois voire 1 an(140).

(1) *Effets indésirables*

Beaucoup sont dose-dépendants donc relativement limités dans la DA : néphrotoxicité, HTA, hirsutisme, hyperplasie gingivale, troubles digestifs, fatigue, céphalées, myalgies, tremblements, hépatotoxicité, hyperglycémie, augmentation du risque infectieux et augmentation potentielle du risque de lymphomes et autres cancers.

La surveillance clinique repose essentiellement sur la prise régulière de la tension artérielle ainsi que sur le contrôle de la fonction hépatique et rénale.

La ciclosporine possède de nombreuses interactions médicamenteuses ce qui nécessite une vigilance accrue. Les inhibiteurs enzymatiques du CYP450 augmentent la ciclosporinémie : ATB (érythromycine, cotrimoxazole), antifongiques imidazolés. A contrario, les inducteurs enzymatiques du CYP450 comme les antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) peuvent diminuer l'efficacité du médicament. La prise de médicaments toxiques pour le rein doit être évitée notamment les ATB aminosides, l'amphotéricine B et les AINS.

b) *Le Dupilumab*

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain (immunoglobuline G4) dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL4. Le dupilumab a donc une action inhibitrice sur 2 cytokines clés de l'inflammation de la DA. Il a obtenu une AMM européenne en septembre 2017 pour la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Il est commercialisé en France depuis mars 2019 dans cette indication, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Son AMM européenne a été élargie en août 2019 aux adolescents de 12 ans et plus. Le dupilumab (Dupixent) s'administre par voie sous cutanée et se présente sous forme de seringues préremplies de 300mg. Après une dose initiale de 600 mg (2 injections en 2 sites différents), la posologie est de 300 mg tous les 15 jours. Il peut être utilisé en association aux dermocorticoïdes ou au tacrolimus topique(141).

### (1) Effets indésirables

Les évènements indésirables les plus fréquents ont été des réactions aux points d'injection et des conjonctivites. La plupart ont été d'intensité légère à modérée et se sont résolues avec un traitement local sans interruption du traitement par dupilumab.



Figure 41 : Prise en charge thérapeutique chez l'enfant et l'adulte d'une dermatite atopique légère à modérée, selon les recommandations européennes(135).

## U. Rôle du pharmacien et conseils à l'officine

La DA est un problème de santé publique pouvant altérer la qualité de vie des patients. Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant dans la prise en charge de celle-ci.

## 1. Missions du pharmacien

De par sa proximité le pharmacien a pour vocation de contribuer quotidiennement au bon fonctionnement et à la qualité du système de soin. Le pharmacien peut également participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients.

Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour but d'aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante de la prise en charge de la DA.

Les objectifs de cette ETP sont l'autonomie, l'observance et l'amélioration de la qualité de vie du patient. Les thématiques abordées sont la pathologie, l'hygiène, l'hydratation de la peau, l'application des DC ou autres topiques, les méthodes d'alternatives au grattage.

Le pharmacien peut également accompagner le patient à l'officine en organisant des entretiens thérapeutiques dans un espace de confidentialité afin d'aborder ensemble la pathologie et de s'assurer de la bonne compréhension du traitement. Cet échange patient/pharmacien permet d'acquérir un savoir, un savoir-faire (élaboration d'un plan de prise en tenant compte des habitudes du patient et des contraintes) ainsi qu'un savoir être c'est-à-dire un soutien social lors des situations difficiles face au traitement.

### *a) Dépister et gérer la corticophobie et les croyances*

Les dermocorticoïdes pénètrent très peu dans l'organisme et n'ont pas les effets des corticoïdes pris par voie orale. Les dermocorticoïdes appliqués sur la peau pour traiter l'eczéma aux doses prescrites ne provoquent pas d'effet sur la croissance.

Les dermocorticoïdes ne favorisent pas les infections, ce sont les démangeaisons et le fait de se gratter qui engendrent des surinfections de l'eczéma. Cependant, quand une infection (impétigo, herpès...) survient, l'application des dermocorticoïdes est transitoirement suspendue.

On parle d'accoutumance quand un dermocorticoïde appliqué correctement ne semble plus faire d'effet alors qu'il était efficace en début de traitement. Ce phénomène survient quand le dermocorticoïde est inadapté (classe trop faible) ou mal utilisé.

Les dermocorticoïdes ne sont pas photosensibilisants contrairement aux AINS. Bien entendu, il faut respecter les règles de photoprotection usuelles, en particulier chez l'enfant. L'application d'un produit de protection solaire doit se faire après celle du dermocorticoïde.

La dépigmentation, fragilité cutanée et les vergetures apparaissent uniquement en cas d'application trop importante et trop prolongée sans interruption.

Les dermocorticoïdes ne font pas sortir l'asthme cela est due à la marche atopique.

Le rôle du pharmacien est de lutter contre ses croyances négatives fortes et très ancrées. Le discours du pharmacien doit laisser le patient s'exprimer, il doit avoir une écoute active et empathique. Il rassure le patient sur ses peurs et ses angoisses en donnant une information claire et compréhensible. Il doit installer une relation de confiance et fait ainsi basculer la balance décisionnelle sur les bénéfices du traitement..

## 2. Optimiser le traitement local

### a) *Les soins au quotidien : l'hygiène et les émoullients*

#### (1) *L'hygiène*

L'hygiène est préalable aux soins, souvent négligée par le prescripteur alors que souvent inadaptée, une hygiène mal adaptée est une perte de chances.

On peut conseiller de se laver avec un produit dermatologique adapté, type huile lavante, gel ou crème, syndet ou pain dermatologique. Il faut éviter les savons. La durée doit être de 5 à 10 minutes, rinçage à l'eau seule en cas de transpiration. La température de l'eau doit être inférieure à 35 degrés, privilégier la douche au bain. Adapter l'hygiène au climat et à la saison : l'hiver, pas de nécessité de se laver tous les jours.

L'émoullient sert à espacer les poussées, empêche la pénétration des irritants ou allergènes et traite la peau sèche. L'émoullient reconstruit la barrière cutanée. Cependant, il ne remplace pas la crème à la cortisone !

En pratique il faut laisser le choix au patient, lui donner des doses d'essais, si la peau pique ou gratte, ce choix n'est pas adapté, il faut en changer.





Figure 42: Technique de la coccinelle(142)

## (2) Les anti-inflammatoires topiques

En fonction du patient, on choisit le dermocorticoïde en fonction de sa galénique et de son activité. Chez l'enfant, sur les paupières on privilégie une crème corticoïde d'activité modéré. Chez l'adulte, sur le cuir chevelu il est possible d'utiliser des lotions ou des gels, de même pour les mains et les pieds on peut utiliser les dermocorticoïdes forts.

Une unité phalangette est la quantité de dermocorticoïde appliquée sur la dernière phalange de l'index de l'adulte elle permet de traiter une zone équivalente à la surface de deux paumes de main adulte. 1 unité phalangette correspond à 0,5g, un tube de 30g correspond à une application sur le corps entier d'un adulte, on peut donc valider un nombre important de tubes sur les prescriptions.

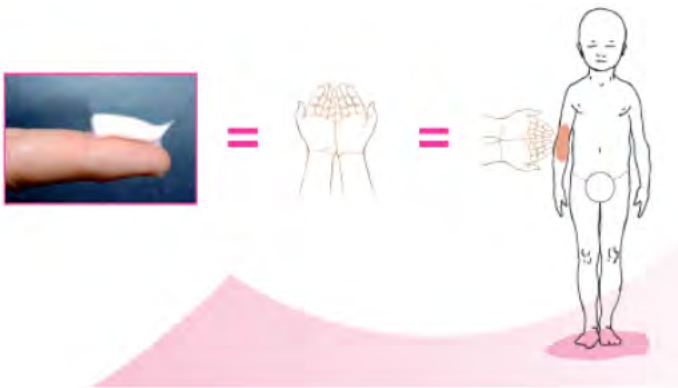


Figure 43: Modalité de mesure : la phalangette(143)

b) *Les inhibiteurs de la calcineurine : Tacrolimus topique*

En deuxième intention, mêmes modalités que les dermocorticoïdes mais deux fois/jour, très utile sur les paupières. Parfois mal tolérés sur une peau inflammatoire mais il faut persévérer. Pas d'inquiétude avec le soleil et le risque de lymphome.

3. Éducation thérapeutique (ETP) dans la dermatite atopique

L'éducation thérapeutique est primordiale pour tout le patient quel que soit leur âge et leur degré d'atteinte. L'ETP permet d'éviter le recours aux traitements systémiques chez 50% des patients en échec thérapeutique.

D'après l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie ».

C'est une nouvelle approche dans la DA, qui paraît indispensable dans la prise en charge du patient pour améliorer ses connaissances sur la maladie et les traitements mais aussi pour améliorer sa qualité de vie.

Les programmes d'éducation thérapeutique s'effectuent par une équipe pluridisciplinaire faisant appel à différents moyens pédagogiques.

Un programme d'ETP s'effectue en quatre étapes :

- Élaboration d'un diagnostic éducatif

La synthèse de cet entretien permet de faire le point sur les connaissances du patient, les facteurs limitant et le projet du patient.

- Définition d'un programme d'ETP avec des priorités d'apprentissage

La mise en place d'un contrat de soin est indispensable. En effet, le patient reçoit des objectifs pédagogiques synthétisés à partir de l'entretien initial.

- Planification d'un programme éducatif individuel et/ou collectif

Les séances d'éducation thérapeutique permettent d'exprimer la dermatite atopique via des activités (dessin, musique, ...).

- Evaluation individuelle des compétences

Cet entretien vise à apprécier l'évolution du patient vis-à-vis de la sévérité et la répercussion de la maladie sur la qualité de vie, et les problèmes d'inobservance. Elle s'assure des acquis, des compétences et des savoirs faire du patient(144).

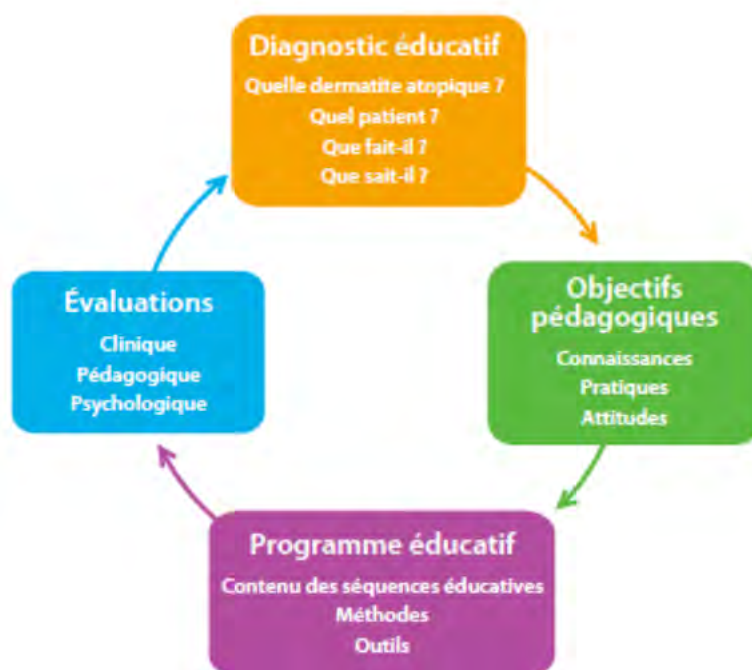


Figure 44: Mise en place d'une démarche éducative(144)

Il existe également les écoles de l'atopie. Ce sont des centres d'écoute, de partage, d'échange pour les parents et les enfants. Elles sont généralement situées au sein des hôpitaux. Les écoles de l'atopie sont animées par une équipe pluridisciplinaire au moyen d'outils pédagogiques divers et variés. Elles visent à rendre le patient autonome afin d'améliorer sa prise en charge par l'acquisition de certaines compétences. Initiée pour la première fois au CHU de Nantes, on dénombre actuellement 17 écoles de l'atopie(145).

#### 4. Rôle du pharmacien

Le pharmacien, professionnel de santé, se doit d'accompagner les patients dans leur prise en charge. En effet, il délivrera l'ordonnance prescrite par le médecin en s'assurant de la bonne

compréhension du traitement. Le pharmacien questionne le patient pour mieux connaître sa routine de soin à la maison, aider le patient à acquérir un geste reflexe, faire du moment du traitement local non pas corvée mais une habitude quotidienne.

a) *Reconnaître les causes de l'échec thérapeutique*

L'objectif est de maintenir le traitement dans la durée.

Le pharmacien doit avoir une posture éducative : C'est pour vous ? Qu'est ce qui ne va pas ? Faire des questions ouvertes, reformuler. Questionner le patient sur les situations déclenchantes dans la journée, évaluer l'impact du prurit et des troubles du sommeil sur la qualité de vie. Rappeler le traitement de base de l'eczéma atopique : dermocorticoïdes et émoullissants. Expliquer la chronicité de l'eczéma atopique, il n'y a pas de traitement curatif définitif mais des traitements symptomatiques efficaces. Entendre la lassitude et la faire préciser, déceler les freins aux traitements. Proposer des solutions : faire tester les différentes textures, l'aider à trouver les bonnes conditions pour prendre le temps de s'occuper de lui. Réévaluer à 2-3 semaines, garder le contact (fixer un rendez-vous). Accompagner le patient à chaque ordonnance, pendant les vacances, en cas de changement de mode de vie...

b) *La place du pharmacien dans le parcours de soins du patient*

Le pharmacien doit déconstruire les croyances autour de la corticophobie. Pour cela, la conduite à tenir :

- **Écouter** : faire émerger les craintes, les questions
- **Expliquer** : différencier corticoïdes per os et dermocorticoïdes, expliquer le rôle des dermocorticoïdes, traitement de première intention, efficace, s'assurer de la bonne compréhension de l'ordonnance. Identifier les zones où appliquer les dermocorticoïdes, en mettre suffisamment (l'unité phalange).
- **Rassurer** : recul par rapport à l'utilisation des dermocorticoïdes dans l'eczéma atopique, un traitement bien surveillé permet d'éviter l'apparition d'effets secondaires.

Cette phobie est présente chez la majeure partie des patients ou de leur entourage. Elle est due à une désinformation du patient sur le bénéfice attendu de l'utilisation du

dermocorticoïde par rapport aux risques encourus. La corticophobie est source d'échec thérapeutique par mauvaise utilisation ou sous-utilisation des corticoïdes(146).

Le conseil du pharmacien s'effectue selon 6 axes que l'on pourrait résumer ainsi :



## CONSEILLER

- Le prurit peut être soulagé par le froid (compresse humide froide, eau thermale, spray spécifique...)
- Port de gants molletonnés si prurit nocturne
- Éviter le parfum et les savons irritants
- Une crème réparatrice peut être utile afin de favoriser la réparation épidermique: oxyde de zinc (protecteur), sels de cuivre et de zinc (agents antibactériens)
- Éviter les huiles végétales susceptibles d'être allergisantes
- Couper les ongles régulièrement
- Mise en place d'une psychothérapie de soutien
- Les vaccins sont à faire en dehors de la période de poussée

## PRATIQUER une activité sportive

- Donne confiance en soi et tisse les liens sociaux
- Se doucher après chaque séance en savonnant les zones uniquement sales
- Éviter d'emprunter les produits d'hygiène des autres (soins lavant, crème hydratante)
- Se protéger du soleil (indice 50+)
- Si pratique de la natation bien se rincer après, et appliquer un émollient
- Mettre une crème barrière sur les zones irrités, découvertes ou en contact avec un équipement
- Laver ses affaires de sport à la maison
- Attacher les cheveux si possible
- Éviter de mettre du déodorant juste avant l'effort

## S'ALIMENTER

- Favoriser l'allaitement maternel
- Retarder la diversification
- Réduire la consommation de sucre, de gras
- Supplémentation possible en probiotique *L. rhamnosus* GG
- Éviter l'hyperperméabilité intestinale
- Possibilité de supplémenter en huile de poisson et huile de bourrache

## Conclusion

L'importance de la diversité du microbiote dans l'homéostasie de notre organisme n'est reconnue que depuis peu et les mécanismes qui concourent à cet équilibre ne sont encore qu'entrevois. Les perturbations de ce microbiote conduisent à des états de dysbiose qui jouent un rôle important dans la pathogénie de certaines affections métaboliques et inflammatoires. L'étude des interactions entre les microbiotes cutané, digestif, respiratoire, et sans doute oral, et leur hôte nous aidera à mieux comprendre comment les microbiotes influencent le système immunitaire et quelle est leur part dans le développement de maladies telle que la dermatite atopique. Bien qu'à ses débuts, cette nouvelle approche ouvre des voies thérapeutiques d'avenir.

La dermatite atopique est associée à une dysbiose cutanée qui s'amplifie au moment des poussées d'eczéma, associant un appauvrissement en bactéries commensales et une colonisation majeure par *Staphylococcus aureus*. L'implication de *Staphylococcus aureus* dans l'immunopathologie de la DA fait encore débat et se présente comme un vaste sujet de recherche, impliquant la réponse inflammatoire innée, adaptative et les mécanismes bactériens, comme les facteurs de virulence. La modulation de cette dysbiose pourrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Le pharmacien est parfois le premier maillon de la prise en charge du patient, il en est également le dernier. Acteur de proximité et de confiance, le pharmacien est capable de conseiller et d'accompagner le patient ainsi que de l'orienter vers d'autres professionnels de santé si nécessaire. Il s'assure de la bonne compréhension des traitements, de l'observance, et peut également corriger les fausses croyances. Le pharmacien donne les conseils nécessaires à l'optimisation du traitement et certaines astuces afin d'éviter par exemple le simple grattage.

## **Bibliographie**

1. Lebaron P, Bourrain M. La peau : un écosystème microbien: The skin: a microbial ecosystem. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2017;144:S35-41.
2. Dialogue between skin microbiota and immunity. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25414304>
3. Microbial syntrophy: interaction for the common good | FEMS Microbiology Reviews | Oxford Academic [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/femsre/article/37/3/384/584655>
4. Lademann J, Jacobi U, Surber C, Weigmann H-J, Fluhr JW. The tape stripping procedure – evaluation of some critical parameters. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 juin 2009;72(2):317-23.
5. L'actualité médicale de l'eczéma par le Dr Daniel Wallach - Avril 2019 | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/actualites/recherche/lactualite-medicale-de-leczema-par-le-dr-daniel-wallach-avril-2019>
6. Netgen. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>
7. Le microbiote cutané | PiLeJe [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/le-microbiote-cutane>
8. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. juill 2013;69(1):143-55.
9. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1773035X15728212?token=20991E905CC8287D5D5C46D19BFD70DF49A29D1DBF2F8CE68E59D60B0958D0893626EE4B859B3DD7121B8B9BBCBC311A>
10. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. mai 2012;22(5):850-9.
11. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2015;2015(469):51-8.
12. Relman DA. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr Rev*. 1 août



2012;70(suppl\_1):S2-9.

13. Krutmann J. Pre- and Probiotics for Human Skin. *Clin Plast Surg.* 1 janv 2012;39(1):59-64.
14. Duckney P, Wong HK, Serrano J, Yaradou D, Oddos T, Stamatas GN. The role of the skin barrier in modulating the effects of common skin microbial species on the inflammation, differentiation and proliferation status of epidermal keratinocytes. *BMC Res Notes.* 18 nov 2013;6(1):474.
15. Netgen. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>
16. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin Microflora and Bacterial Infections of the Skin. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1 déc 2001;6(3):170-4.
17. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2005;5(12):751-62.
18. Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, Dorschner RA, Lai Y, MacLeod DT, et al. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *J Invest Dermatol.* 1 janv 2010;130(1):192-200.
19. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* mai 2010;465(7296):346-9.
20. Proksch E. pH in nature, humans and skin. *J Dermatol.* 2018;45(9):1044-52.
21. Hachem J-P, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH Directly Regulates Epidermal Permeability Barrier Homeostasis, and Stratum Corneum Integrity/Cohesion. *J Invest Dermatol.* 1 août 2003;121(2):345-53.
22. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. *Staphylococcus aureus* biofilms. *Virulence.* 1 sept 2011;2(5):445-59.
23. Physiopathologie de l'eczéma atopique [Internet]. *ResoEczema.* 2018 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.resoeczema.fr/2018/11/06/physiopathologie-de-leczema-atopique-2/>
24. Musette P, Auckbur IA, Begon É. Immunité innée : Expression cutanée et fonction des récepteurs Toll-like. *médecine/sciences.* 1 févr 2006;22(2):149-52.
25. Récepteurs Toll-Like (TLR) Clinisciences [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/lire/recepteurs-toll-like-tlr-1179.html>

26. [PDF] le systeme immunitaire cutane - Free Download PDF [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: [https://nanopdf.com/download/le-systeme-immunitaire-cutane-5\\_pdf](https://nanopdf.com/download/le-systeme-immunitaire-cutane-5_pdf)
27. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections - *Journal of Investigative Dermatology* [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34963-0/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34963-0/fulltext)
28. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichtle A, Yang Y, Cogen AL, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3–dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* déc 2009;15(12):1377-82.
29. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes: *Immunity* [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(15\)00441-0?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761315004410%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(15)00441-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761315004410%3Fshowall%3Dtrue)
30. Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair: *Cell* [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(17\)31513-1?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867417315131%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(17)31513-1?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867417315131%3Fshowall%3Dtrue)
31. Sarkany I, Gaylarde CC. Bacterial colonisation of the skin of the newborn. *J Pathol Bacteriol.* 1968;95(1):115-22.
32. THE NORMAL FLORA OF THE SKIN IN DIFFERENT AGE GROUPS - SOMERVILLE - 1969 - *British Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1969.tb13976.x>
33. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria | *PNAS* [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/105/46/17994>
34. McBride ME, Duncan WC, Knox JM. The Environment and the Microbial Ecology of Human Skin. *Appl Environ Microbiol.* 1 mars 1977;33(3):603-8.
35. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2900693/>
36. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* oct 2011;131(10):2026-32.

37. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 12 mars 2016;387(10023):1109-22.
38. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis | Science Translational Medicine [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/9/397/eaal4651>
39. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. mai 2012;22(5):850-9.
40. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis | Science Translational Medicine [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/9/378/eaah4680>
41. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol*. 1999;38(4):265-9.
42. Park H-Y, Kim C-R, Huh I-S, Jung M-Y, Seo E-Y, Park J-H, et al. Staphylococcus aureus Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 1 nov 2013;25(4):410-6.
43. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with Staphylococcus aureus Have a Distinct Phenotype and Endotype - Journal of Investigative Dermatology [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(18\)31812-8/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)31812-8/fulltext)
44. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprowicz A, Czerniawska-Mysik G, Wójcik K, Szmyd D, et al. Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(4):448-55.
45. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 10 oct 2002;347(15):1151-60.
46. Brauweiler AM, Goleva E, Leung DYM. Th2 cytokines increase Staphylococcus aureus alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol*. août 2014;134(8):2114-21.
47. Immune and Inflammatory Responses to Staphylococcus aureus Skin Infections [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461387/>
48. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543211>

49. ROUX A, GHIGO J-M. Bacterial biofilms [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://doi.org/10.4267/2042/47842>
50. Masako K, Hideyuki I, Shigeyuki O, Zenro I. A novel method to control the balance of skin microflora: Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *J Dermatol Sci*. 1 juin 2005;38(3):197-205.
51. Allen HB, Vaze ND, Choi C, Hailu T, Tulbert BH, Cusack CA, et al. The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. mars 2014;150(3):260-5.
52. Waton J. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2017;144:VS8-14.
53. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WHI, Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):166-72.
54. Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880863/>
55. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180007/>
56. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* Virulent PSM $\alpha$  Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 8 nov 2017;22(5):667-677.e5.
57. AAIR :: Allergy, Asthma & Immunology Research [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2018.10.3.207>
58. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation - Hong - 2011 - Allergy - Wiley Online Library [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2010.02483.x>
59. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. *Staphylococcus*  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. nov 2013;503(7476):397-401.
60. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, Mustelin T, Sleeman MA, May RD, et al. The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):63-71.

61. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis | Science Translational Medicine [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/11/490/eaat8329>
62. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1357-63.
63. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial) | Trials | Full Text [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2118-x>
64. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* [Internet]. 3 mai 2018 [cité 31 déc 2020];3(9). Disponible sur: <https://insight.jci.org/articles/view/120608>
65. Ambrożej D, Kunkiel K, Dumycz K, Feleszko W. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis—A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 10 août 2020 [cité 1 janv 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(20\)30810-2/abstract](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(20)30810-2/abstract)
66. Lacour J-Ph. Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2015;142:S18-22.
67. Mahe YF, Perez M-J, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 30 août 2013;6:191-6.
68. Bienfaits de l'eau thermale de la Roche Posay I Centre thermal [Internet]. Thermes La Roche Posay. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.thermes-laroche-posay.fr/eau-thermale-roche-posay/>
69. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients – relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 12 janv 2017;10:25-33.
70. Tendances à l'eczéma atopique : Baume hydratant relipidant Lipikar AP+M [Internet]. La Roche-Posay. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/productPage.aspx?ProductId=26104&gclid=EAIaIQobChMIgeay0pj97QI>

71. Holowacz S, Guinobert I, Guilbot A, Hidalgo S, Bisson JF. A Mixture of Five Bacterial Strains Attenuates Skin Inflammation in Mice. *Anti-Inflamm Anti-Allergy Agents Med Chem*. 2018;17(2):125-37.
72. Lactibiane Topic AD - PiLeJe Solutions [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: [https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-topic-ad?gclid=EAIaIQobChMI44qPuJf97QIVWoFQBh0NkQO7EAAYASAAEgIC-fD\\_BwE](https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-topic-ad?gclid=EAIaIQobChMI44qPuJf97QIVWoFQBh0NkQO7EAAYASAAEgIC-fD_BwE)
73. Masson E. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolérogénique induites par I-modulia<sup>®</sup>, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique : Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia<sup>®</sup>, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models [Internet]. EM-Consulte. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1183903/article/activites-immunomodulatrice-anti-inflammatoire-ant>
74. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redoulès D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolérogénique induites par I-modulia<sup>®</sup>, un extrait issu de culture d'*Aquaphilus dolomiae*, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia<sup>®</sup>, an *Aquaphilus dolomiae* culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 janv 2017;144:S42-9.
75. marine.huor. XeraCalm A.D Baume relipidant [Internet]. Eau Thermale Avène. 2013 [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/corps/soins-specifiques/xeracalm-ad-peaux-a-tendance-atopique-demangeaisons/xeracalm-ad-baume-relipidant>
76. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 13 sept 2012;489(7415):231-41.
77. Inoue Y, Shimojo N. Microbiome/microbiota and allergies. *Semin Immunopathol*. janv 2015;37(1):57-64.
78. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na Y-C, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2016;137(3):852-60.
79. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. nov 2012;23(7):674-81.

80. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2008;121(1):116-121.e11.
81. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2015;136(4):952-61.
82. Zuccotti G, Meneghin F, Aceti A, Barone G, Callegari ML, Di Mauro A, et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* nov 2015;70(11):1356-71.
83. Wickens K, Black P, Stanley TV, Mitchell E, Barthow C, Fitzharris P, et al. A protective effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 against eczema in the first 2 years of life persists to age 4 years. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(7):1071-9.
84. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. [Gut microbiota and development of the immune system]. *Med Sci MS.* nov 2016;32(11):961-7.
85. Hu S, Marshall C, Darby J, Wei W, Lyons AB, Körner H. Absence of Tumor Necrosis Factor Supports Alternative Activation of Macrophages in the Liver after Infection with *Leishmania major*. *Front Immunol.* 2018;9:1.
86. Nagasawa K, Matsushima Y, Motoya T, Mizukoshi F, Ueki Y, Sakon N, et al. Genetic Analysis of Human Norovirus Strains in Japan in 2016-2017. *Front Microbiol.* 2018;9:1.
87. Kwon H-K, Lee C-G, So J-S, Chae C-S, Hwang J-S, Sahoo A, et al. Generation of regulatory dendritic cells and CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proc Natl Acad Sci.* 2 févr 2010;107(5):2159-64.
88. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci.* 15 mars 2011;108(Supplement 1):4615-22.
89. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo J, Bunyavanich S, Zhou Y, O'Connor G, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy.* janv 2018;73(1):145-52.
90. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes. *médecine/sciences.* 1 août 2019;35(8-9):699-702.
91. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes. *médecine/sciences.* 1 août 2019;35(8-9):699-702.
92. Cappello V, Marchetti L, Parlanti P, Landi S, Tonazzini I, Cecchini M, et al. Ultrastructural Characterization of the Lower Motor System in a Mouse Model of Krabbe Disease. *Sci Rep.* 5 déc 2016;6(1):1.

93. Joly F, Nuzzo A, Kapel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2017;52:S5-12.
94. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Tailleux J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm*. 1 sept 2013;52(528):18-21.
95. Derbré S, Launay F. Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534, Supplement):12-5.
96. Wong CB, Iwabuchi N, Xiao J. Exploring the Science behind Bifidobacterium breve M-16V in Infant Health. *Nutrients* [Internet]. 25 juill 2019 [cité 9 janv 2021];11(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723912/>
97. Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharm Basel Switz*. 6 juill 2012;5(7):727-44.
98. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park Y-H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol* [Internet]. 12 avr 2016 [cité 1 janv 2021];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828648/>
99. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 3 avr 2008;358(14):1483-94.
100. Cours (Dermatite atopique) [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <http://umvf.omsk-osma.ru/campus-dermatologie/Cycle2/Poly/1500faq.html>
101. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31232396>
102. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 3 avr 2008;358(14):1483-94.
103. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967466>
104. Fluhr JW, Lachmann N, Baudouin C, Msika P, Darlenski R, Belilovsky CD, et al. Development and organization of human stratum corneum after birth: electron microscopy isotropy score and immunocytochemical corneocyte labelling as epidermal maturation's markers in infancy. *Br J Dermatol*. 2014;171(5):978-86.
105. Scorad [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/atopic-dermatitis/francais/scorad.html>
106. PO-Scorad : L'appli qui calcule la sévérité de votre eczéma | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 24 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/traiter/education-therapeutique-du-patient/lappli-qui-calcule-la-severite-de-votre-eczema-po-scorad>
107. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. juin 2015;73(2):311-8.
108. Wang D, Beck LA. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies:



An Update. *Am J Clin Dermatol.* oct 2016;17(5):425-43.

109. Appay M. Dermatite atopique de l'enfant, un traitement strictement symptomatique. *Actual Pharm.* 1 juin 2020;59(597):18-23.

110. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.

111. Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, Biedermann T. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Semin Immunopathol.* janv 2016;38(1):29-43.

112. Kuo I-H, Carpenter-Mendini A, Yoshida T, McGirt LY, Ivanov AI, Barnes KC, et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J Invest Dermatol.* avr 2013;133(4):988-98.

113. Sumikawa Y, Asada H, Hoshino K, Azukizawa H, Katayama I, Akira S, et al. Induction of beta-defensin 3 in keratinocytes stimulated by bacterial lipopeptides through toll-like receptor 2. *Microbes Infect.* mai 2006;8(6):1513-21.

114. Le TA, Takai T, Vu AT, Kinoshita H, Chen X, Ikeda S, et al. Flagellin induces the expression of thymic stromal lymphopoietin in human keratinocytes via toll-like receptor 5. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(1):31-7.

115. Figure 1. Homozygous FLG mutations lead to complete loss of filaggrin... [Internet]. ResearchGate. [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Homozygous-FLG-mutations-lead-to-complete-loss-of-filaggrin-expression-in-skin\\_fig1\\_7078592](https://www.researchgate.net/figure/Homozygous-FLG-mutations-lead-to-complete-loss-of-filaggrin-expression-in-skin_fig1_7078592)

116. filaggrine - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot25>

117. Netgen. Anomalies de la barrière cutanée dans la dermatite atopique : une piste pour de nouveaux traitements ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-321/Anomalies-de-la-barriere-cutanee-dans-la-dermatite-atopique-une-piste-pour-de-nouveaux-traitements>

118. Bellemere G, Brédif S, Meloni M, Menu F, Baudouin C. Modèles de peau pédiatrique in vitro pour l'étude de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénérologie.* 1 déc 2016;143(12, Supplement):S303.

119. Taieb A. Actualités sur la physiopathologie de la dermatite atopique. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mars 2012;196(3):621-30.

120. L'eczéma du nourrisson : une urgence thérapeutique [Internet]. Eczema Foundation. 2016 [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/cs/node/4291>

121. Cosmetics: An overview - ScienceDirect [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040048609800173>
122. Comprendre l'eczéma atopique | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique>
123. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 1 févr 2016;37(2):91-9.
124. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2005;116(3):706-9.
125. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does « autoreactivity » play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. mai 2012;129(5):1209-1215.e2.
126. Masson E. Évaluation de la corrélation entre PO-SCORAD et échelles de qualité de vie [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/674372>
127. Aboudar S, Akhdari N, Amal S, Hocar O. Qualité de vie de 110 enfants atteints de dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplement):S222.
128. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. juin 2017;139(6):1723-34.
129. Deschildre A, Rancé F. La marche atopique existe-t-elle ? *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2009;49(3):244-6.
130. Dermato-Info. la dermatite atopique [Internet]. [dermato-info.fr](http://dermato-info.fr). [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-de-l%E2%80%99enfant/la-dermatite-atopique>
131. Dermatite atopique à Genève - Centre de dermatologie de Cornavin [Internet]. Centre de dermatologie Cornavin. [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.dermatologiegeneve.ch/renseignez-vous-sur-votre-maladie/dermatite-atopique/>
132. MIEUX VIVRE L'ECZÉMA | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/>
133. Techniques anti-grattage [Internet]. Association Française de l'eczéma. 2017 [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/techniques-anti-grattage/>
134. Recommandations Dermatite atopique de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
135. Darrigade A-S. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2019;146(12, Supplement 3):12S85-95.

136. Darrigade A-S. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2019;146(12, Supplement 3):12S85-95.
137. Corticoïdes locaux [Internet]. [cité 20 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>
138. Faure S. Dermocorticoïdes. *Actual Pharm*. 1 juin 2014;53(537):53-6.
139. P82 - Usage du tacrolimus topique et bénéfice apporté par son utilisation pour la prise en charge des patients présentant une dermatite atopique modérée à sévère et consultant en dermatologie de ville en France - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963805798112>
140. Lacour J-P. Les traitements systémiques de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2019;146(12, Supplement 3):12S76-84.
141. Lacour J-P. Les traitements systémiques de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 déc 2019;146(12, Supplement 3):12S76-84.
142. Mieux vivre l'eczéma en confinement [Internet]. Fundación Eczema. 2020 [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/mieux-vivre-leczema-en-confinement>
143. L'unité phalangette [Internet]. Eczéma atopique. 2020 [cité 1 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.mag-da.fr/https-www.mag-da.fr-2020-03-12-l-unite-phalangette/>
144. Launay F, Stalder J-F, Derbré S. Dermatite atopique et éducation thérapeutique. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534, Supplement):16-20.
145. CHU de Nantes - École de l'atopie [Internet]. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/ecole-de-l-atopie-1>
146. Velter C. Dermatite atopique : corticophobie, dermites et sensibilisations de contact, allergies, complications cutanées, choix du traitement, trisyndrome de Milian, infections du nourrisson, virus ZIKA. *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 mars 2017;144:IIS13-20.

**Auteur :** HENAFF Claire

**Microbiote cutané et prise en charge en dermo-cosmétologie de la dermatite atopique**

**Directeur de thèse :** Pr CABOU Cendrine

**Lieu et date de soutenance :** Toulouse, le 27 janvier 2021

---

**RESUME :** Le microbiote cutané est un acteur essentiel de la barrière cutanée, assurant une défense efficace contre les pathogènes et aussi le maintien de l'intégrité épidermique. La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés. Elle se caractérise par une altération de la barrière cutanée, par une sécheresse intense, et par une modification du microbiote cutané. Des études récentes suggèrent qu'une dysbiose cutanée pourrait favoriser l'apparition de certaines pathologies cutanées comme la dermatite atopique (DA). La modulation du microbiote cutané dans la prise en charge thérapeutique de la DA pourrait se révéler prometteuse. Cette thèse a pour but de vous faire comprendre la nature du lien entre le déséquilibre microbiotique et la dermatite atopique ainsi que la place du pharmacien dans le parcours du patient atteint de cette pathologie.

---

**Skin microbiota and dermo-cosmetology management of atopic dermatitis**

**ABSTRACT :** The skin microbiota is a key player of the skin barrier, providing effective defense against pathogens while maintaining skin integrity. Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease whose prevalence is increasing in industrialized countries. It is characterized by an alteration of the skin barrier, severe dryness, and a modification of the skin microbiota. Recent studies suggest that skin dysbiosis could trigger the development of some skin conditions, including atopic dermatitis. The modulation of the cutaneous microbiota when caring for patients with AD could prove promising. The purpose of this thesis is to grow awareness of the link between microbiota imbalance and atopic dermatitis as well as the pharmacist's role in the journey of patients suffering from this pathology.

---

**Mots-clés :** Microbiote ; microbiote cutané ; peau ; bactéries ; immunité innée ; immunité adaptative ; dermatite atopique ; atopie ; prurit ; traitement probiotique ; conseil ; éducation thérapeutique.

---

**Discipline administrative :** Pharmacie

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Université Paul Sabatier Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35 chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse cedex 09

---