

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2021

THESE 2021 / TOU3 / 2001

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par :

Léa TIREFORT

Le 29/01/2021 à TOULOUSE

IMPLICATION DU MICROBIOTE DANS LE DEVELOPPEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE,
PRISE EN CHARGE DE CELLE-CI ET INTERÊT DE L'UTILISATION DE PRINCIPES ACTIFS BIOTIQUES
PAR VOIE TOPIQUE ET SYSTEMIQUE

Directeur de thèse : Monsieur Mathieu BERGE, Maître de conférences

Président du jury : Monsieur Alexis VALENTIN, Professeur des Universités

Membres du jury

Madame Hélène AUTHIER, Maître de conférences
Monsieur Mathieu BERGE, Maître de conférences
Madame Isabelle MONDON, Docteur en pharmacie



**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

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE 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

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

A Monsieur Alexis VALENTIN, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, je vous prie de recevoir toute ma gratitude et ma reconnaissance.

A Monsieur Mathieu BERGE, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce projet. Merci pour la patience et l'expertise dont vous avez fait preuve.

A Madame Hélène AUTHIER, je vous remercie d'avoir accepté de siéger au jury de cette thèse.

A Madame Isabelle MONDON, merci d'accepter d'être membre du jury et merci pour ces quelques mois (et ces années à venir) passés à la pharmacie.

A mes patronnes de la Pharmacie du Stade, Julie BENHAMOU et Charlotte TABUT pour m'avoir accueillie au sein de leur officine ; merci également au reste de l'équipe, travailler à vos côtés est un réel plaisir.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille sur tous les plans...un merci spécial à ma maman qui a cru en moi à un moment où elle était la seule à le faire 😊 ! Je vous aime fort et suis très reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

A toute ma famille, mes oncles Bernard, mes taties Brigitte et Michèle, mon petit cousin Vincent, mes cousines Sophie, Lucie, Laure, Marie et Noélie ma grand-mère et ma mamie chéries et mon grand-père qui aurait aimé me voir réussir, je pense très fort à toi. Et évidemment à Irène ma deuxième maman que j'aime !

A mon frère Emma, merci d'avoir toujours été là pour moi, notre relation est complexe mais belle, c'est une des choses les plus chères à mes yeux.

A toute la famille Lavielle que je connais depuis 20 ans déjà, merci pour les vacances à Moliets tous ensemble, les Noëls et tout le reste, et à Rémi mon prof d'anglais préféré !

A Maxou, merci pour ta gentillesse et ta douceur constantes et pour ton aide à la mise en page du manuscrit et à Vincent mon coloc, merci pour tes compétences en informatique 😊.

A mes copains de fac, Alice ma petite binôme, Mathéa, prince Ruben et tonton Alvaro, merci pour tous les bons moments passés avec vous ; et à mes amies et collègues de Paris, mon ex-coloc Carlito.

Bien entendu, un énorme merci à mes copines chéries d'enfance et de plus tard : ma jumelle Matheus, Méryll, Amélie, Marion, Claire...c'est une chance d'avoir grandi avec vous, de s'être séparées puis retrouvées, d'avoir vécu tant de choses ensemble. 27 ans que l'on se connaît pour certaines, c'est rare et précieux des amitiés comme ça 😊 Je suis sûre que l'on vieillira ensemble à papoter, boire du thé et autre !

Et à Sam, merci pour tous les moments que l'on passe ensemble et merci de m'avoir poussée à finir ma thèse...je suis heureuse de t'avoir rencontré au commencement de ma nouvelle vie 😊

Cette nouvelle vie...merci au hasard pour les rencontres que tu m'as permis de faire à Nantes, gages d'un renouveau.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
TABLE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION	14
PARTIE I : LES MICROBIOTES	16
1 DEFINITION	16
2 LE MICROBIOTE INTESTINAL	16
3 LE MICROBIOTE CUTANE	18
3.1 RAPPELS CONCERNANT LE TISSU CUTANE	18
3.1.1 <i>Les différentes couches de la peau</i>	18
3.1.2 <i>Les différentes cellules et annexes cutanées</i>	18
3.1.3 <i>Principales fonctions de la peau</i>	20
3.2 DESCRIPTION DU MICROBIOTE CUTANE.....	21
4 TAXONOMIE BACTERIENNE	22
5 ECHANTILLONNAGE DU MICROBIOTE CUTANE	22
5.1 ECOUVILLONNAGE	22
5.2 D-SQUAME.....	23
5.3 BIOPSIE	23
6 COMPOSITION	23
6.1 COMPOSITION DES SITES HUMIDES	24
6.2 COMPOSITION DES SITE RICHES EN SEBUM	25
6.3 COMPOSITION DES SITES SECS	25
7 ROLES	27
7.1 ACTION ANTIBACTERIENNE	27
7.1.1 <i>Barrière chimique</i>	27
7.1.2 <i>Compétition logistique</i>	28
7.2 BARRIERE IMMUNOLOGIQUE ET EDUCATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	29
7.3 ROLE ANTI-INFLAMMATOIRE	31
7.4 MODULATION DU PH	31
8 VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES	32
9 DYSBIOSE	33
PARTIE II : LES PRE-, PRO- ET POST-BIOTIQUES	36
10 LES PREBIOTIQUES	36
10.1 DEFINITION	36
10.2 DANS QUELS ALIMENTS EN TROUVER ?.....	36
11 LES PROBIOTIQUES	36
11.1 DEFINITION	36
11.2 DANS QUELS ALIMENTS EN TROUVER ?.....	37
12 LES POSTBIOTIQUES	37

12.1	DEFINITION	37
12.2	OU EN TROUVER ?	37
PARTIE III : LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE.....		38
13	GENERALITES.....	38
14	SYSTEME LYMPHOÏDE.....	39
14.1	LES ORGANES LYMPHOÏDES	39
14.2	LES CELLULES DE L'IMMUNITE CUTANEE	40
14.2.1	<i>Les cellules phagocytaires de la lignée myéloïde.....</i>	<i>40</i>
14.2.2	<i>Les cellules immunocompétentes.....</i>	<i>40</i>
14.2.3	<i>Les autres composantes de l'immunité cutanée</i>	<i>41</i>
15	MECANISMES DE LA REACTION IMMUNITAIRE INNEE	42
15.1	PREMIER ACTEUR : LA BARRIERE CUTANEO-MUQUEUSE	42
15.2	DEUXIEME ACTEUR : LA REACTION INFLAMMATOIRE.....	42
15.3	TROISIEME ACTEUR : LA PHAGOCYTOSE	42
15.4	QUATRIEME ACTEUR : LES FACTEURS HUMORAUX.....	42
16	COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE	42
17	MECANISMES DE LA REACTION IMMUNITAIRE ACQUISE	43
PARTIE IV : LA DERMATITE ATOPIQUE.....		45
18	GENERALITES.....	45
18.1	DEFINITIONS	45
18.2	EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	46
19	DIAGNOSTIC	51
19.1	METHODES DIAGNOSTIQUES	51
20	EVALUATION DE LA GRAVITE	53
21	CAUSES DE LA DERMATITE ATOPIQUE	57
21.1	PREDISPOSITIONS GENETIQUES	58
21.2	COMPOSANTE IMMUNOLOGIQUE.....	58
21.3	ROLE DU MICROBIOTE.....	59
21.4	ROLE DE L'ENVIRONNEMENT	59
22	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	60
22.1	MODIFICATIONS MICROBIOTIQUES	60
22.1.1	<i>Modifications du microbiote intestinal.....</i>	<i>61</i>
22.1.2	<i>Modifications du microbiote cutané.....</i>	<i>61</i>
22.2	REMANIEMENT MOLECULAIRE	63
22.2.1	<i>Description histologique.....</i>	<i>63</i>
22.2.2	<i>Mécanismes moléculaires</i>	<i>64</i>
23	CLINIQUE ET EVOLUTION	66
23.1	FORMES CLINIQUES SELON L'EVOLUTION DE LA MALADIE.....	66
23.1.1	<i>Poussées de dermatite atopique</i>	<i>66</i>
23.1.2	<i>Chronicité</i>	<i>68</i>
23.1.3	<i>Lichénification</i>	<i>68</i>
23.2	FORMES CLINIQUES SELON L'AGE DU PATIENT	69
23.2.1	<i>DA du nourrisson</i>	<i>69</i>

23.2.2	<i>DA de l'enfant</i>	70
23.2.3	<i>Dermatite atopique de l'adulte</i>	71
23.3	LA MARCHE ATOPIQUE	73
23.4	COMPLICATIONS.....	74
23.4.1	<i>Surinfections virales et bactériennes</i>	74
23.4.2	<i>Autres complications</i>	75
PARTIE V : PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE		76
24	TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE	76
24.1	LES EMOLLIENTS, LES AGENTS OCCLUSIFS ET AUTRES MESURES D'HYGIENE	76
24.2	LES DERMOCORTICOÏDES TOPIQUES	77
24.3	LES INHIBITEURS TOPIQUES DE LA CALCINEURINE	78
25	TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE.....	79
25.1	LES IMMUNOSUPPRESSEURS SYSTEMIQUES	79
25.2	LA PHOTOTHERAPIE.....	82
26	TRAITEMENTS DE TROISIEME LIGNE	82
26.1	LE DUPILUMAB	82
26.2	AUTRES THERAPEUTIQUES	85
PARTIE VI : UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE BIOTIQUE.....		86
27	L'AXE INTESTIN-CERVEAU DEVIENT L'AXE INTESTIN-CERVEAU-PEAU.....	86
27.1	GENERALITES	86
27.2	EXPERIENCE CHEZ LA SOURIS	88
28	TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL	89
29	POUR TRAITER LA DERMATITE ATOPIQUE	90
29.1	DANS LE CADRE D'UNE PREVENTION PRIMAIRE.....	91
29.1.1	<i>Des prébiotiques en prévention</i>	91
29.1.2	<i>Des probiotiques par voie orale en prévention</i>	91
29.2	EN TEMPS QU'ADJUVANTS DANS LE TRAITEMENT DES PUSSEES	95
29.2.1	<i>Par voie orale</i>	95
29.2.2	<i>Par voie topique</i>	96
29.2.3	<i>Lactibiane Topic AD de Pileje</i>	99
30	DES INGREDIENTS BIOTIQUES DEJA EN COSMETIQUE.....	100
30.1	TENDANCE DES INGREDIENTS BIOTIQUES EN COSMETIQUE	101
30.2	GALLINEE : DES INGREDIENTS BIOTIQUES PAR VOIE TOPIQUE EN PREVENTION	102
31	LES BACTERIOPHAGES	103
31.1	DEFINITION ET CYCLE DE PRODUCTION D'UN BACTERIOPHAGE	103
31.2	HISTOIRE DE LA THERAPIE PAR LES BACTERIOPHAGES	104
31.3	CAS CLINIQUE TRAITÉ PAR DES BACTERIOPHAGES	105
CONCLUSION.....		107
BIBLIOGRAPHIE		108

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Fig. 1 : Schéma en coupe de la peau et de ses annexes

Fig. 2 : Composition bactérienne quantitative et qualitative en fonction de la zone corporelle

Fig. 3 : Mécanisme de la compétition logistique entre commensaux et opportunistes

Fig. 4 : Facteurs de variation du microbiote

Fig.5 : Conséquences d'une dysbiose

Fig. 6 : Causes d'une dysbiose

Fig. 7 : Variations de prévalence de la DA chez les enfants de 6 à 7 ans à travers le monde

Fig. 8 : Variations de prévalence de la DA chez les adolescents de 13 à 14 ans à travers le monde

Fig. 9 : Variations de prévalence de la DA chez les adolescents de 13 à 14 ans et chez les adultes en Europe

Fig. 10 : Fiche d'évaluation du SCORAD

Fig. 11 : La DA, une pathologie multifactorielle

Fig. 12 : Le microbiote cutané au cours de la DA

Fig. 13 : Histologie de la DA

Fig. 14 : Mécanismes moléculaires de la DA

Fig. 15 : Placard érythémateux

Fig. 16 : Lésion de DA avec vésicules

Fig. 17 : Phase suintante de la lésion de DA

Fig. 18 : Phase croûteuse de la lésion de DA

Fig. 19 : Excoriations

Fig. 20 : Placard lichénifié

Fig. 21 : Localisation typique des lésions de DA chez le jeune enfant

Fig. 22 : Signe de Dennie-Morgan également appelé double pli sous-palpébral

Fig. 23 : Localisation typique des lésions de DA chez l'enfant (mais également chez l'adulte)

Fig. 24 : Prurigo

Fig. 25 : Eczéma nummulaire

- Fig. 26** : Différentes localisations des lésions de DA selon l'âge du patient
- Fig. 27** : Incidence des pathologies atopiques selon l'âge du patient – la marche atopique
- Fig. 28** : Surinfection à *Staphylococcus aureus*
- Fig. 29** : Surinfection à *Herpes simplex*
- Fig. 30** : Mise en place d'un « wet-wrapping »
- Fig. 31** : Arbre décisionnel de prise en charge de la DA chez l'enfant
- Fig. 32** : Arbre décisionnel de prise en charge de la DA chez l'adulte
- Fig. 33** : Facteurs favorisant ou non la survenue des symptômes de DA
- Fig. 34** : Effets de l'administration orale de probiotiques sur différents paramètres dans un modèle murin
- Fig. 35** : Survol des effets de l'administration de probiotiques
- Fig. 36** : Probabilité de développer une DA au cours du temps après l'administration de probiotiques *versus* placebo
- Fig. 37** : Probabilité de présenter un SCORAD \geq 10 au cours du temps après administration de probiotiques *versus* placebo
- Fig. 38** : Estimation quantitative de la présence de *Staphylococcus aureus* après application topique de *Lactobacillus johnsonii* *versus* placebo
- Fig. 39** : Estimation du SCORAD après application topique de *Lactobacillus johnsonii* *versus* placebo
- Fig. 40** : Population bactérienne après application de Topic AD *versus* placebo
- Fig. 41** : Gamme « La culture » de Gallinée
- Fig. 42** : Anatomie schématisée d'un bactériophage
-

Tab. 1 : Espèces bactériennes des flores transitoire et résidente

Tab. 2 : Espèces bactériennes selon la zone corporelle

Tab. 3 : Principales différences entre immunité innée et acquise

Tab. 4 : Prévalence de la DA et d'autres troubles cutanés en France

Tab. 5 : Différences de prévalence de la DA et d'autres troubles cutanés entre hommes et femmes en France

Tab. 6 : Méthode diagnostique développée par l'United Kingdom Working Party

Tab. 7 : Critères diagnostiques de Hajifin et Rajka

Tab. 8 : 2 scores d'évaluation de la gravité, le SCORAD et l'EASI

Tab. 9 : Pourcentage d'atteinte corporelle, 1^{ère} partie du calcul de l'EASI

Tab. 10 : Sévérité de l'atteinte de différentes zones corporelles, 2^{ème} partie du calcul de l'EASI

Tab. 11 : Caractéristiques de la population bactérienne des lésions de DA

Tab. 12 : Schémas thérapeutiques de la ciclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil

Tab. 13 : Prévalence de la DA et valeurs du SCORAD après absorption de probiotiques *versus* placebo

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMP : antimicrobial peptides

ARN : acide ribonucléique

AZA : azathioprine

BALT : bronchus-associated lymphoid tissue

BCR : B-cell receptor

BSA : body surface area

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellules présentatrice d'antigène

CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4

DA : dermatite atopique

DLQI : dermatology life quality index

EASI : eczema area and severity index

FLG : filaggrine

FNH : facteur naturel d'hydratation

FOS : fructo-oligosaccharide

GALT : gut-associated lymphoid tissue

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

IRAK : interleukin receptor associated kinase

ISAAC : international study of asthma and allergies in childhood

LB : lymphocyte B

LNK : lymphocyte natural killer

LT : lymphocyte T

LTh : lymphocyte T helper

LTreg : lymphocyte T régulateur

MetaHIT : metagenomics of the human intestinal tract

MMF : mycophénolate mofétil

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

MTX : méthotrexate

ORL : oto-rhino-laryngologie

PAMP : pathogen-associated molecular pattern

PNB : polynucléaire basophile

PNE : polynucléaire éosinophile

PNN : polynucléaire neutrophile

PRR : pattern recognition receptor

qPCR : quantitative polymerase chain reaction

SC : sous-cutané(e)

SCORAD : scoring atopic dermatitis

SI : système immunitaire

TGF- β : transforming growth factor- β

TLR : toll-like receptor

TNF : tumor necrosis factor

UV : ultra-violets (rayons)

INTRODUCTION

Parmi tous les organes qui composent le corps humain, la peau représente le plus lourd – 3,5 kg en moyenne – et le plus étendu – 1,80 m² pour un adulte de corpulence moyenne. Elle est la première barrière contre les agressions extérieures et la zone d'échange placée au premier plan.

L'existence du lien peau-monde microbien est connue depuis l'antiquité et c'est Aristote qui émet l'idée d'une éventuelle contamination *via* la peau. Au XIX^{ème} siècle, Robert Koch et Louis Pasteur proposent des hypothèses concernant diverses infections, leur mode de contamination ainsi que leur propagation. Partant de ces observations, la théorie hygiéniste et l'utilisation massive d'antibiotiques font leur apparition, ce qui permet d'enrayer de nombreuses infections mais qui conduit également à la destruction des microbiotes.

Depuis de nombreuses années déjà, les rôles du microbiote intestinal ont été mis en lumière et ce dernier est considéré comme un organe à part entière. A ce jour, les microbiotes ne sont plus considérés comme de simples ensembles de populations microbiennes « inertes », mais comme une somme de fonctionnalités qui interagissent constamment avec leur hôte afin de le maintenir en bonne santé. Par ailleurs, beaucoup de connaissances ont été apportées concernant les microbiotes intestinal et cutané mais des lacunes persistent lorsque l'on s'intéresse aux virus et parasites peuplant ces derniers. Relativement autonomes, les microbiotes disposent de leurs propres moyens d'interaction entre ses habitants et le reste du corps et hébergent cent fois plus de bactéries que l'ensemble des cellules humaines, pour un poids total de 2kg concernant le microbiote intestinal.

Il existe une réelle coévolution, un commensalisme et un mutualisme élaborés entre l'hôte et ses microbiotes. Les micro-organismes profitent de l'hôte en ce qui concerne les nutriments et les conditions de vie tandis que l'hôte tire profit des microbes qu'il abrite afin d'assurer de nombreuses fonctions, comme la défense contre les pathogènes. En effet, lorsque l'on s'intéresse au microbiote cutané, il est possible de dire que celui-ci a un rôle anti-inflammatoire certain ainsi qu'un rôle dans le maintien de l'homéostasie cutanée. Outre ce rôle de protection, si le microbiote vient à être altéré, il est possible de voir survenir diverses pathologies ou du moins l'entretien de phases inflammatoires dues à ces dernières. Grâce à la métagénomique, il a enfin été possible de séquencer l'ADN et d'avoir donc une vue

d'ensemble de la diversité des populations bactériennes chez des individus sains et malades. Des similitudes ont alors été découvertes quant aux populations présentes dans certains sites corporels lors de certaines pathologies.

Partant de ce constat, les chercheurs ont pu observer des populations particulières chez les patients souffrant de dermatite atopique, aussi appelée eczéma. En effet, au niveau des lésions, il existe des modifications qualitatives et quantitatives bactériennes, à savoir une diminution de la diversité et une augmentation quantitative de certaines espèces comme *Staphylococcus aureus*. Outre ces modifications, il existe des mécanismes immunitaires et allergiques à l'origine de cette pathologie que nous nous efforceront de détailler. La DA représente de nos jours un problème de santé publique par son incidence croissante dans les pays en voie de développement et stable mais élevée dans les pays développés. Son origine est multifactorielle et ses traitements relativement bien développés bien qu'il existe souvent des rebonds à l'arrêt de ces derniers. Pourquoi ne pas se tourner vers une médecine alternative afin de pallier les désagréments causés comme par exemple l'utilisation d'ingrédients biotiques ? De nos jours, les probiotiques par voie orale se démocratisent dans le traitement adjuvant de la DA mais quid des probiotiques par voie topique ? Plusieurs études ont vu le jour et bien qu'elles ne soient pas toutes concluantes, des crèmes à base d'ingrédients biotiques pourraient permettre de limiter la sévérité des symptômes de la DA et rétablissant un microbiote cutané normal et en permettant donc de diminuer l'inflammation.

PARTIE I : LES MICROBIOTES

1 DEFINITION

Cette relation équilibrée entre la population résidente et son hôte existe depuis que les êtres pluricellulaires sont apparus sur terre. En effet, la justesse et la robustesse de la symbiose homme-microbes est le fruit d'une coévolution d'un milliard d'années. De nombreuses études prouvent aujourd'hui la relation tout à fait mutualiste qu'il existe entre un microbiote et son hôte : l'Homme offre à ses micro-organismes un environnement propice à leur développement en termes de température, de pH, d'oxygène et de nutriments et en échange, les microbiotes participent à de nombreuses fonctions nécessaires à la physiologie humaine.

Le microbiote est composé par 3 types de bactéries : les bactéries symbiotiques qui ont un effet bénéfique pour l'organisme, les bactéries commensales qui vivent simplement sur leur hôte et les bactéries opportunistes qui ne sont que passagères et qui peuvent devenir pathogènes dans certaines conditions (1).

2 LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal a été le premier à être étudié dès la fin des années 1800. Il est le plus important de tous les microbiotes car il est constitué de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, ce qui représente 2 à 10 fois plus que les cellules composant le corps humain et un poids total de 2kg.

Etudié depuis déjà de nombreuses années, les chercheurs se sont rendu compte de la complexité de cet organe à part entière. En effet, bien au-delà de la fonction de digestion, le microbiote intestinal joue de grands rôles. Parmi eux, nous retrouvons un rôle de barrière, de digestion, métabolique (digestion des glucides, des lipides, des protéines et des gaz mais également synthèse de vitamines et autres composés) et immunitaire.

Une étude nommée MetaHIT, a eu pour objectif de séquencer l'ensemble des génomes microbiens intestinaux. Sur l'ensemble des 124 individus étudiés, les résultats ont mis en évidence la présence de 3,3 millions de gènes, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes, dont une large majorité sont des bactéries. D'un point de vue individuel, cette étude a démontré l'existence de 540 000 gènes microbiens chez chaque individu, soient environ 160 espèces bactériennes, réparties en sept phyla (2).

A l'image de l'empreinte génétique, le microbiote intestinal varie d'un individu à l'autre. Un individu sain dispose d'environ de 160 espèces de bactéries : la moitié est en général retrouvée d'un individu à l'autre. 15 à 20 espèces seraient d'ailleurs en charge des fonctions essentielles et retrouvées au sein de la population générale. Selon l'espèce qui prédomine dans le tube digestif, il est possible de séparer les individus en entérotypes (3).

Encore récemment, on pensait que l'intestin des nouveaux nés était stérile. Or, de récents travaux démontreraient qu'une colonisation du liquide amniotique (4), du placenta et du sang du cordon (5) existe. A la naissance, l'intestin de l'enfant va peu à peu être colonisé par d'autres germes qui proviennent du vagin - si l'enfant naît par voie basse – de l'intestin et de la peau de la mère – si l'enfant naît par césarienne. Ce n'est que lors de la diversification alimentaire que le microbiote de l'enfant va tendre vers celui de l'adulte (6). Lors d'une césarienne, il est possible d'observer un retard de prolifération des bactéries indispensables à la constitution du microbiote. L'allaitement, lui aussi, joue un grand rôle dans la colonisation intestinale de l'enfant. Le microbiote d'un enfant sera considéré comme stable et fonctionnel vers l'âge de 2-4 ans. De nos jours, notamment avec l'augmentation de la pratique de césariennes et la diminution du nombre d'enfants allaités au sein, on observe une forte augmentation de la prévalence de l'atopie qui est passée de 5% en 1950 à 40% de nos jours. Cette augmentation est due aux pratiques précédemment citées mais également à beaucoup d'autres facteurs comme, par exemple, le mode de vie (7).

Certains facteurs modifient l'implantation du microbiote intestinal :

- Le type d'accouchement et le mode d'alimentation, comme vu précédemment,
- La génétique,
- L'origine géographique,
- Une antibiothérapie de la mère ou de l'enfant en post-accouchement (8).

3 LE MICROBIOTE CUTANE

3.1 Rappels concernant le tissu cutané

3.1.1 Les différentes couches de la peau

La peau est l'organe le plus lourd du corps humain ; en effet, elle pèse en moyenne 3,5kg. Il s'agit de la première barrière contre les agressions extérieures ou encore contre la déshydratation.

Pour rappel, la peau est composée de plusieurs couches tissulaires qui sont, de la plus superficielle à la plus profonde :

- L'épiderme qui est lui-même composé de 4 couches cellulaires (de la plus superficielle à la plus profonde) :
 - o La couche cornée,
 - o La couche granuleuse,
 - o La couche épineuse,
 - o La couche basale.
- Le derme,
- L'hypoderme.

3.1.2 Les différentes cellules et annexes cutanées

3.1.2.1 Cellules épidermiques

Les principales cellules composant l'épiderme sont les kératinocytes. Au niveau de la couche basale se trouvent des cellules souches qui permettent un renouvellement permanent de l'épiderme. Ces dernières mûrissent au fur et à mesure qu'elles deviennent plus superficielles d'un point de vue anatomique.

Lorsque l'on va de la couche la plus profonde à la plus superficielle de l'épiderme, les cellules sont de plus en plus aplaties et s'enrichissent en grains de kératohyaline. La filaggrine et la kératohyaline sont les deux principales protéines associées aux filaments intermédiaires qui interagissent avec les filaments de kératine de la peau. Elles confèrent des caractéristiques morphologiques précises aux kératinocytes. Les granules de kératohyaline éclatent durant la maturation du kératinocyte afin que la protéine puisse ensuite s'associer à la kératine et constituer le ciment intercellulaire de la couche la plus superficielle. Au niveau de cette dernière, les kératinocytes prennent le nom de « cornéocytes », qui sont des cellules mortes,

énucléées et dépourvues d'organites. Ils desquament de manière régulière, sont en phase terminale de différenciation et ont commencé cette dernière 4 semaines plus tôt, au niveau de la couche basale.

Entre les kératinocytes se trouvent les mélanocytes, responsables de la sécrétion de mélanine sous l'influence des rayons ultra-violets. D'autres types cellulaires sont également représentés au sein de l'épiderme : les cellules de Merckel, qui sont des cellules nerveuses et des cellules immunitaires, les cellules de Langherans.

3.1.2.2 Cellules dermiques

Le derme et l'épiderme sont séparés par la barrière dermo-épidermique, qui constitue un rempart contre les agressions extérieures. Le derme est principalement constitué de fibres de collagène, d'élastine et de réticuline.

Il est séparé en :

- Derme papillaire : couche la plus superficielle qui contient des vaisseaux sanguins et des terminaisons nerveuses,
- Derme réticulaire : couche la plus profonde qui contient des fibroblastes (synthétisant les fibres de collagène), des vaisseaux et les annexes cutanées, à savoir les glandes sudoripares et sébacées et les poils. Les éléments constitutifs de cette couche baignent dans la matrice extra-cellulaire.

Il est également possible d'y retrouver des cellules de l'immunité comme des lymphocytes, des mastocytes et des macrophages.

3.1.2.3 L'hypoderme

L'hypoderme se situe sous le derme et est principalement constitué d'adipocytes afin d'assurer la présence d'une réserve énergétique. Il joue un rôle de barrière thermique et d'amortisseur dans les cas d'agressions mécaniques à type de chocs (9).

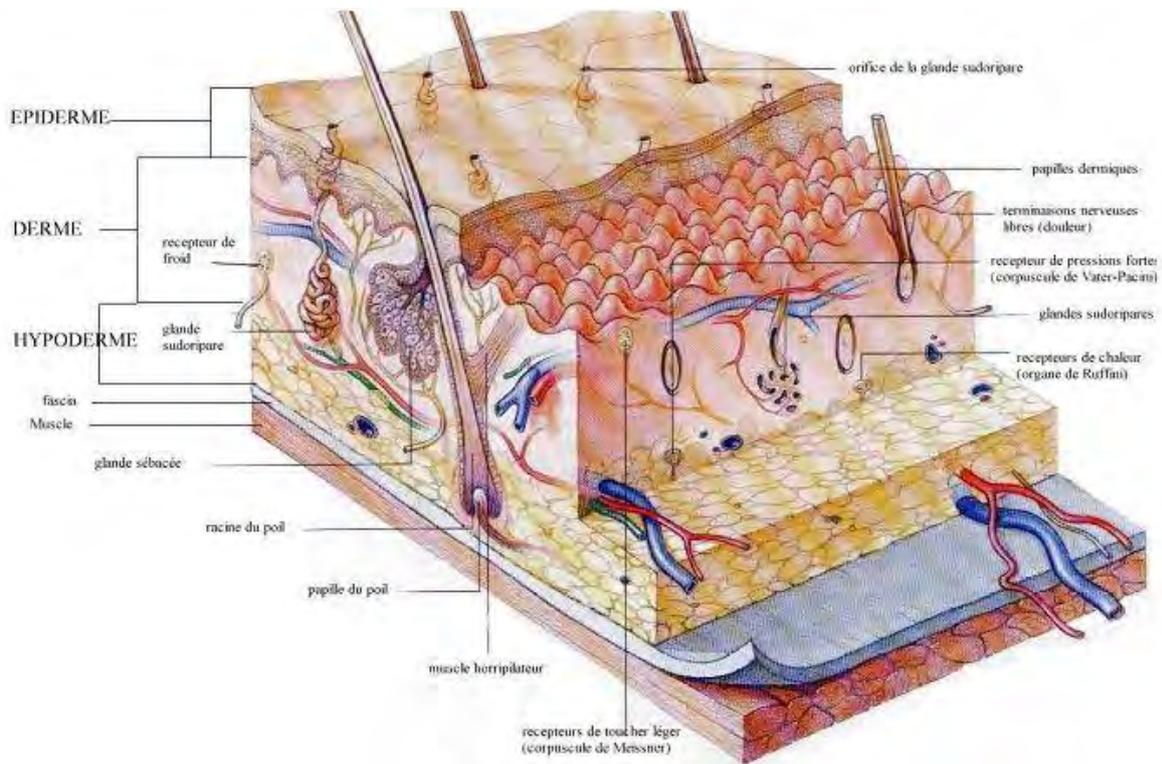


Figure 1 : Schéma en coupe de la peau et de ses annexes (9)

3.1.2.4 Annexes cutanées

Viennent s'ajouter à ces différentes couches des annexes : les follicules pileux, les glandes sébacées et les glandes sudoripares eccrines et apocrines. Ces dernières participent au maintien du pH cutané acide afin d'éviter la colonisation par des pathogènes et ne sécrètent pas les mêmes composés, elles offrent donc 2 environnements en tous points différents l'un de l'autre. Les glandes sébacées, elles, sécrètent un liquide riche en lipides qui pourrait s'apparenter à un manteau hydrophobe ayant également des propriétés antibactériennes.

3.1.3 Principales fonctions de la peau

Les fonctions majoritaires de la peau sont d'assurer une barrière chimique et mécanique envers les différentes agressions exogènes, de maintenir l'homéostasie thermique, de retenir l'eau et également de remplir un rôle de synthèse métabolique.

La température corporelle varie selon les différentes localisations et son pH est légèrement acide. L'environnement qu'elle crée varie d'un endroit à l'autre (différence de pH, de température, de pilosité, de sécrétion sudorale/sébacée), elle est donc responsable de la création de plusieurs niches offrant chacune un micro-environnement différent.

3.2 Description du microbiote cutané

Le microbiote cutané est le 3^{ème} microbiote d'un point de vue quantitatif - après les microbiotes intestinal et buccal – avec 10^6 germes au cm^2 dont 500 germes différents et 10^{14} bactéries dont plus de 300 sous-espèces commensales (10).

Il y a encore peu de temps, l'analyse du microbiote cutané s'effectuait grâce à l'analyse de cultures bactériennes en conditions de laboratoire. Cependant, dans de telles conditions, moins d'1% des bactéries est capable de pousser, ce qui n'est absolument pas représentatif de l'intégralité de leur population. Par ailleurs, d'autres souches prolifèrent plus facilement en culture, elles sont donc sur-représentées. Heureusement, les progrès réalisés concernant l'analyse du microbiote intestinal sont également applicables au microbiote cutané. En effet, la métagénomique a permis d'éliminer la phase de culture en laboratoire afin d'avoir des résultats non biaisés et une idée exhaustive de la population bactérienne d'un individu à un instant t (11).

Tout comme le microbiote intestinal, le microbiote cutané est composé d'une multitude de micro-organismes : bactéries, archées, virus, champignons, levures et acariens. Ces derniers colonisent plus spécifiquement la couche cornée de l'épiderme, les appendices cutanés comme les glandes sudoripares et les follicules pileux, mais peuvent être retrouvés jusqu'au derme adipeux voire l'hypoderme (12).

Il se constitue dès la naissance grâce au microbiote de la mère : si l'enfant naît par voie basse, son microbiote cutané ressemblera au microbiote vaginal de la mère, tandis que s'il naît par césarienne, il ressemblera à celui de la peau du ventre de cette dernière. Ce processus de première colonisation est indispensable à la tolérance de l'organisme de l'enfant vis-à-vis des micro-organismes non pathogènes. La composition du microbiote va ensuite s'enrichir au contact de l'environnement et à la suite des changements concernant la température et l'humidité. Cette diversification se continue alors avec les variations induites par la puberté et les expositions environnementales. Il est possible d'observer une certaine instabilité du microbiote durant l'enfance, qui évolue rapidement en augmentant sa diversité et sa composition quantitative et finira par acquérir une capacité de résilience face aux stimuli extérieurs, ce qui lui confèrera sa relative stabilité dans le temps.

Le microbiote cutané peut être séparé en 2 catégories : la population résidente, commensale et non pathogène dans des proportions normales qui se reconstitue dès qu'elle est attaquée par des facteurs agressifs et la population transitaire qui peut coloniser la peau pendant quelques heures à quelques jours, profitant d'une modification de l'habitat pour proliférer, pouvant être pathogène ou non. Cette dernière peut provenir de sources exogènes ou d'autres microbiotes du corps humain et est beaucoup plus sensibles aux variations environnementales.

Une communication importante a lieu au sein même du microbiote : il existe un dialogue bactérie-bactérie, virus-bactérie *via* les phages et champignon-bactérie. En effet, la prolifération de certaines souches entraîne la mort d'autres et inversement. Les phages sont également capables d'influencer la présence de leurs hôtes (13).

4 TAXONOMIE BACTERIENNE

Afin de classer les bactéries, il a été nécessaire de diviser leur population plusieurs fois jusqu'à atteindre la précision requise pour les nommer. Elles appartiennent toutes au règne des procaryotes au sein duquel elles font partie du domaine des *Bacteria* puis sont classées comme suit :

Phylum → Classe → Ordre → Famille → Genre → Espèce → (Sous espèce)

L'espèce recense l'ensemble des souches bactériennes possédant un pourcentage d'hybridation de l'ADN $\geq 70\%$. Une souche est nommée en latin par son nom de genre suivi de son nom d'espèce ; lorsque l'on précise « *sp.* » à la suite du nom de genre, c'est que l'on parle d'une espèce en particulier alors que lorsque l'on précise « *spp.* », il s'agit de l'ensemble des espèces du genre énoncé.

5 ECHANTILLONNAGE DU MICROBIOTE CUTANE

5.1 Ecouvillonnage

L'écouvillonnage à l'aide d'un coton-tige stérile est la méthode la plus simple et la plus pratique pour explorer le microbiote cutané. Malheureusement, cette technique est non exhaustive étant donné qu'elle ne permet de recueillir que les micro-organismes vivant au sein de la couche cornée (14).

5.2 D-squame

Le grattage de peau, aussi appelé « D-squame », se pratique à l'aide d'un ruban adhésif. Cette technique permet de récupérer plus de matériel d'étude que la précédente puisqu'elle parvient à récolter des micro-organismes provenant de la couche cornée à la couche granulaire mais également de la partie superficielle des follicules.

5.3 Biopsie

La biopsie est une technique invasive mais reste celle qui offre la meilleure représentation du microbiote cutané. En effet, elle permet de récolter les micro-organismes de l'épiderme, du derme mais aussi des follicules pileux et des glandes sébacées. En raison de son invasivité, cette méthode d'exploration n'est utilisée que pour des analyses qualitatives (15).

6 COMPOSITION

Fut un temps, les conditions de culture n'autorisaient la pousse que d'une minorité de germes et nous ne pouvions donc pas dresser une liste exhaustive de l'ensemble des souches peuplant l'épiderme humain. De nos jours, des travaux comme ceux du National Institute of Health lancés en 2007 ont permis de contourner les limites techniques liées à la culture de certaines bactéries. En effet, ces travaux se sont basés sur l'amplification de la petite sous-unité d'ARN ribosomal procaryote et le séquençage de cette dernière. En effet, la sous-unité 16S est retrouvée chez toutes les bactéries et les archées mais pas chez les eucaryotes, ce qui permet également de quantifier la présence d'une souche au sein de l'échantillon analysé après amplification. Cette méthode est appelée la « métagénomique » (16).

Grâce à ces progrès spectaculaires il a été possible d'identifier les micro-organismes vivant à la surface de notre peau : l'ensemble des gènes recueillis a alors été nommé « microbiome ».

Pas moins de 19 phyla ont été identifiés comme faisant partie du microbiote bactérien de la peau. Les 4 phyla principaux sont :

- *Actinobacteria* (51,8 %),
- *Firmicutes* (24.4 %),
- *Proteobacteria* (16,5 %),
- *Bacteroidetes* (6,3 %).

Flore résidente		Germe	
Flore résidente	Bactéries	Cocci Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative – <i>S. epidermidis</i> – <i>S. hominis</i> – <i>S. haemolyticus</i>
		Germes corynébactériiformes	– Corynebactéries – <i>Brevibacterium</i> – Propionibactéries – Microcoques
		Bactéries Gram négatif	– <i>Acinetobacter</i>
	Parasites	Acaréens	– <i>Demodex</i>
	Levures		– <i>Malassezia</i>
	Virus		– Papillomavirus humains
Flore transitaire	Bactéries		– <i>Staphylococcus aureus</i> – Streptocoques – <i>Bacillus</i> – <i>Neisseria</i>
		Bacilles Gram négatif	– <i>Pseudomonas</i>
	Levures		– <i>Candida albicans</i> – <i>Candida parapsilopsis</i>

Tableau 1 : Espèces bactériennes des flores transitaire et résidente (14)

Les principaux genres représentés sont *Corynebacteria*, *Propionibacteria* et *Staphylococci*. La quantité de chaque groupe dépend de la partie du corps étudiée, c'est-à-dire que la population bactérienne varie selon que l'on s'intéresse à :

- Une zone sèche (bras, paumes des mains, fessiers),
- Une zone sébacée (front, ailes du nez, pli rétro-auriculaire, dos, haut du torse, arrière du cuir chevelu),
- Une zone humide (aisselles, fosses cubitale et poplitée, pli inguinal, nombril, espaces interdigitaux, sillon inter-fessier, voute plantaire, narines),
- Une niche microbienne (glandes sudoripares, follicules pileux, derme) (17).

6.1 Composition des sites humides

Les régions humides comme le creux axillaire seront colonisées surtout par des bactéries aérobies à Gram positif comme *Staphylococcus* (principalement *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus hominis*), *Micrococcus* et *Corynebacterium* spp.. Les *Staphylococci* utilisent l'urée et la sueur comme source d'azote, ce sont d'ailleurs ces derniers et les *Corynebacteria* qui sont responsables de la mauvaise odeur de la transpiration suite à la dégradation de celle-ci (18).

6.2 Composition des sites riches en sébum

Les follicules pileux par exemple, sont des endroits riches en lipides et où l'oxygène n'est pas disponible on y retrouvera donc principalement des bactéries lipophiles anaérobies comme les *Propionibacteria*. La diversité de ces sites est assez restreinte, elles ne subissent donc que peu de variations de composition au cours du temps.

C'est également au niveau de ces sites que l'on retrouve la plus grande concentration en *Malassezia*, un des champignons les plus présents sur la peau. En effet, cette levure représente 53 à 80% des organismes fongiques de la peau et est principalement retrouvée au niveau du cuir chevelu et d'autres endroits riches en sébum. Par ailleurs, il est possible de retrouver *Malassezia* dès les premiers jours de vie chez 100% des nouveaux nés. Sa concentration augmentera jusqu'à atteindre un pic de 16 à 18 ans chez le garçon et de 10 à 12 ans chez la fille. Elle diminuera ensuite jusqu'à la sénescence (19).

6.3 Composition des sites secs

Enfin, les endroits secs abriteront une population plus hétérogène, à savoir, composée de *Staphylococcus spp.* (principalement *Staphylococcus haemolyticus*), quelques *Propionibacteria*, *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Enhydrobacter spp.* et *Streptococcus spp.*. Ces sites représentent les 4 phyla et leur diversité est supérieure à celle de l'intestin et de la bouche chez un même individu. Ils sont riches en bactéries à Gram négatif, bactéries que l'on pensait être présentes seulement au niveau du tractus digestif. C'est également au sein de ces sites que les variations se font le plus ressentir : plus la diversité est élevée, plus le site est susceptible de subir des changements de composition (20).

Table I Normal human skin microbiome^a

Skin type	Normal microbiome (most abundant bacterial groups)
Sebaceous skin	<i>Propionibacteria spp.</i> , <i>Corynebacteria spp.</i> , other <i>Actinobacteriales spp.</i> , <i>Staphylococci spp.</i>
Moist skin	<i>Corynebacteria spp.</i> , <i>Staphylococci spp.</i> , <i>β-Proteobacteria</i> , <i>γ-Proteobacteria</i>
Dry skin	<i>β-Proteobacteria</i> , <i>Corynebacteria spp.</i> , <i>Flavobacteriales</i>

Tableau 2 : Espèces bactériennes selon la zone corporelle (21)

La colonisation par *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis* et *Staphylococcus haemolyticus* survient dans les premiers jours de vie tandis que les autres souches ne coloniseront le corps que plusieurs mois après la naissance.

Concernant la composition du derme, les chercheurs émettent pour l'instant l'hypothèse que certaines cellules de la peau ont la capacité de phagocyter certains micro-organismes superficiels pour les transloquer au niveau sub-épidermal. Par ailleurs, il est possible d'affirmer que plus on se rapproche du derme, plus le nombre de bactéries anaérobies augmente tandis que celui des bactéries aérobies diminue (22).

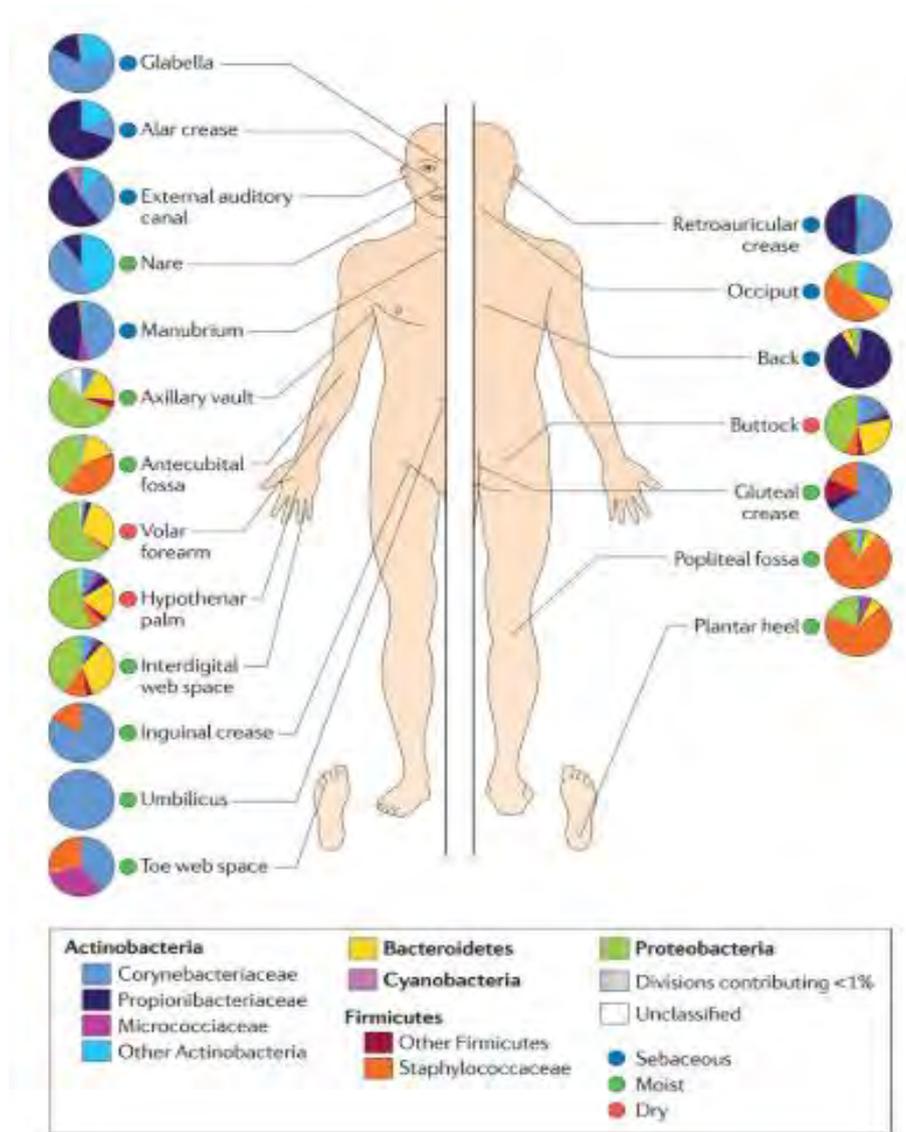


Figure 2 : composition bactérienne quantitative et qualitative en fonction de la zone corporelle (20)

Les micro-organismes non bactériens du microbiote cutané sont moins bien connus car moins bien étudiés. Parmi les principales espèces de champignons, acariens et virus, il est possible de citer les espèces suivantes comme étant des souches majeures de la composition du microbiote cutané.

En plus de *Malassezia*, qui représente l'espèce fongique la plus représentée, nous retrouvons les espèces suivantes : *Debaryomyces* et *Cryptococcus spp.*

Des acariens du genre *Demodex* (*Demodex folliculorum* et *Demodex brevis*) sont également retrouvés et résident communément dans les follicules pileux du visage et autres endroits sébacés. Historiquement, la prolifération de ces souches est associée au développement de désordres cutanés comme la rosacée ou la blépharite chronique (23).

Pour terminer, il est important de noter que le virome représente également une partie non négligeable du microbiote cutané. Cependant, il est moins bien étudié et donc moins bien caractérisé. Il est également scindé en une population commensale et une population transitaire. Les 3 familles prédominantes sont *Papillomaviridae*, *Polyomaviridae* et *Circoviridae*, ce qui confirme l'existence de porteurs sains de papillomavirus (24).

7 ROLES

Durant de nombreuses années, les scientifiques pensaient que la présence des bactéries était principalement due au bénéfice que ces dernières tirent de leur hôte. Au fil du temps, ils se sont rendu compte que les organismes composant le microbiote avaient de nombreux rôles – notamment de protection - vis-à-vis de leur hôte.

7.1 Action antibactérienne

7.1.1 Barrière chimique

Cette barrière chimique est principalement représentée par la sécrétion - par certains micro-organismes – de peptides anti-microbiens à activité antibiotique. Ces AMPs peuvent également être produits par les cellules épithéliales cutanées ou par les cellules immunes infiltrant la peau sous l'induction du microbiote. Cette sécrétion se fait après reconnaissance d'un commensal par une cellule de l'hôte via un TLR. Parmi les AMPs, nous retrouvons les

bactériocines, des molécules ayant des propriétés bactéricides et bactériostatiques, ou encore les défensines, qui sont produites par les kératinocytes.

En plus des AMPs, le microbiote a la capacité de sécréter de l'acide lactique, qui, lui aussi, a une activité antibactérienne.

Par ailleurs, certaines bactéries comme *Propionibacterium acnes*, libèrent, via leurs lipases, des acides gras provenant du sébum. Ces acides gras permettront alors de maintenir un pH cutané acide, ce qui empêchera la pousse de souches comme *Staphylococcus aureus* ou *Staphylococcus pyogenes* tout en stimulant la croissance de germes comme des *Staphylococci* ou des *Corynebacteria* commensaux.

Un autre exemple de l'activité antimicrobienne du microbiote réside en la capacité qu'a *Staphylococcus epidermidis*, une des bactéries dominantes du microbiote cutané, à interagir avec son hôte afin de lutter contre les infections à *Staphylococcus aureus* et d'inhiber la formation d'un biofilm. Un sous ensemble de *Staphylococcus epidermidis* exprime en effet une endopeptidase qui est capable de fonctionner en synergie avec la β -défensine humaine qui est un AMP afin d'interférer avec la colonisation par *Staphylococcus aureus*. Cette fonction assurée par *Staphylococcus epidermidis* témoigne une nouvelle fois du commensalisme poussé qui existe entre l'hôte et son microbiote car seul, l'organisme humain ne dispose pas de suffisamment d'armes afin de combattre *Staphylococcus aureus* (25).

7.1.2 Compétition logistique

Cette compétition est le mécanisme de protection le plus simple utilisé par le microbiote. En effet, les organismes le constituant entrent en compétition pour les nutriments et pour l'espace avec les éventuels pathogènes. Si le microbiote cutané est en bonne santé et donc en bonnes proportions, les bactéries néfastes pour l'homme ne pourront se développer que difficilement, faute de nourriture et d'espace à coloniser. Une expérience a d'ailleurs montré que des doigts désinfectés étaient plus susceptibles d'être contaminés par des streptocoques du groupe A ou de subir une sur-prolifération par *Staphylococcus epidermidis* que s'ils étaient précédemmentensemencés de staphylocoque commensal. Dans cette expérience, il serait tout de même légitime de noter que ce résultat peut également être obtenu à la suite de la sécrétion d'AMPs par le staphylocoque commensal. En effet, ce dernier est capable de

sécréter de la toxine delta, ce qui, à la suite d'une collaboration avec l'hôte, conduit à la mort du streptocoque pathogène (26).

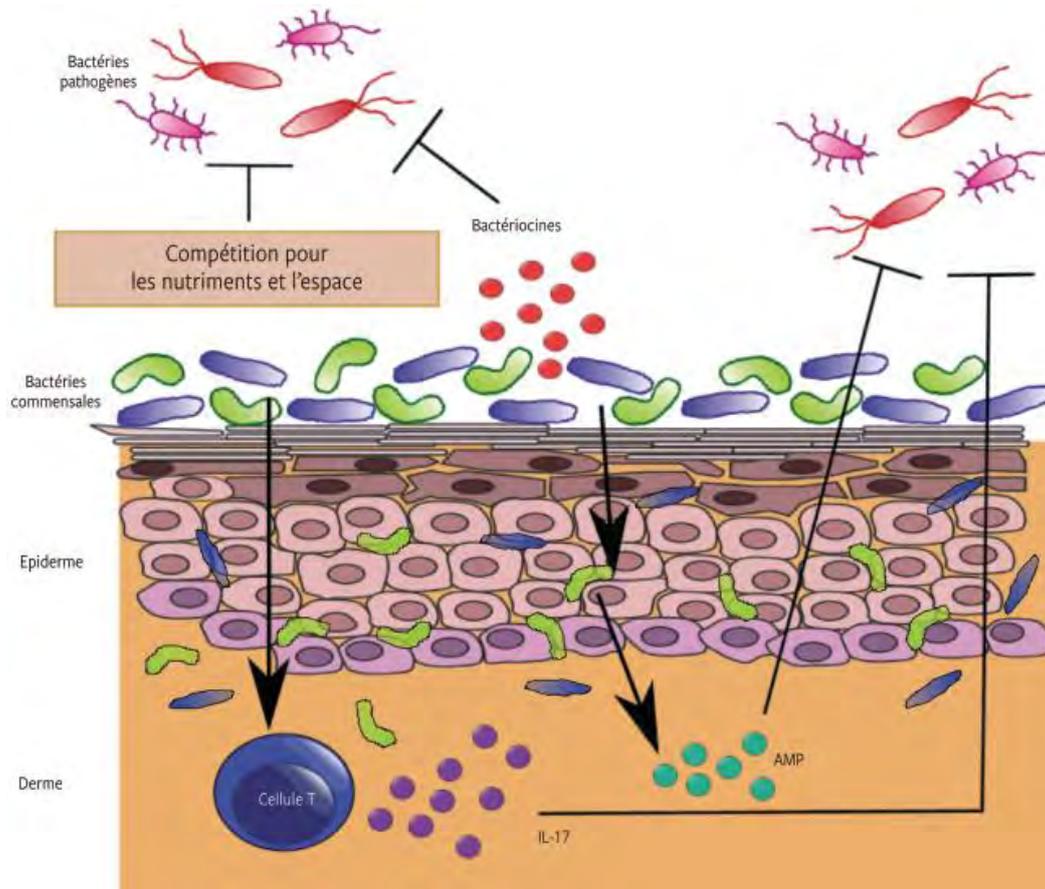


Figure 3 : Mécanisme de la compétition logistique entre commensaux et opportunistes (22)

7.2 Barrière immunologique et éducation du système immunitaire

La notion de barrière immunologique est d'abord apparue après l'observation du microbiote intestinal : ce dernier est à présent considéré comme indispensable pour le développement des tissus lymphoïdes associés au tube digestif et des ganglions lymphatiques mésentériques.

La communication entre l'hôte et ses microbes est très importante, 30% du transcriptome des cellules épithéliales y seraient d'ailleurs dédiés. Il existe un rapport étroit entre les micro-organismes peuplant la surface de la peau et le SI humain. En effet, ces bactéries sont capables d'influencer leurs cellules hôtes, contribuant ainsi à l'immunité. Il est d'ailleurs possible que certains micro-organismes activent l'immunité médiée par les mastocytes, suppriment les

réactions inflammatoires incontrôlées lors de la guérison de blessures ou stimulent la maturation cutanée des LT.

Les cellules épidermiques de Langerhans et les kératinocytes sont en mesure de reconnaître les micro-organismes commensaux via leurs PRRs (pattern recognition factor) tels que des TLRs (toll like receptor) et de contrôler à leur tour les LT naïfs afin de limiter la production d'AMPs par les kératinocytes. Pour ce faire, ces PRR reconnaissent des PAMPs qui peuvent être la flagelline, des acides nucléiques, le lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif, certains éléments de cellules fongiques, le peptidoglycane ou l'acide lipoteichoïque des bactéries à Gram positif. Cette reconnaissance induit normalement l'activation de la réponse immunitaire innée ayant pour résultat la sécrétion d'AMPs, de cytokines et de chemokines. Cependant, la peau est capable de faire la distinction entre un micro-organisme commensal et un élément pathogène. Le mécanisme de cette discrimination n'est pas tout à fait clair mais pourrait résider dans la désensibilisation des TLRs à la suite d'une exposition prolongée aux commensaux, dans la diminution de l'expression des TLRs à la surface des cellules, ou encore dans l'activation des inhibiteurs de la voie TLR IL-1 kinase-3 (IRAK3). À la suite d'une telle exposition, les récepteurs cutanés vont comme s'habituer à la présence de certaines souches, ce qui va permettre de les tolérer (27).

Un des principaux exemples de l'interaction entre les bactéries résidentes et le SI est *Staphylococcus epidermidis*. Ce dernier est en mesure de réguler la réponse immunitaire innée de l'hôte. En effet, il produirait des modulines qui peuvent inhiber sélectivement les agents pathogènes cutanés, tels que *Staphylococcus aureus* et un streptocoque du groupe A. De récentes études montrent également que la signalisation TLR induite par le commensal pourrait être nécessaire pour la survie et la réparation cellulaires pendant l'infection.

Staphylococcus epidermidis est également capable de stimuler la production d'IL-17 et d'IFN- γ par les LT, ce qui est indispensable afin d'assurer la défense contre les infections à *Candida* ou contre la prolifération de bactéries pathogènes. En effet, Naik et al. ont démontré que des souris axéniques sont incapables de développer une réponse immune adéquate à l'encontre de *Leishmania major*. Les taux de cytokines pro-inflammatoires sont en effet abaissés comparativement à des souris normales et le simple fait de laisser *Staphylococcus epidermidis* coloniser leur peau entraîne une augmentation d'IL-17 et d'IFN- γ . A l'inverse, la colonisation

de la peau par des bactéries du tube digestif ne permet pas aux souris axéniques de lutter contre l'infection induite par *Leishmania major*, ce qui laisse imaginer une relation privilégiée entre le SI d'un tissu donné et les bactéries qui y vivent naturellement (28)(29).

7.3 Rôle anti-inflammatoire

Lai et al. ont démontré que *Staphylococcus epidermidis* est capable de réguler négativement l'inflammation. Les cellules cutanées en apoptose à la suite d'un traumatisme libèrent de l'ARN qui stimule un TLR kératinocytaire. Cette stimulation déclenche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. A son tour, *Staphylococcus epidermidis* va sécréter de l'acide lipotechoïque, ligand d'un autre TLR kératinocytaire, et dont la stimulation permet d'inhiber la cascade pro-inflammatoire induite par la liaison TLR-ARN. Par ailleurs, Volz et al. ont montré que *Vitreoscilla filiformis* est capable de stimuler un TLR. Ceci aura un effet anti-inflammatoire chez des patients atteints d'AD via l'induction de la différenciation de cellules T régulatrices. Cet effet régulateur s'avère bénéfique lors d'inflammations chroniques mais peut se révéler délétère dans des situations d'inflammation aiguë. En effet, ce stade est souvent indispensable à la cicatrisation (30). En effet, Canesso et al. montrent que des souris axéniques ayant une plaie cicatrisent plus rapidement que des souris ayant un microbiote cutané normal. Cette guérison de meilleure qualité chez des souris axéniques est rendue possible grâce à une diminution de l'infiltrat en PNN, une augmentation de l'infiltrat en macrophages et mastocytes et une meilleure angiogénèse (31).

7.4 Modulation du pH

Cette modulation du pH est permise, entre autres, par la libération d'acide lactique et permet la présence de conditions propices à la vie des commensaux mais également la limitation du développement d'agents pathogènes (32).

8 VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Bien que la composition du microbiote cutané soit relativement stable dans le temps, certains facteurs peuvent le pousser à subir des variations de composition qui peuvent être de plusieurs types. On peut en effet assister à des différences intra-individuelles - dans le temps ou selon la zone étudiée - mais également inter-personnelles selon les facteurs suivants :

- Le genre,
- L'âge,
- La saisonnalité,
- La provenance ethnique,
- La génétique,
- L'alimentation,
- La physio-pathologie et le statut immunitaire,
- Le mode de vie.

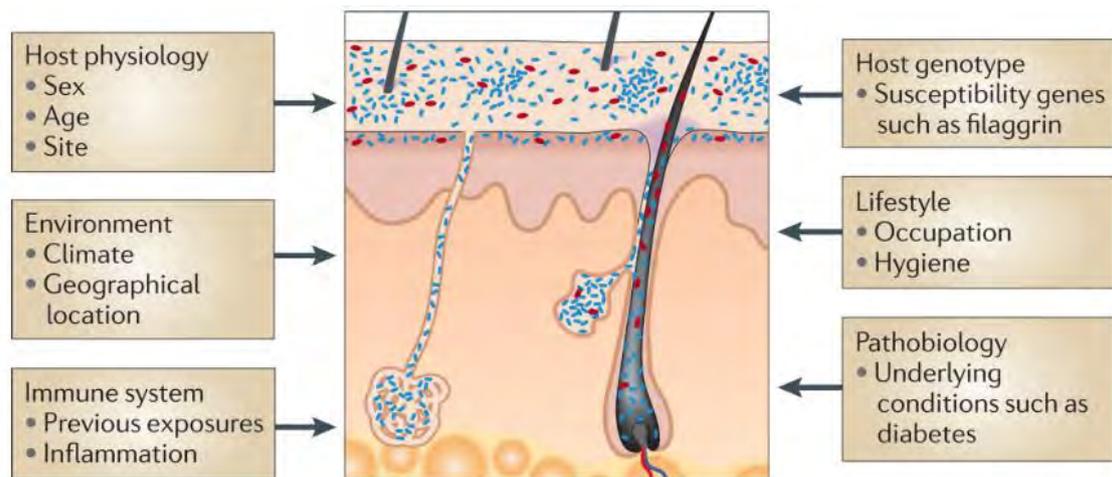


Figure 4 : Facteurs de variations du microbiote (33)

L'analyse moléculaire du microbiote a montré que les sites possédant une diversité restreinte en micro-organismes étaient ceux dont la composition était la plus stable au cours du temps. En comparaison avec les microbiotes de l'intestin et de la bouche, le microbiote cutané est celui qui subit le plus de variations au cours de la vie.

Les investigations de plus en plus nombreuses concernant le microbiote cutané mettent en lumière plusieurs points comme le fait que certains déséquilibres cutanés (psoriasis, DA,

acné...) apparaissent préférentiellement à certains endroits du corps au cours de périodes précises de la vie. Ceci est donc tout à fait en accord avec l'idée que la composition du microbiote varie selon les zones corporelles étudiées et dans le temps (34).

De plus, durant la puberté, on observe une diminution des Firmicutes (*Streptococci*), des *Bacteroidetes* et des *Proteobacteria* au profit d'une augmentation en bactéries lipophiles comme les *Propionibacteria* et les *Corynebacteria*. En effet, le remaniement hormonal vécu à cette période de la vie entraîne une sécrétion majeure de sébum, ce qui est en faveur d'une augmentation des micro-organismes lipophiles (35).

9 DYSBIOSE

Il existe un équilibre quasi-parfait entre l'hôte et ses micro-organismes, qui est continuellement affecté par des facteurs intrinsèques et extrinsèques. L'altération de cet équilibre est appelée « dysbiose ». Une dysbiose peut donc correspondre à une modification quantitative et/ou qualitative du microbiote commensal ou à l'infection par un pathogène capable de sécréter des toxines. Ce déséquilibre conduira donc à une diminution de la quantité des bactéries commensales avec un risque accru de contracter des infections ou de subir des poussées inflammatoires. Lorsqu'un pathogène infecte l'hôte, cela est dû à une modification d'une localisation corporelle en termes de pH, d'humidité ou à la suite d'une effraction de la barrière épidermique.

Prenons le cas de *Staphylococcus epidermidis* qui est un commensal très représenté au sein du microbiote cutané. Dans de nombreux cas d'infections nosocomiales, certaines souches virulentes forment un biofilm au niveau des cathéters, des valves cardiaques ou autres dispositifs, ce qui les protègent alors du SI de l'hôte et des antibiotiques.

Nous pouvons prendre l'exemple de l'implication du microbiote intestinal dans la maladie de Crohn. Dans cette dernière, la dysbiose conduit à une rupture de tolérance de l'hôte vis-à-vis des bactéries commensales provoquant ainsi l'augmentation des taux d'anticorps qui ciblent les micro-organismes intestinaux. Ceci conduit donc à une inflammation chronique par défaut de régulation du SI par le microbiote intestinal. Cet exemple démontre bien l'ampleur que peut prendre une dysbiose, mais également l'important rôle que joue le microbiote – intestinal dans ce cas – dans la régulation du SI.

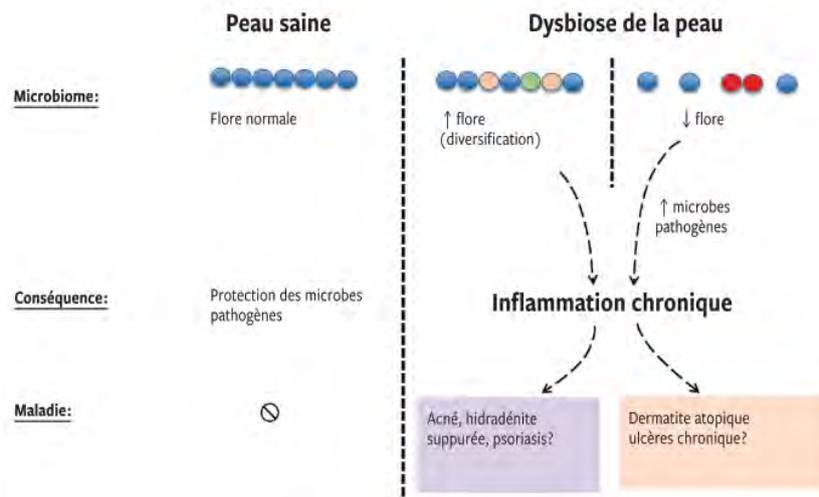


Figure 5 : Conséquences d'une dysbiose (36)

Parmi les causes de dysbioses nous retrouvons :

- Les facteurs physico-chimiques (température, pH, humidité),
- Les facteurs immunitaires,
- L'anxiété,
- L'alimentation, le tabac et l'alcool, la prise d'antibiotiques ou d'autres médicaments,
- La pollution,
- Les UVs,
- Les lavages trop fréquents, des produits antiseptiques ou au pH inadapté,
- Les radio- ou chimiothérapies (37).

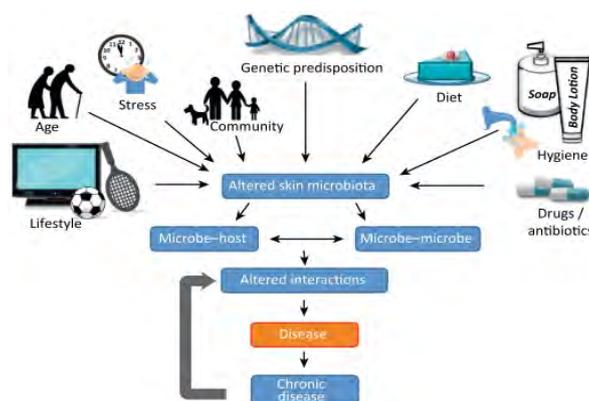


Figure 6 : Causes d'une dysbiose (36)

De nombreuses bactéries commensales peuvent, lorsqu'un facteur interne ou externe induit leur prolifération, induire des pathologies telles que l'acné, le psoriasis ou la DA. Voici quelques exemples de désordres de la population résidente :

- *Staphylococcus aureus* (20% de porteurs sains) peut devenir pathogène lorsqu'il se trouve en surnombre et être mis en cause dans le maintien voire le développement de la DA,
- *Staphylococcus epidermidis* est une bactérie commensale mais peut devenir pathogène chez les individus immunodéficients ou créer des biofilms sur certains dispositifs médicaux,
- *Propionibacterium acnes* est une bactérie qui contribue à rendre la peau peu hospitalière pour *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (MRSA) et *Streptococcus pyogenes* tout en permettant à *Staphylococcus epidermidis* et *Corynebacteria* de pousser mais peut aussi être en partie responsable du développement d'acné lorsqu'il se multiplie trop,
- *Malassezia sp.* peut être responsable de l'apparition de pellicules du cuir chevelu lorsque sa prolifération est trop importante.

De manière générale, la pathogénicité d'un commensal est due à de modestes variations concernant l'expression de ses protéines. En effet, certaines souches devenues pathogènes sécrètent des facteurs de virulence, ont des propriétés d'adhésion accrues, présentent des résistances aux antibiotiques...

Par ailleurs, les pathogènes les plus fréquemment rencontrés au cours d'un dysbiose sont : des *Streptococci*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Candida albicans*, *Candida parapsilopsis* (38).

PARTIE II : LES PRE-, PRO- ET POST-BIOTIQUES

10 LES PREBIOTIQUES

10.1 Définition

Les prébiotiques sont des fibres non absorbables par le tractus digestif qui stimulent sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un groupe bactérien commensal en leur servant d'éléments nutritifs. Il s'agit de glucides complexes qui, une fois digérés par certaines bactéries, permettent de leur fournir de l'énergie. Les bactéries capables de les hydrolyser disposent en effet d'une enzyme permettant de briser les liaisons unissant les radicaux fructosyl entre eux. Ces substances peuvent être ingérées si l'on s'intéresse aux bactéries intestinales ou encore être appliquées directement sur la peau. De nombreuses crèmes cosmétiques en contiennent d'ailleurs déjà au sein de leur liste INCI.

10.2 Dans quels aliments en trouver ?

Les probiotiques sont exclusivement retrouvés dans l'alimentation et généralement extraits de fruits ou de légumes. Les deux principaux sucres probiotiques sont l'inuline, les fructo-oligosaccharides (FOS) et les oligosides du lait maternel. L'inuline est retrouvée, entre autres, dans les racines de chicorée, les endives et l'artichaut et les FOS sont principalement extraits de la banane, de l'asperge, des topinambours, des salsifis cuits ou encore de l'oignon.

11 LES PROBIOTIQUES

11.1 Définition

« Probiotique » signifie « pour la vie » en latin. Les probiotiques sont des micro-organismes vivants représentés par des bactéries ou des levures, qui, une fois absorbés ou appliqués à même la peau, apportent un certain bénéfice à l'hôte. Cet effet bénéfique est principalement obtenu par la recolonisation de l'organe visé par les micro-organismes présents dans le complément alimentaire ingéré ou le produit cosmétique appliqué. Les probiotiques les plus connus appartiennent à la famille des lactobacilles.

Chaque souche a des propriétés immunomodulatrices propres et produit des molécules pro- et anti-inflammatoires. Les probiotiques sont utiles pour recréer une perméabilité intestinale adéquate, restaurer la barrière immunologique intestinale et inhiber la production de

cytokines pro-inflammatoires. Ils stimulent sélectivement la croissance de certaines bactéries dans le gros intestin, ce qui conduit à augmenter la quantité de calcium biodisponible.

Les probiotiques miment les Th1 et inhibent la réponse des Th2 ainsi que la production d'IL-4, 5 et 13 ; ils agissent également sur l'activité des Treg, ce qui conduit à des niveaux inversement proportionnels d'IgE, de PNE, d'IFN- γ , d'IL-10 anti-inflammatoire et de TGF- β . La colonisation par des bactéroïdes et des bifidobactéries joue donc un grand rôle dans le développement de l'immunité.

11.2 Dans quels aliments en trouver ?

Les probiotiques sont principalement retrouvés dans les aliments fermentés comme le kéfir, le thé kombucha, les yaourts. S'ils ne sont pas apportés par l'alimentation, ils peuvent l'être grâce à des gélules en contenant ou, en ce qui concerne la peau, retrouvés chez de nombreuses marques cosmétiques fondant leurs principes sur ces souches bénéfiques pour le tissu cutané. Ils sont alors isolés et mis en culture avant d'être intégrés dans des crèmes, brumes, eaux micellaires...

12 LES POSTBIOTIQUES

12.1 Définition

Un postbiotique s'obtient à la suite de la fermentation d'un prébiotique par un probiotiques. Ils sont soit sécrétés par la bactérie soit libérés après lyse de cette dernière et représentent des molécules effectrices des effets bénéfiques du microbiote. Ils permettent, à la suite de leur ingestion ou leur application sur la peau, de créer un environnement favorable à l'activité et au développement des bactéries commensales et symbiotiques.

12.2 Où en trouver ?

Le principal prébiotique utilisé dans les compléments alimentaires ou la cosmétique est l'acide lactique. En ce qui concerne la peau, il permet de maintenir un pH favorable à la vie des micro-organismes bénéfiques au tissu cutané. Il est intégré dans les produits cosmétiques à la suite de la culture de certaines bactéries (39).

PARTIE III : LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE

13 GENERALITES

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain. Elle représente une barrière redoutable contre les agents extérieurs et joue son rôle de plusieurs manières : *via* un rôle de barrière mécanique, chimique et immunologique. Elle est constamment exposée à des facteurs endogènes et exogènes susceptibles d'altérer son équilibre.

Physiologiquement, le rôle majeur du SI est de lutter contre les infections induites par des agents pathogènes, qu'ils soient bactériens, fongiques, parasitaires ou viraux et de maintenir ainsi l'homéostasie. Ce rôle est rendu possible grâce aux différentes cellules de l'immunité, principalement les globules blancs. Leur production a lieu au niveau de moëlle osseuse hématopoïétique et ils peuvent être divisés en une lignée myéloïde et une lignée lymphoïde.

Lorsqu'un dérèglement survient, on assiste alors à des pathologies allergiques, auto-immunes ou encore à des déficits immunitaires.

Les réactions immunitaires peuvent être de 2 types : l'immunité innée ou non spécifique et l'immunité acquise ou spécifique. Voici leurs principales caractéristiques :

Immunité innée	Immunité acquise ou spécifique
Réponse immédiate	Réponse en 3 à 5 jours
Action dès la rencontre avec le pathogène (phagocytose, inflammation)	Fonctions inductibles (prolifération, activation, maturation, différenciation)
Polynucléaires, NK, macrophages, monocytes, cellules dendritiques	LT, LB
Pas de mémoire, pas de maturation possible	Récepteurs spécifiques de l'antigène (TCR et Ig) Mémoire, maturation
Discrimination du danger	Discrimination du non soi VS soi

Tableau 3 : Principales différences entre immunité innée et acquise (40)

Lors d'une infection par un pathogène, celui-ci induit tout d'abord une réponse innée qui va être provoquée à la suite d'un signal de danger détecté par l'organisme. Celle-ci correspond à

une première ligne de défense et s'exprime de la même façon quel que soit le pathogène. Elle consiste en une phagocytose par les macrophages et les polynucléaires et est entretenue par la réaction inflammatoire.

L'immunité acquise quant à elle, utilise les mécanismes de l'immunité innée et y ajoute le processus de reconnaissance de l'élément pathogène et la mémoire de l'interaction avec ce dernier. Elle peut être à médiation humorale, via les anticorps ou à médiation cellulaire via les lymphocytes. Ses acteurs principaux sont représentés par les LB et les LT. Grâce à sa capacité de mémoire, elle réagira plus rapidement dans les cas où le même agent pathogène se représenterait ultérieurement.

Une fois que le pathogène aura pénétré dans les tissus plus profonds, il va déclencher la réponse adaptative ou réponse spécifique dont les acteurs ne sont autres que des LT et LB naïfs. Après avoir éliminé le pathogène source de l'infection, les LT et LB deviendront des cellules mémoires, dont la rapidité d'action sera améliorée si la même agression exogène a à nouveau lieu.

14 SYSTEME LYMPHOÏDE

Le système lymphoïde est composé des organes lymphoïdes, des tissus de l'immunité et de cellules immunocompétentes.

14.1 Les organes lymphoïdes

Ils sont divisés en organes lymphoïdes primaires, à savoir la moëlle osseuse hématopoïétique et le thymus, et secondaires, à savoir la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (GALT pour le tube digestif et BALT pour le système respiratoire). Ces organes lymphoïdes secondaires sont le siège de la réaction immunitaire.

Toutes les cellules hématopoïétiques prennent naissance au sein de la moëlle osseuse. Les LB y effectuent également leur maturation. Au contraire, les LT y sont fabriqués mais acquièrent leur immunocompétence au niveau du thymus.

14.2 Les cellules de l'immunité cutanée

Elles sont divisées en cellules phagocytaires, responsables de la réaction immunitaire innée et en cellules immunocompétentes responsables de l'immunité acquise.

14.2.1 Les cellules phagocytaires de la lignée myéloïde

14.2.1.1 Les monocytes / macrophages

Les monocytes se différencient en macrophages, ce qui leur permet d'acquérir des capacités de cytotoxicité et de bactéricidie via la libération de dérivés activés d'oxygène et de monoxyde d'azote. Elles ont la capacité de présenter l'antigène à d'autres cellules : ce sont des CPA.

14.2.1.2 Les granulocytes

Les granulocytes ou polynucléaires ne sont pas des CPA et possèdent dans leurs granules cytoplasmiques des composés antibiotiques et des dérivés du métabolisme oxydatif capables d'induire d'importantes lésions tissulaires.

14.2.2 Les cellules immunocompétentes

14.2.2.1 Les lymphocytes B

Les LB disposent d'un récepteur de membrane nommé « BCR » spécifique d'un antigène donné. Chaque LB est capable de reconnaître un antigène soit de membrane, soit libre, puis de se différencier en plasmocyte sécréteur d'anticorps ce qui conduira à la neutralisation du pathogène. On parlera alors d'immunité acquise à médiation humorale.

14.2.2.2 Les lymphocytes T

Les LT activés acquièrent des récepteurs propres appelés « TCR » qui sont, par la suite, couplés à des co-récepteurs CD4 ou CD8. Les LT_{CD4} sont des LT_{helpers} qui sont capables d'activer des LT, des LB et des cellules de l'immunité non spécifiques via la sécrétion de cytokines. Les LT_{CD8} , quant à eux, sont des LT cytotoxiques dont le rôle est de détruire les agents pathogènes - principalement des pathogènes viraux et des cellules cancéreuses - par action directe sur leur membrane. Après un premier contact avec l'antigène, les LT_{CD4} naïfs peuvent devenir des LT effecteurs (Th1, Th2 ou Th17), des LT mémoires ou des LT régulateurs qui ont la capacité de moduler la réponse immunitaire afin de créer une certaine tolérance à l'égard des antigènes du soi et de l'environnement. En effet, ils s'opposent au caractère pro-inflammatoire des LT effecteurs et sont d'ailleurs indispensables quant à la présence du microbiote cutané. Selon le phénotype que les LT effecteurs adopteront, ils auront un effet pro- ou anti-inflammatoire, en

fonction du type de facteurs solubles qu'ils secrèteront. Concernant les LT mémoires, certains seront centraux alors que d'autres patrouilleront entre le compartiment central et la peau...

14.2.2.3 Les lymphocytes Natural Killer

Les LNK sont des cellules tueuses qui interviennent dans l'immunité non spécifiques principalement dans la défense contre les cellules virales et cancéreuses via la production d'IFN.

14.2.3 Les autres composantes de l'immunité cutanée

- Les cellules dendritiques ou dendrocytes, que l'on pourrait comparer à des sentinelles logées dans l'épiderme (cellules de Langerhans) ou dans le derme (cellules dendritiques dermiques). Ce sont des CPA qui représentent 2% des cellules épidermiques et sont à l'interface entre l'immunité innée et acquise.
- Les mastocytes sont majoritairement présents au niveau des vaisseaux du derme et ont pour rôle de déclencher un prurit via la libération d'histamine s'ils détectent un danger. Ils sont également capables de migrer dans les ganglions lymphatiques et d'agir comme des CPA pour les LT.
- Les cellules endothéliales agissent comme une barrière sélective de leucocytes entre le sang et le derme. Elles disposent de molécules de surface (sélectines, chimiokines, intégrines) permettant de finement sélectionner les seuls leucocytes disposant de ligands spécifiques.

Le réseau nerveux cutané se termine au niveau épidermique pour les fibres sensibles et dans le derme en ce qui concerne les fibres neurovégétatives. Il est en relation avec les kératinocytes, les mastocytes, les dendrocytes et les cellules de Merckel grâce à environ 25 neuromédiateurs. Ce réseau a la capacité de moduler toutes les fonctions de la peau et notamment l'immunité cutanée, à tel point que le terme de « système neuro-immunocutané » a vu le jour il y a quelques années.

15 MECANISMES DE LA REACTION IMMUNITAIRE INNEE

15.1 Premier acteur : la barrière cutané-muqueuse

C'est une barrière redoutable contre les infections grâce à la présence de desmosomes qui permettent une étroite intrication des kératinocytes. Les kératinocytes sont eux-mêmes capables de participer à la défense immunitaire via la sécrétion d'AMPs (défensines) ou de facteurs (cytokines) capables d'initier la réponse inflammatoire.

15.2 Deuxième acteur : la réaction inflammatoire

La blessure septique va entraîner une vasodilatation afin d'augmenter la perméabilité des vaisseaux et de permettre aux phagocytes d'entrer dans le tissu infecté et d'agir. La peau n'est autre qu'un agencement de cellules qui communiquent perpétuellement afin d'assurer des fonctions de protection et de métabolisme. A l'état basal, les cellules de la peau communiquent principalement à l'aide de cytokines et plus précisément via des dizaines d'IL. Lorsqu'elles sont activées à la suite d'une agression, elles sont capables de produire d'autres cytokines qui seront, dans ce cas-là, pro-inflammatoires. Les principales responsables de la réponse inflammatoire et donc des signes cliniques de l'inflammation sont l'IL-1, l'IL-3, l'IL-6 et le TNF. Au niveau des vaisseaux du derme, des leucocytes vont alors être recrutés afin de rejoindre le site d'entrée du pathogène. Ils sont guidés par des cytokines appelées « chimiokines ».

15.3 Troisième acteur : la phagocytose

Cette action est assurée par les polynucléaires, les monocytes et les macrophages.

15.4 Quatrième acteur : les facteurs humoraux

A savoir, le complément qui est un complexe de 20 protéines, activées par clivage et l'IFN qui est représenté par des glycoprotéines produites par des cellules infectées par des virus. L'IFN peut alors se lier aux cellules voisines et provoquer un état antiviral généralisé. Il peut également stimuler la cytotoxicité des macrophages et des LNK.

16 COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

Les LB ont la capacité de reconnaître un antigène, cependant, les LT ne parviennent à reconnaître que des fragments protéiques antigéniques préalablement présentés en association avec le CMH.

La grande majorité des cellules du corps est capable de présenter des antigènes endogènes qui vont être externalisés et présentés en association aux molécules du CMH I. Ces antigènes ne sont autres que des antigènes étrangers mais ayant été synthétisés dans les cellules du corps.

Au contraire, les CPA – macrophages, cellules dendritiques – se placent à la surface de la peau afin de capter les antigènes exogènes de manière stratégique. Une fois l'antigène internalisé, elles migrent vers les ganglions lymphatiques afin de le présenter, en association aux molécules du CMH II, aux cellules immunocompétentes.

17 MECANISMES DE LA REACTION IMMUNITAIRE ACQUISE

La réaction immunitaire spécifique a lieu si la réaction immunitaire innée ne suffit pas à neutraliser l'agresseur. Comme vu précédemment, elle peut être à médiation cellulaire, humorale ou mixte, ce qui est le cas la plupart du temps.

Dans un premier temps, la CPA capte l'antigène, l'associe au CMH I s'il s'agit d'un antigène endogène et le présente aux LT cytotoxiques ou au CMH II s'il s'agit d'un antigène exogène et le présente aux LT_{helpers}. Les LB ne pourront exercer leur rôle de CPA qu'avec des antigènes exogènes en les associant aux molécules de CMH II.

Les LT_{helpers} vont alors reconnaître le complexe antigène-CMH II ce qui va déclencher la sécrétion d'IL-1 par la CPA et activer les LT_{helpers}. De cette activation va découler l'expansion clonale des lymphocytes et leur différenciation en 3 sous-populations : les LTh1, les LTh2 et les LTh17.

- Les LTh1 sécrètent de l'IL-2 et de l'IFN- γ et sont principalement responsables du contrôle des infections par des germes intracellulaires et de la production d'IgG.
- Les Th2 sécrètent principalement de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 et ont un rôle dans l'éradication des pathogènes extracellulaires et dans la production d'IgM, IgA et IgE.
- Les LTh17, dont la découverte est plus récente produisent de l'IL-17 et de l'IL-22.

Parmi ces cellules activées, certaines auront une fonction de mémoire afin de réagir plus rapidement lors de la prochaine infection par le pathogène.

Par ailleurs, les LT_{helpers} activés vont également stimuler les LB spécifiques de l'antigène, c'est-à-dire ceux qui présentent à leur surface l'antigène associé à une molécule du CMH. La liaison LT_{helper} -LB va d'ailleurs induire la production de cytokines par le LT_{helper} ce qui va engendrer la multiplication et la différenciation des LB en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

Enfin, la production d'IL-2 par les LT_{helpers} va conduire à la multiplication et à la différenciation des LT_{CD8} précytotoxiques en LT_{CD8} cytotoxiques. Ces lymphocytes activés vont alors se fixer aux cellules exprimant l'association antigène-CMH I et sécréter des facteurs solubles (perforine, granzyme, granulysine) ou membranaires (Fas/Fas ligand) capables de tuer ces cellules. Ils sont également capables de sécréter des IL de types 1, 2 et 17 ce qui participera à l'inflammation cutanée.

En ce qui concerne les LT_{reg} , ils ne peuvent pas sécréter d'IL-2, qui est pro-inflammatoire, mais sont capables de produire des cytokines anti-inflammatoires, à savoir l'IL-10 et le TGF- β . Par ailleurs, ils sont aussi en mesure d'inhiber l'action de certains lymphocytes pro-inflammatoires en sécrétant du CTLA-4 (40)(41).

PARTIE IV : LA DERMATITE ATOPIQUE

18 GENERALITES

18.1 Définitions

Le terme « dermatite » fait référence à une inflammation (suffixe -ite) pathologique du tissu cutané (dermatose) et l'atopie renvoie à une hypersensibilité de la peau et des muqueuses aux allergènes. Ces allergènes ne produiront aucune réaction chez des personnes non atopiques. Lorsque les lésions de dermatite tendent vers la chronicité, on parle alors d'eczéma atopique. L'atopie n'a été décrite qu'au début du XX^{ème} siècle et est définie aujourd'hui comme une prédisposition génétique qui rendrait un individu démesurément sensible à certains allergènes. Autrement dit, il existe une rupture de tolérance aux protéines environnementales. Les personnes atopiques produisent en général une quantité plus importante d'IgE, ce qui pourrait expliquer en partie cet état d'hypersensibilité qui se manifeste par ailleurs sous plusieurs formes : troubles cutanés, broncho-pulmonaires, de la sphère ORL (42).

L'état eczémateux est donc une dermatose inflammatoire chronique et prurigineuse courante décrite déjà par Galien et Hippocrate qui ne se guérit pas et qui évolue par alternance de phases de poussées et de rémissions. Dans la plupart des cas, elle fait son apparition avant l'âge de 2 ans et ses symptômes s'atténuent parfois en grandissant. Cependant, il est possible de dégager 3 formes évolutives ; à savoir une forme récidivante (qui apparaît dans l'enfance et se réactive à l'âge adulte), une forme persistante (qui apparaît dans l'enfance et persiste) et une forme d'apparition tardive (qui se déclare à l'âge adulte). Elle représente la première maladie allergique observée chez les enfants et est reconnue comme étant un précurseur au développement de maladies allergiques comme l'asthme, la rhinite allergique ou encore les allergies alimentaires. La plupart des cas sont d'intensité modérée, bien que 30% de ceux-ci soient modérés à sévères (43).

Afin de la dépister, les professionnels ne peuvent se baser que sur un diagnostic clinique en prenant soin d'évincer d'autres diagnostics différentiels. Si cela est vraiment nécessaire, une biopsie peut être réalisée de manière à éliminer tout diagnostic différentiel.

18.2 Epidémiologie et facteurs de risque

La DA est une pathologie mondiale tout à fait commune et présente partout à travers le monde. Sur le plan mondial elle touche entre 10 et 20% de la population pédiatrique et se développe comme suit :

- Chez 45% des enfants touchés par la DA les symptômes apparaissent avant 6 mois,
- Chez 60% des patients ils apparaissent avant 1 an,
- Chez 30% des enfants souffrant de DA la maladie se déclare avant l'âge d'1 an,
- Dans les 10% restant de la population totale de patients atteints de DA, les premiers symptômes font leur apparition entre 6 et 20 ans.

Les différentes études s'accordent à dire que la prévalence de la DA augmente dans les zones urbaines surpeuplées, et dans les pays au climat froid voire tempéré. Par ailleurs, parmi les principaux facteurs de risque, nous retrouvons l'urbanisation, un niveau socio-économique élevé, la présence de DA au sein de la famille, les familles au faible nombre de membres, le fait d'être de sexe féminin et d'avoir moins de 6 ans.

L'étude ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) est l'étude de référence en ce qui concerne l'épidémiologie de la DA. Il s'agit d'un programme de recherche international ayant une approche globale qui a vu le jour en 1991 et s'est terminé en 2012. Grâce à cette étude, près de 2 millions d'enfant venant de 100 pays différents ont pu être suivis afin de récolter des données sur leur rhinite, leur asthme ou encore leur DA. La force de cette étude est qu'elle utilise une méthode d'évaluation uniforme, ce qui permet une comparaison directe des résultats entre les différents groupes d'enfants à travers le monde (44).

L'étude ISAAC confirme une prévalence de 15 à 20% de la population pédiatrique et estime cette dernière à 1 à 3% de la population adulte. Plus précisément, la prévalence chez les enfants de 6 à 7 ans varierait de 0,9% en Inde à 22,5% en Equateur et chez les adolescents âgés de 13 à 14 ans, cette dernière prendrait des valeurs oscillant entre 0,2% en Chine et 24,6% en Colombie (45).

Dans la phase 3 de cette même étude, il est mis en évidence que la prévalence de la DA aurait atteint un plateau dans les pays où elle est déjà la plus haute – Royaume Uni, Nouvelle Zélande

– mais continuerait de croître dans les pays plus pauvres et où elle est encore faible comme l'Amérique latine ou encore l'Asie du Sud Est (46).

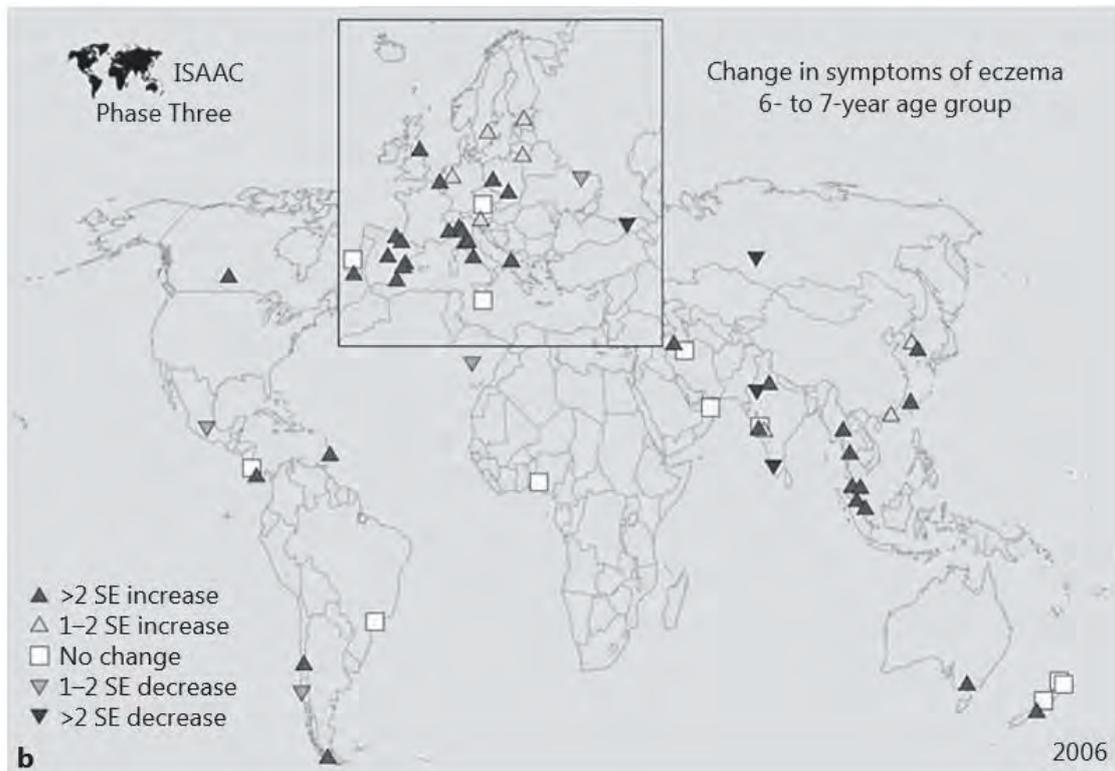


Figure 7 : Variations de la prévalence de la DA chez les enfants de 6 à 7 ans à travers le monde (46)

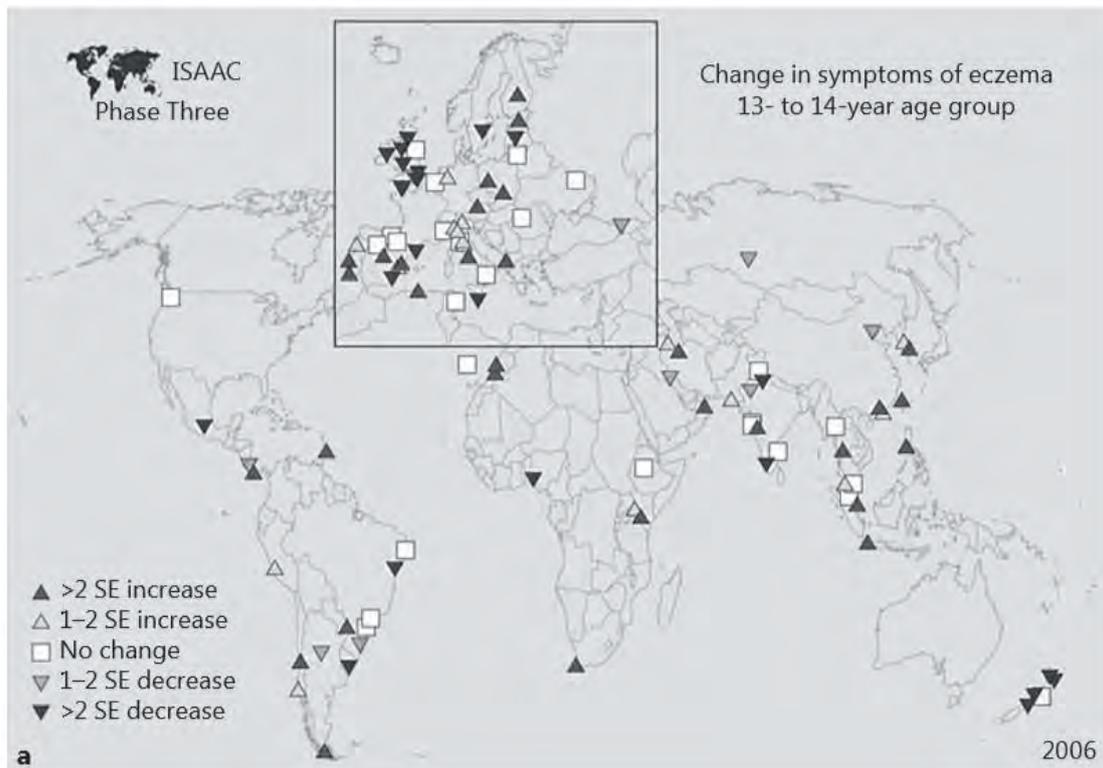


Figure 8 : Variations de la prévalence de la DA chez les adolescents de 13 à 14 ans à travers le monde (46)

Concernant la situation européenne et comme décrit dans la figure ci-dessous, la prévalence de la DA chez les adolescents âgés de 13 à 14 ans oscille entre 1,5% en Lituanie et 15% en Bulgarie, Finlande, Hongrie et au Danemark. La prévalence en Europe occidentale et septentrionale est en effet plus élevée que dans les pays de l'est ou du sud ce qui est probablement dû à des facteurs socio-économiques. Les différences observées entre les différents pays européens peuvent également être remarquées au sein des zones d'un même pays. Les zones fortement urbanisées auront donc une prévalence supérieure aux zones rurales.(44)

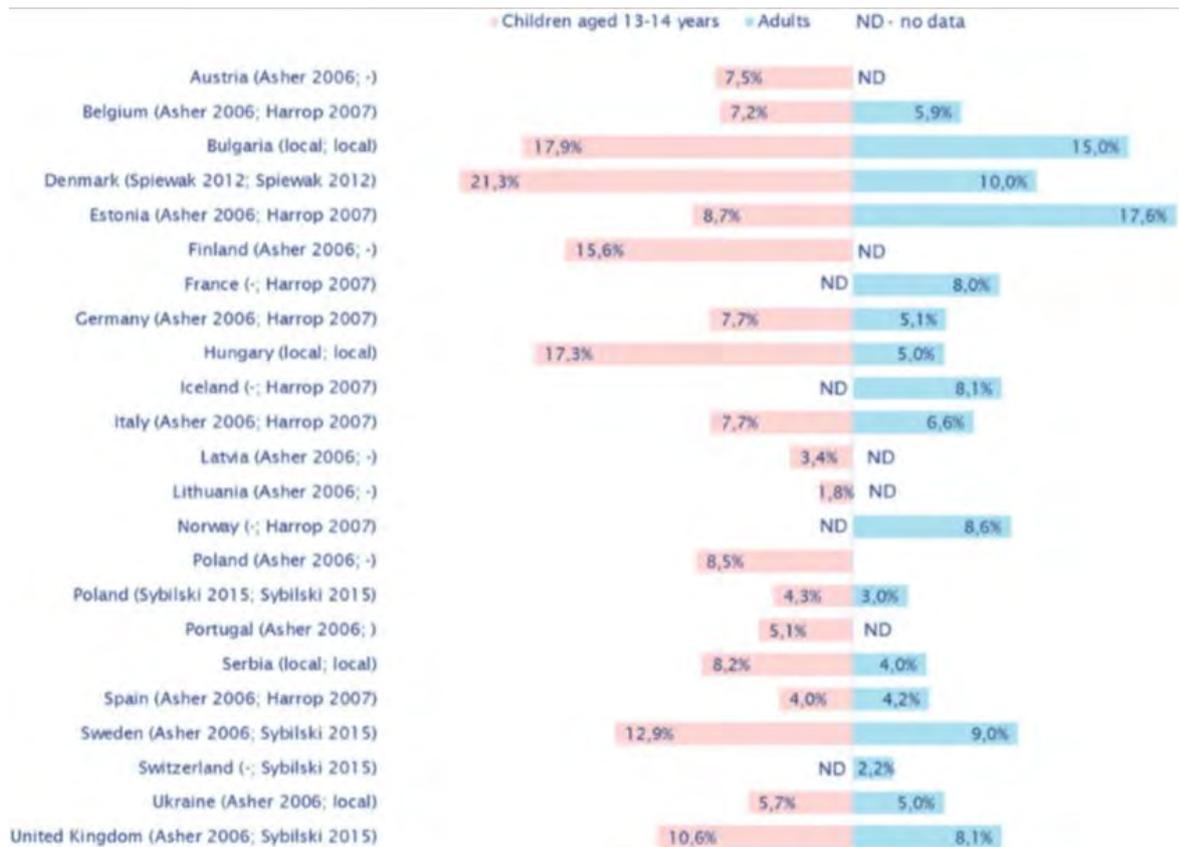


Figure 9 : Prévalence de la DA chez les adolescents de 13 à 14 ans et chez les adultes en Europe (44)

En France métropolitaine, le projet Objectif Peau a été mené à bien du 21 septembre au 3 novembre 2016 par la Société Française de Dermatologie et a permis de mettre en lumière les prévalences de plusieurs troubles cutanés, dont la DA. A des fins de représentabilité, un échantillon de 20 012 individus de plus de 15 ans et un de 7 000 enfants de moins de 15 ans ont été dégagés de la population générale selon la méthode des quotas et un questionnaire leur a été soumis.

Maladies de peau les plus fréquentes (au cours des 12 derniers mois)	Nombre de Français (de 15 ans et plus) atteints
ACNE	3 325 497
DERMATITE ATOPIQUE / ECZEMA	2 486 777
PSORIASIS	2 363 908
PROBLEME OU MALADIE DU CUIR CHEVELU autre que pelade	2 257 064
MYCOSE(S) (CHAMPIGNON)	2 198 301
MALADIE DES ONGLES	2 139 537
TACHE(S) BRUNE(S)	1 848 389
VERRUE(S)	1 757 572
ECZEMA DE CONTACT	1 340 883
HERPES	1 218 013
ALLERGIE (S) SOLAIRE(S)	1 199 316
GRAIN DE BEAUTE SUSPECT	1 113 841

Tableau 4 : Prévalence de la DA et d'autres troubles cutanés en France (47)

Les résultats rapportés à la population générale ont alors montré qu'environ 2 487 000 adultes souffriraient de DA soit entre 3,6 et 4,6%. Parmi eux, 45% présenteraient une forme légère, 45% une forme modérée et 10% une forme sévère. Concernant la population pédiatrique, la prévalence atteindrait 10%, ce qui corrobore les données européennes : les enfants sont plus touchés que les adultes et la prévalence diminue avec l'âge.

Prévalence de ... (au cours des 12 derniers mois)	Hommes (de 15 ans et plus)	Femmes (de 15 ans et plus)
ACNE	4.57%	7.79%
DERMATITE ATOPIQUE / ECZEMA	3.32%	5.92%
PSORIASIS	4.49%	4.36%
VITILIGO	0.45%	0.48%

Tableau 5 : Différence de prévalence de la DA et d'autres troubles cutanés entre hommes et femmes en France (47)

L'étude Objectif Peau a également permis de mettre en évidence le fait que les femmes sont plus volontiers atteintes que les hommes. En effet, la DA serait présente chez 5,92% d'entre elles contre 3,32% dans la population masculine.

L'ensemble des études réalisées ces dernières années convergent vers une même conclusion : la prévalence de la DA a subi une nette augmentation, notamment dans les pays

industriellement développés. Depuis peu, les pays ayant une prévalence élevée tendent à assister à un plateau de cette dernière correspondant à une saturation de la population à risque.

Au vu des différences observées entre milieux rural et urbain et entre pays peu développés et industrialisés, il est possible d'évoquer une composante environnementale dans le développement de DA.

De façon générale, cette augmentation plus ou moins récente du nombre de cas de DA en France et dans le reste du monde en fait un problème de santé publique (48).

19 DIAGNOSTIC

19.1 Méthodes diagnostiques

Afin de diagnostiquer une DA chez un patient, il est possible de se référer à deux méthodes validées. Le diagnostic est principalement clinique, parfois associé à un dosage des IgE sériques voire une biopsie, et plutôt aisé à poser du fait des lésions typiques que provoque la DA.

Une des deux méthodes utilisées a été développée par l'United Kingdom Working Party ; elle est la méthode retenue par les instances françaises et est facile à utiliser : la DA est avérée si le patient présente au moins 3 critères facultatifs en plus du critère obligatoire incarné par le prurit (49).

CRITERE OBLIGATOIRE	CRITERES FACULTATIFS (au moins 3)
Dermatose prurigineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte antérieure des fosses cubitale et/ou poplitée, • Histoire familiale relatant des cas d'asthme, de rhinite et conjonctivite allergiques, d'eczéma, • Tendance à avoir une peau sèche, • Apparition des symptômes d'eczéma avant l'âge de 2 ans (sauf si le sujet a moins de 4 ans), • Dermatite flexurale visible.

Tableau 6 : Méthode diagnostique développée par l'United Kingdom Working Party (49)

Il existe une autre méthode diagnostique appelée « critères de Hanifin et Rajka » qui consiste à associer 3 critères majeurs avec 3 critères mineurs afin que le diagnostic soit avéré (50).

CRITERES MAJEURS	CRITERES MINEURS
<ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Morphologie et distribution typiques <ul style="list-style-type: none"> ○ Lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte ○ Atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons • Dermatose chronique ou récidivante • Histoire personnelle ou familiale d'atopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Xérose • Ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pileaire • Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1) • Elévation des IgE sériques • Début à un âge précoce • Tendance aux infections cutanées (en particulier à <i>Staphylococcus aureus</i> ou à <i>Herpes simplex</i>) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire • Eczéma des mamelons • Chéilites • Conjonctivite récidivante • Signe de Dennie-Morgan • Kératocônes • Cataracte sous-capsulaire antérieure • Pigmentation sous-orbitaire • Pâleur faciale/érythème facial • Pityriasis alba • Plis à la partie antérieure du cou • Prurit à la transpiration • Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques • Aggravation périfolliculaire • Intolérance alimentaire • Evolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels • Dermographisme blanc

Tableau 7 : Critères diagnostiques de Hajifin et Rajka (50)

20 EVALUATION DE LA GRAVITE

De manière générale, la gravité d'une DA est définie par le retentissement sur la vie du patient, les possibles complications à caractère infectieux, l'étendue des lésions, la quantité de dermocorticoïdes nécessaires à maîtriser l'inflammation ou les comorbidités liées à l'atopie.

Afin de définir la gravité de la maladie de la manière la plus objective possible, les professionnels de santé utilisent différents scores comme le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index) associé à l'EASI (Eczema Area and Severity Index), le DLQI (Dermatology Life Quality Index) corrélé à la localisation des lésions, le taux d'IgE ou encore le fait d'être en situation d'échec thérapeutique. Ils se basent sur des critères objectifs comme la surface corporelle touchée, l'intensité des symptômes, mais également subjectifs comme l'intensité du prurit et la qualité du sommeil. Cette évaluation est primordiale afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique (51).

Validated scoring systems for clinician assessment		
Scoring system	Description	Severity rating
SCORAD	3 Components:	Mild: <25
	A: <i>Extent</i> —Sites affected are shaded on a body drawing and scored by % (head/neck, 9%; upper and lower limbs, 9% each; anterior trunk, 18%; back, 18%) Maximum score = 100%	Moderate: 25-50
	B: <i>Intensity score</i> (0, little or none, to 3, severe) for redness, swelling, crusting/oozing, skin thickening (lichenification), dryness, scratch marks. Maximum score = 18	Severe: >50
	C: <i>Subjective score</i> (VAS, 0, none, to 10, worst imaginable) for sleeplessness and itch. Maximum score = 20	
	Calculation:	
	SCORAD (total score) = $A/5 + 7B/2 + C$ Maximum score = 103	
EASI	2 Components:	Mild: 1.1-7
	<i>Area score</i> (% skin affected) recorded for 4 regions (head/neck; trunk/genitals; upper limbs; lower limbs/buttocks): 0 = none; 1 = 1%-9%; 2 = 10%-29%; 3 = 30%-49%; 4 = 50%-69%; 5 = 70%-89%; 6 = 90%-100%	Moderate: 7.1-21
	<i>Severity score</i> for each region calculated on the basis of intensity (0, none, to 3, severe) of redness, thickness/swelling, scratching, lichenification. Maximum score = 12 for each region	Severe: 21.1-50
	Calculation:	Very severe: 50.1-72
	<i>Total regional scores:</i>	
	Head and neck: severity score × area score × 0.1 (in children 0-7 y, × 0.2) • Trunk: severity score × area score × 0.3 • Upper limbs: severity score × area score × 0.2 • Lower limbs: severity score × area score × 0.4 (in children 0-7 y, × 0.3) EASI (total score): Sum of total regional scores, Maximum score = 72	

Tableau 8 : 2 scores d'évaluation de la gravité, le SCORAD et l'EASI (52)

Parmi ces scores, le SCORAD, créé en 1990, est le plus utilisé. Il est composé de données cliniques issues de l'interrogatoire et s'intéresse à 3 types de données :

- A : étendue des lésions exprimée en pourcentage de zone corporelle, ce score peut atteindre 100% à son maximum,
- B : intensité (allant de 0 : légère ou nulle à 3 : sévère), caractérisée par la rougeur, l'état de lichénification, la sécheresse, les marques de grattage ; chaque item est noté et la totalité du score ne peut pas excéder 18,
- C : score subjectif, caractérisé par l'intensité du grattage et le retentissement sur le sommeil ; chacun des items est noté entre 0 (pas de retentissement sur le sommeil/pas de prurit) et 10 (pire sensation possible) et le score total est de 20 au maximum.

Enfin, il sera possible de calculer le score total grâce au calcul suivant : $A/5 + 7B/2 + C$

Le résultat de ce calcul permettra d'évaluer la gravité de l'atteinte en la classant dans une des 3 catégories possibles :

- SCORAD < 25 : atteinte légère
- $25 < \text{SCORAD} < 50$: atteinte modérée
- SCORAD > 50 : atteinte sévère.

<p>SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique</p>	<p>Groupement Hospitalier Sud - CHU de Lyon Service d'Allergologie et Immunologie Clinique</p>																
<p>Date de visite : <u> </u> / <u> </u> / <u> </u> JJ MM AA</p>	<p>MEDBCDN : _____</p> <p>Nom / Prénom du patient : _____ Date de naissance : _____ (coller une étiquette)</p>																
<p>A : ETENDUE Veuillez indiquer les zones atteintes <input style="width: 100px;" type="text" value="46"/></p>																	
<p>B : INTENSITE <input style="width: 100px;" type="text"/></p>	<p>C : SYMPTOMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DE SOMMEIL</p> <p><input style="width: 100px;" type="text"/></p>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">CRITERES</th> <th style="width: 20%;">INTENSITE</th> <th style="width: 20%;">BASE DE CALCUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erythème</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> <td rowspan="6" style="font-size: small; vertical-align: top;"> CRITERES D'INTENSITE (surface représentative moyenne) 0 = absence 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère </td> </tr> <tr> <td>Œdème / Papulation</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Sourcillement / croûte</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Excoriation</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Lichenification</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Sécheresse de la peau (*)</td> <td style="text-align: center;"><input style="width: 30px;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: x-small;">(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines</p>	CRITERES	INTENSITE	BASE DE CALCUL	Erythème	<input style="width: 30px;" type="text"/>	CRITERES D'INTENSITE (surface représentative moyenne) 0 = absence 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère	Œdème / Papulation	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Sourcillement / croûte	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 30px;" type="text"/>	Sécheresse de la peau (*)	<input style="width: 30px;" type="text"/>	<p style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">SCORAD = A/5 + 7B/2 + C</p> <p style="text-align: center;"><input style="width: 100px;" type="text"/></p>
CRITERES	INTENSITE	BASE DE CALCUL															
Erythème	<input style="width: 30px;" type="text"/>	CRITERES D'INTENSITE (surface représentative moyenne) 0 = absence 1 = léger 2 = modéré 3 = sévère															
Œdème / Papulation	<input style="width: 30px;" type="text"/>																
Sourcillement / croûte	<input style="width: 30px;" type="text"/>																
Excoriation	<input style="width: 30px;" type="text"/>																
Lichenification	<input style="width: 30px;" type="text"/>																
Sécheresse de la peau (*)	<input style="width: 30px;" type="text"/>																
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%; font-size: x-small; vertical-align: top;"> Critère clinique analogique proportion des zones atteintes (avant et après) </td> <td style="width: 35%; padding: 5px;"> PRURIT (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/> </td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: middle;">+</td> <td style="width: 40%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; text-align: right; padding: 5px;"> <input style="width: 90%; border: none;" type="text"/> </td> </tr> <tr> <td></td> <td style="padding: 5px;"> PERTE DE SOMMEIL (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/> </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">+</td> <td style="border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; text-align: right; padding: 5px;"> <input style="width: 90%; border: none;" type="text"/> </td> </tr> </table>	Critère clinique analogique proportion des zones atteintes (avant et après)	PRURIT (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>	+	<input style="width: 90%; border: none;" type="text"/>		PERTE DE SOMMEIL (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>	+	<input style="width: 90%; border: none;" type="text"/>	<p>REMARQUES :</p> <div style="border: 1px solid black; height: 40px; width: 100%;"></div>								
Critère clinique analogique proportion des zones atteintes (avant et après)	PRURIT (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>	+	<input style="width: 90%; border: none;" type="text"/>														
	PERTE DE SOMMEIL (0 à 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>	+	<input style="width: 90%; border: none;" type="text"/>														
Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique - SCORAD																	

Figure 10 : Fiche d'évaluation du SCORAD (53)

L'EASI est un autre score qui s'utilise comme suit. Il s'agit de séparer le corps en 4 régions qui sont la tête et le cou / le tronc et les parties génitales / les membres supérieurs / les membres inférieurs et les fesses. Pour chaque zone corporelle, un score entre 0 et 6 est attribué en fonction de l'étendue des lésions.

% involvement	0	1-9%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Region score	0	1	2	3	4	5	6

Tableau 9 : Pourcentage d'atteinte corporelle, 1^{ère} partie du calcul de l'EASI (53)

Il faudra ensuite associer un score allant de 0 (absence) à 3 (sévère) à chaque zone corporelle concernant les items suivants : érythème, œdème, excoriation et lichénification.

Chacun des scores sera alors apposé dans le tableau ci-dessous et un calcul sera effectué. Le score total sera compris entre 0 et 72 (53).

Body region	Erythema	Edema/ papulation	Excoriation	Lichenification	Area score	Multiplier	Score
Head/neck	(+	+	+)	X	X 0.1	
Trunk	(+	+	+)	X	x 0.3	
Upper extremities	(+	+	+)	X	x 0.2	
Lower extremities	(+	+	+)	X	x 0.4	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores							_____
							(0-72)

Tableau 10 : Sévérité de l'atteinte de différentes zones corporelles, 2^{ème} partie du calcul de l'EASI (53)

Le DLQI, quant à lui, est utilisé afin d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie des patients durant les 7 derniers jours précédant l'interrogatoire. Il s'agit d'une évaluation comportant 10 questions auxquelles les réponses peuvent être : non concerné(e), pas du tout, un peu, beaucoup, énormément. Chaque réponse correspond à un score et c'est en additionnant les réponses aux 10 questions que l'on obtient le DLQI (54).

Un dernier outil d'évaluation est incarné par le Patient-Oriented SCORAD qui est une variante du SCORAD. Il s'agit d'un outil d'éducation thérapeutique disponible en ligne afin de permettre aux patients de s'auto tester sur l'évolution de leur pathologie. Il se présente sous la forme d'un questionnaire illustré s'intéressant aux 3 derniers jours. Les thèmes abordés sont les suivants :

- Intensité des symptômes (érythème, lichénification, excoriations...)
- Intensité de l'atteinte en termes de surface corporelle touchée
- Sévérité de la xérose
- Retentissement sur la qualité de vie (intensité du prurit, dégradation du sommeil).

Si le patient fait cet auto-diagnostic plusieurs fois, il sera alors en mesure d'apprécier l'évolution de sa DA (55).

L'ensemble de ces scores vise finalement à améliorer la prise en charge de cette pathologie.

21 CAUSES DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La DA est multifactorielle et bien que plusieurs de ses causes soient connues, un flou persiste quant au déclenchement de cette maladie.

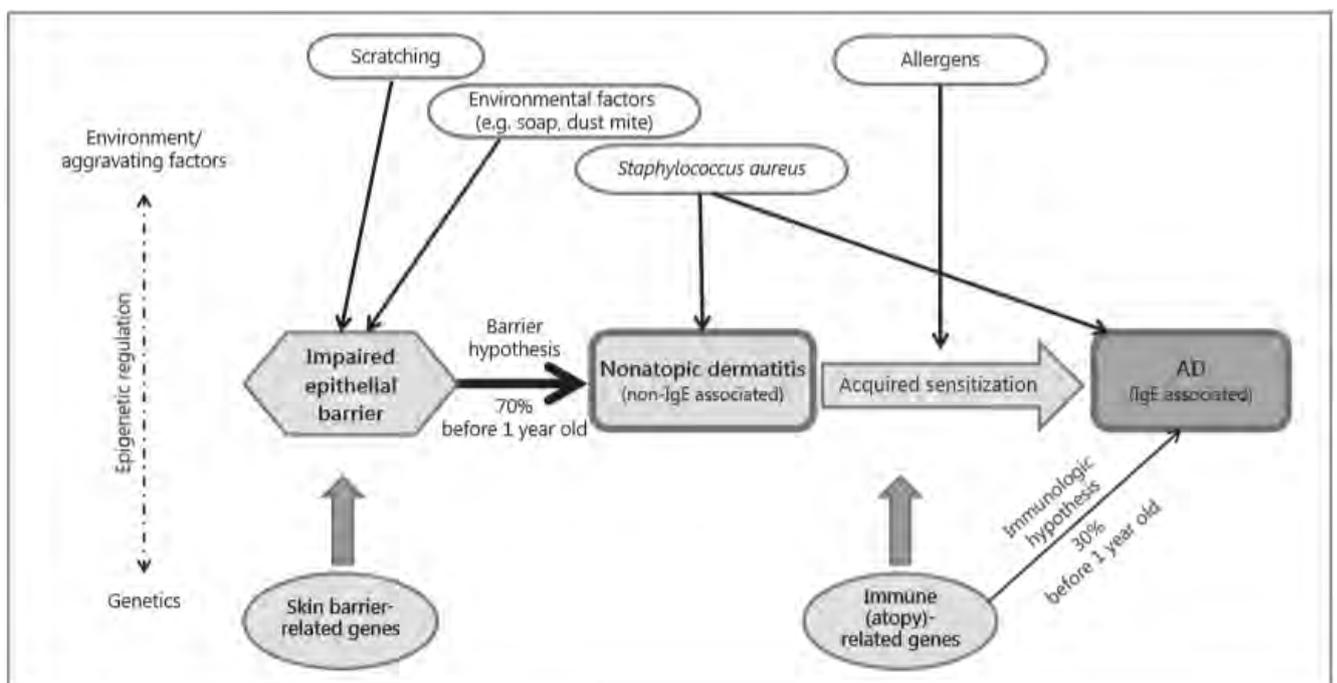


Figure 11 : La DA, une pathologie multi-factorielle (46)

21.1 Prédispositions génétiques

Après s'être penchés sur les causes de la DA, de nombreux scientifiques en sont venus à la conclusion qu'il existe de manière certaine, une composante génétique à cette pathologie. En effet, des altérations génétiques seraient à l'origine d'une altération de la barrière cutanée. La mutation la plus connue concerne le gène codant pour la FLG et est d'ailleurs retrouvée chez 10 à 40% des patients présentant une DA ; il s'agit d'une protéine structurale majeure de l'épiderme. La FLG intervient notamment dans la constitution du FNH, sans lequel, la xérose apparaît et avec elle, une sensibilité accrue aux allergènes et aux agressions. Une telle altération de la fonction barrière de la peau va alors entraîner une pénétration plus aisée des allergènes au sein de notre organisme et donc la stimulation du système immunitaire qui se mettra, alors, à surréagir. Cette cascade d'événements provoquera ensuite une réaction eczémateuse, incluant prurit, rougeurs et suintement.

D'autres mutations concernant des protéines constitutives de structures ayant un rôle dans la fonction barrière de la peau, comme, par exemple, les tight-junctions, sont aujourd'hui encore à l'étude. Ces mutations permettent alors une pénétration trans- ou intra-épidermique d'agents agressifs entraînant une cascade inflammatoire principalement initiée et entretenue par les kératinocytes.

Par ailleurs, de nombreuses études mettent évidence que le fait d'avoir des parents atopiques augmente considérablement celui de l'être à son tour. En effet, 50 à 70% des patients eczémateux ont, dans leur entourage au premier degré, un parent asthmatique ou régulièrement atteint de rhinite. Ce pourcentage n'est que de 20 à 35% lorsque l'on s'intéresse aux patients non atopiques. Au contraire, des parents eczémateux auront jusqu'à 80% de chances de mettre au monde un enfant atteint de DA et environ 50% si seulement un des deux géniteurs est porteur (56).

21.2 Composante immunologique

Cette composante peut être apparentée à une composante allergique mais également immunologique qui définit en partie l'atopie. En effet, chez les personnes atopiques, il existe une hyperexcitabilité du SI – parfois héréditaire - ce qui provoque alors des réactions de défense de l'organisme tout à fait disproportionnelles au danger réellement encouru par ce dernier.

Il existe dans la DA une anomalie de l'immunité adaptative avec un profil de réponse de type Th2 à la phase aiguë et de type Th1 à la phase chronique ce qui entraîne un déséquilibre dans la sécrétion de cytokines ainsi qu'une diminution du taux de Treg. Les kératinocytes sont en effet en mesure de sécréter des cytokines, notamment la Thymic Stromal Lymphopoietin, en réponse à ce que le corps perçoit comme étant une agression. Cette cytokine va alors provoquer la différenciation des LT en LTh2 qui se mettront à sécréter à leur tour des IL. Parmi elles nous retrouvons l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 qui participeront à recruter d'autres cellules inflammatoires, entraînant une augmentation des IgE et des PNE. Certaines cytokines sont également en mesure d'aggraver l'état de dysfonction de la fonction barrière de la peau, créant un cercle vicieux de l'inflammation.

Une composante auto-immune peut également être observée avec la présence d'anticorps IgE dirigés contre des protéines kératinocytaires chez 25% des patients souffrant de DA, le taux d'anticorps étant par ailleurs corrélé à la sévérité de la maladie (57).

Les mécanismes immunologiques qui entrent en jeu seront décrits plus bas.

21.3 Rôle du microbiote

Longtemps restée inexplorée, cette hypothèse est aujourd'hui validée et de nombreuses études se penchent sur les désordres présents lorsqu'une DA se déclare chez un individu. En effet, des déséquilibres peuvent être une des causes de la survenue de la DA ou la conséquence de cette dernière, tout en entretenant un état pro-inflammatoire empêchant la guérison. L'implication des microbiotes intestinal et cutané dans les mécanismes pathologiques de la DA seront également décrits plus tard.

21.4 Rôle de l'environnement

L'environnement est probablement la cause la plus vaste de la survenue de DA. Comme vu précédemment, il existe une nette différence entre les prévalences des zones urbaines et rurales et entre celles des pays industrialisés et peu développés. Cette différence met en lumière une nette implication de l'environnement dans la physiopathologie de la DA. En effet, les facteurs suivants, caractéristiques des zones urbaines et des pays industriellement développés, seraient considérés comme favorisant :

- Pollution atmosphérique,

- Hygiène excessive,
- Utilisation de nombreux produits cosmétiques, souvent inappropriés,
- Grossesses tardives.

Au contraire, les facteurs suivants, retrouvés dans les pays moins développés ou en zones rurales, sont considérés comme protecteurs :

- Contact précoce avec la faune environnante,
- Grandes fratries qui permettent une plus grande probabilité d'exposition aux infections, ce qui permet une meilleure éducation du SI,
- Grossesses précoces.

Par ailleurs, des études s'intéressent à d'autres facteurs impactant le développement de la DA. Ainsi, le niveau socio-économique participerait à la survenue de ce dernier : les familles ayant un niveau socio-économique élevé seraient en effet plus sujettes à présenter de la DA et inversement. Outre le niveau socio-économique, le régime alimentaire de la mère puis celui du jeune enfant ou encore un diabète gestationnel seraient autant de facteurs pouvant impacter la présence de DA.

22 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

22.1 Modifications microbiotiques

Dans de nombreux désordres cutanés, il est possible de retrouver un déséquilibre du microbiote. En effet, dans les maladies inflammatoires de la peau, il semble exister une rupture de l'équilibre « bactéries pro-inflammatoires VS bactéries anti-inflammatoires ». Par ailleurs, lors de l'administration d'antimicrobiens, une diminution des symptômes est observée, ce qui rejoint ce postulat. Les cas de maladies de peau sont illustrés de 3 manières différentes : soit il existe un déséquilibre lié au microbiote, soit il s'agit d'un trouble associé à une souche non identifiée, soit c'est un commensal qui, en proliférant à l'excès, entraîne une dysbiose.

Bien qu'il y ait un consensus général sur le fait que les micro-organismes sont des composants potentiels de nombreux troubles cutanés, leur contribution exacte à l'établissement d'une pathologie reste floue. Beaucoup de maladies de peau sont associées à une étape spécifique de la vie, à un emplacement corporel précis et/ou à des micro-organismes bien identifiés. Il

reste à déterminer si cette spécificité est motivée par la structure de la communauté microbienne endogène.

Le rôle du microbiote dans l'établissement et l'entretien de la DA peut avoir lieu à 2 niveaux :

- Intestinal : le microbiote intestinal joue un rôle précoce dans l'acquisition de l'immunité et donc dans la survenue d'événements allergiques et atopiques,
- Cutané : le microbiote cutané subit des modifications chez les patients souffrant de DA, ce qui participe à l'entretien de l'inflammation (58).

22.1.1 Modifications du microbiote intestinal

Chez les nouveaux nés à risque de développer une DA, il est possible d'observer une modification du microbiote intestinal. Plusieurs études ont été effectuées et apportent des résultats différents mais convergeant vers la même idée. A l'image du microbiote cutané, le microbiote intestinal des enfants à risque présente également une diversité bactérienne amoindrie. Il dispose également d'une augmentation de la population de *Clostridia* et la présence d'une souche spécifique de *Faecalibacterium prausnitzii*. Ces dysbioses intestinales précèdent la survenue de la DA ce qui laisse entrevoir une éventuelle causalité de ces modifications quantitatives et qualitatives (59).

22.1.2 Modifications du microbiote cutané

Dans la DA, il est possible d'observer une colonisation de la peau par *Staphylococcus aureus* due en partie à un déficit en AMPs, qui joue un rôle pro-inflammatoire. Afin de contrer ceci, on note une augmentation dans la population de *Staphylococcus epidermidis*. Ce dernier représenterait un moyen de défense mis en place afin de lutter contre la prolifération des bactéries pro-inflammatoires. Par ailleurs, la diminution de concentration en AMPs pourrait être partiellement due aux IL13 et 4, capables d'inhiber l'expression des gènes de certains AMPs (60).

A ces modifications s'ajoute une baisse de la diversité bactérienne générale due à la compétition logistique que mettent en place les deux staphylocoques précédemment cités.

En plus de coloniser la peau et de ce fait, d'engendrer une baisse quantitative des autres populations, *Staphylococcus aureus* peut également contribuer à l'impétiginisation des lésions de DA. En effet, ce dernier a la capacité de former un biofilm et de sécréter des facteurs de

virulence participant à la surinfection et à l'altération de la barrière cutanée, ce qui entretient l'inflammation. La sévérité de la pathologie est d'ailleurs souvent corrélée à la colonisation par *Staphylococcus aureus*. Une amélioration des symptômes suit en général une diminution de la concentration de cette bactérie et une augmentation de la diversité bactérienne (61) (18).

Peau atopique hors lésions	Peau lésionnelle de DA
Actinobacteria <ul style="list-style-type: none"> - <i>Corynebacterium</i> - <i>Propionibacterium</i> - <i>Actinomyces</i> 	Diminution de la quantité de ces souches
Bacteroidetes : Prevotella	Population inchangée
Proteobacteria	Diminution de la quantité de ces souches
Firmicutes <ul style="list-style-type: none"> - <i>Streptococcus</i> - <i>Staphylococcus</i> 	Diminution de la quantité de Streptocoques Augmentation de la quantité de Staphylocoques

Tableau 11 : Caractéristiques de la population bactérienne des lésions de DA (62)

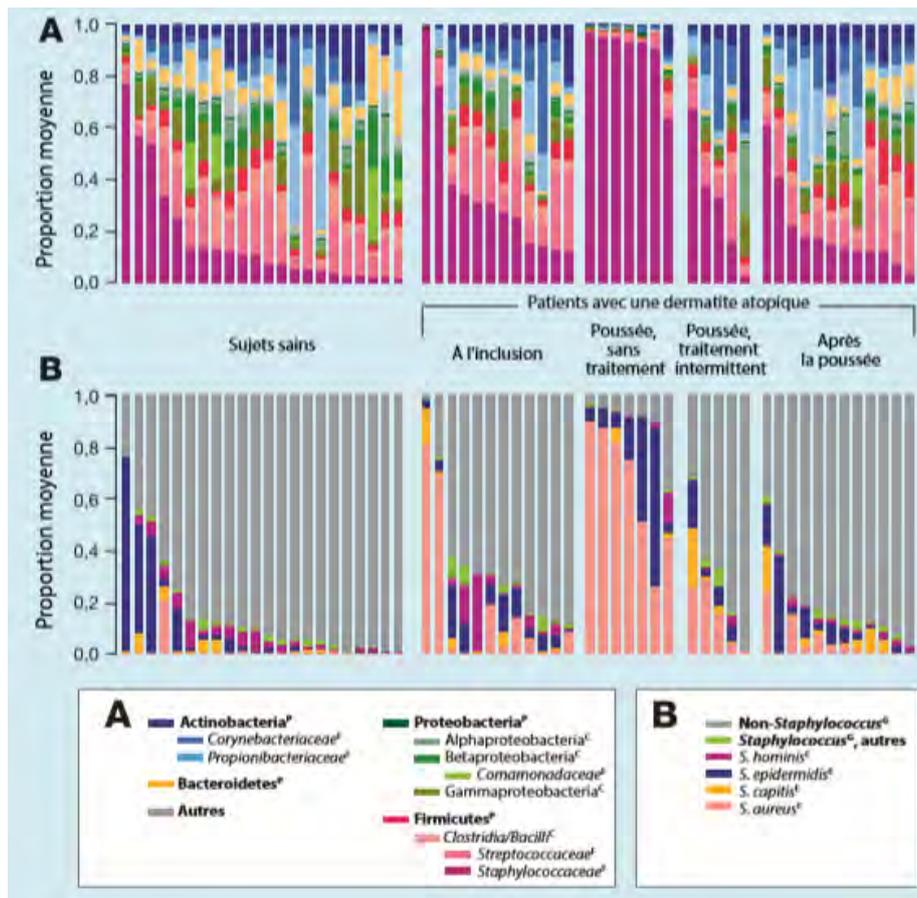


Figure 12 : Le microbiote cutané au cours de la DA (12)

La colonisation par *Staphylococcus aureus* peut être expliquée de différentes façons. D’une part, il existerait une augmentation des récepteurs à cette bactérie. D’autre part, il y aurait une diminution de sécrétion d’AMPs et une augmentation de libération d’IL-4, qui stimuleront, dans un second temps, la voie Th2 (63)(64).

22.2 Remaniement moléculaire

22.2.1 Description histologique

Au microscope, en phase aiguë, les espaces intercellulaires épidermiques les plus profonds ont une apparence spongieuse due à la présence d’un œdème intercellulaire, cette lésion est appelée spongieuse. Dans les formes sévères, ce dernier peut parfois former de petites vésicules visibles à l’œil nu dans lesquelles les cellules inflammatoires s’accumulent, notamment des LT, des PNN et des PNE. La dilatation des capillaires superficiels est la cause de l’érythème. Exceptionnellement, les vésicules peuvent être visibles à l’œil nu et leur éclatement provoque une ulcération de l’épiderme appelée puit eczématisé de Devergie. Ce

caractère suintant va alors représenter un terrain particulièrement favorable à l'impétiginisation staphylococcique.

Toujours en phase aiguë, il est possible d'observer un aspect œdémateux du derme superficiel avec un infiltrat mononucléé périvasculaire.

Dans la phase chronique, les lésions sont caractérisées par un épaissement de l'épiderme appelé acanthose et la présence d'un infiltrat lymphocytaire au niveau du derme (65).

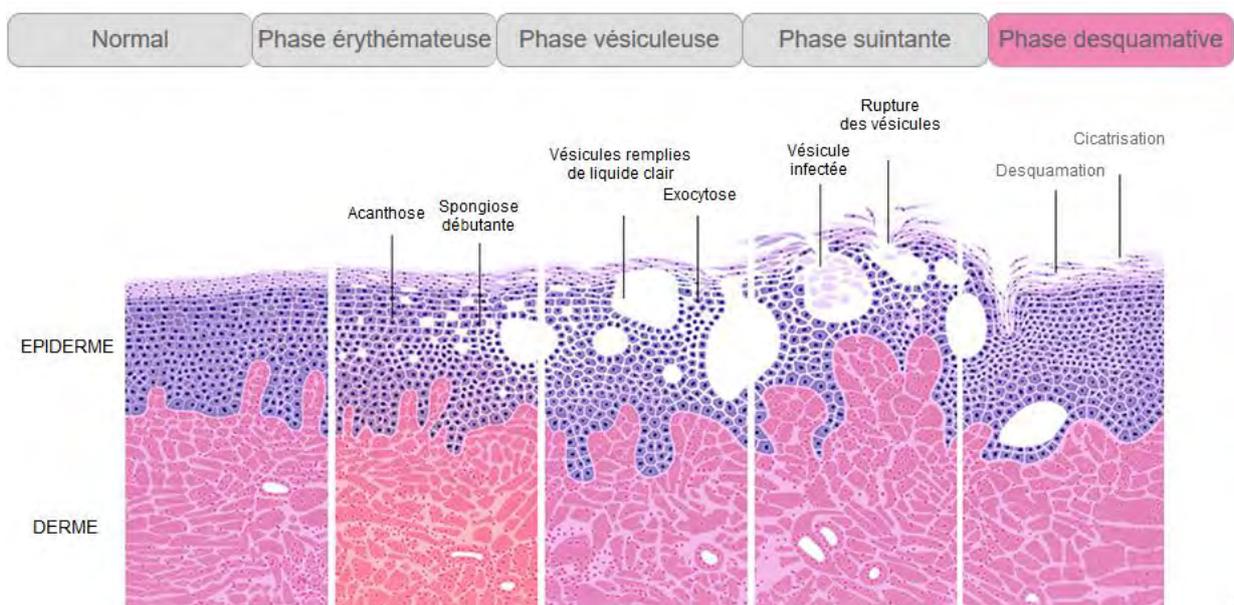


Figure 13 : Histologie de la DA (66)

22.2.2 Mécanismes moléculaires

L'eczéma se développe selon 3 phases distinctes :

- Une 1^{ère} phase de sensibilisation

Dans un premier temps, il est possible d'observer la production de LT spécifiques pro-inflammatoires qui fait suite à la pénétration d'un haptène – molécule de petite taille, très peu irritante physiologiquement - au sein de l'organisme. Cet haptène est alors phagocyté par les cellules de Langerhans qui migrent vers un ganglion afin de le présenter à des LT naïfs. Ces derniers deviennent alors spécifiques de l'haptène et rejoignent la circulation générale jusqu'à l'éventuelle rencontre avec l'antigène dont ils sont spécifiques.

- Une 2^{ème} phase de déclenchement des lésions eczémateuses

C'est au décours d'une nouvelle pénétration du même haptène que les signes cliniques vont apparaître. Ce dernier est pris en charge par les dendrocytes et les kératinocytes afin d'être présenté, grâce aux molécules de CMH I et II, aux LT patrouilleurs. Cette étape permet l'activation des LT_{CD4} spécifiques et des LT cytotoxiques. Ceux-ci vont alors exercer leur rôle de cytotoxicité et de production de cytokines - IL-1, IL-2, IL-17 - et de chimiokines, ce qui va permettre d'activer les kératinocytes et les cellules endothéliales. Ce nombre conséquent de facteurs solubles pro-inflammatoires va déclencher le recrutement des PNN et de nouveaux LT spécifiques au niveau du derme puis de l'épiderme ce qui aboutira à l'apoptose de nombreux kératinocytes.

Ce remaniement histologique entraînera une lésion eczémateuse qui peut durer de quelques jours à plusieurs mois selon la persistance de l'haptène au niveau cutané et l'activation plus ou moins rapide de mécanismes anti-inflammatoires.

- Une 3^{ème} phase de régulation de la réponse inflammatoire

Les LT_{reg} vont alors être recrutés au niveau du siège de l'infection afin d'inhiber les LT effecteurs. Cette activité anti-inflammatoire est possible grâce à des contacts directs avec les LT mais également grâce à la sécrétion de cytokines comme l'IL-10 ou le TGF- β . L'intervention des LT_{reg} portera ses fruits en seulement quelques jours (67).

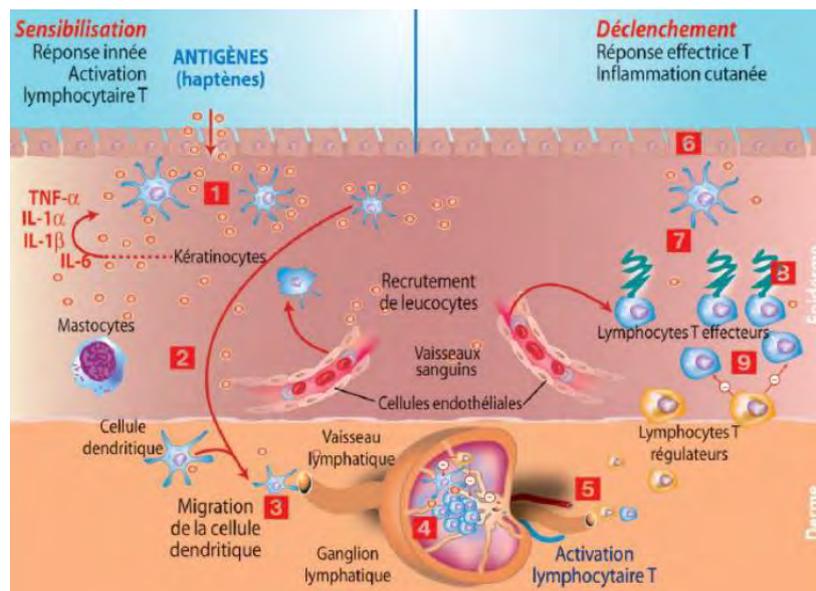


Figure 14 : Mécanismes moléculaires de la DA (66)

23 CLINIQUE ET EVOLUTION

23.1 Formes cliniques selon l'évolution de la maladie

La DA étant une maladie évoluant par alternance de poussées puis de rémissions, il est possible d'observer différents stades se succédant et possédant chacun un aspect clinique différent.

23.1.1 Poussées de dermatite atopique

Lors de poussées, il est possible d'assister à 4 phases :

- Une phase érythémateuse,
- Une phase vésiculeuse,
- Une phase suintante,
- Une phase croûteuse suivie d'une desquamation.

La phase érythémateuse est caractérisée par l'arrivée brutale d'un érythème prurigineux et aux bords flous dû à une vasodilatation. Ce placard érythémateux apparaît généralement au niveau de zones stéréotypées selon l'âge du patient.



Figure 15 : Placard érythémateux (47)

Un œdème de l'épiderme peut également faire suite à l'éruption érythémateuse et conduire, à terme, à l'apparition de vésicules. Elles sont de petite taille – environ 1mm de diamètre - mais peuvent confluer et former de petites bulles dans certains cas.



Figure 16 : Lésion de DA avec vésicules (47)

A la suite du grattage ou spontanément, les vésicules peuvent se rompre, suinter et présenter des croûtes dues à l'assèchement du liquide séreux qui s'en échappe. Ce suintement se fait par les canaux néoformés à l'intérieur de l'épiderme appelés puits eczématisques de Devergie.



Figure 17 : Phase suintante de la lésion de DA (47)



Figure 18 : Phase croûteuse de la lésion de DA (47)

Une fois la phase croûteuse passée, les lésions de DA se mettent à desquamer afin de laisser place à une cicatrisation, en principe, sans cicatrice.

Cette description correspond aux poussées de DA particulièrement sévères, cependant ce n'est pas le cas de tous les patients. Un bon nombre de cas ne présente pas de vésicules ou de suintements et se cantonne à des placards érythémateux prurigineux. Dans d'autres cas, les éruptions vésiculo-bulleuses s'assèchent spontanément et laissent directement place à la desquamation.

23.1.2 Chronicité

Dans sa forme chronique, l'eczéma ne suinte plus mais reste rouge et prurigineux. Les bords sont toujours mal délimités. Des squames sont également observables, en général plus fines que celles faisant suite à la poussée.

A ce stade la xérose est très présente et la peau arbore un aspect craquelé et de nombreuses excoriations.



Figure 19 : Excoriations (47)

Au niveau histologique, l'œdème dermique s'atténue ainsi que l'état de spongieuse et l'infiltration inflammatoire. L'épiderme, quant à lui, commence à s'épaissir en réponse au grattage.

23.1.3 Lichénification

La DA lichénifiée est également une lésion sèche qui persiste entre les poussées. La peau est très épaissie, toujours prurigineuse, ce qui entretient cet état inflammatoire. Le patient ne cesse donc de se gratter et de petites vésicules peuvent réapparaître, témoignant d'une

évolution plus aigüe de la DA. Il est possible d'observer des stries correspondant à un épiderme craquelé qui fait suite à la xérose.

Les placards arborent à présent des bords nets et une couleur rosée à violacée qualifiée d'hyperpigmentation de la peau (68).



Figure 20 : Placard lichénifié (47)

23.2 Formes cliniques selon l'âge du patient

Classiquement, les lésions de DA se manifestent au niveau de sites stéréotypés variant selon l'âge du patient. Ces localisations corporelles abritent des populations bactériennes similaires comparativement à d'autres sites corporels, ce qui est encore en faveur d'un déséquilibre microbiotique dans cette maladie de peau.

23.2.1 DA du nourrisson

L'eczéma débute généralement vers la fin du premier trimestre de vie mais parfois plus tôt. Les lésions apparaissent en premier lieu au niveau des joues et des convexités des membres sous forme de placards érythémateux prurigineux. L'atteinte des plis est rare à cet âge-là mais peut exister chez certains patients. Le cuir chevelu peut également être touché et arborer un aspect de croûtes de lait avec de grosses squames grasses et jaunâtres. La xérose de la peau ne prédomine pas chez le nourrisson et apparaîtra préférentiellement au cours de la deuxième année de vie. L'aspect et l'étendue des lésions varient selon la gravité de l'atteinte, cependant, en aigu, elles sont souvent suintantes puis croûteuses, sujettes à l'impétiginisation staphylococcique. Les principaux éléments diagnostiques sont l'érythème, un œdème, des excoriations témoignant du prurit intense et un suintement faisant suite à l'éclatement des vésicules.

Dans les formes moins sévères, les lésions sont moins inflammatoires et s'apparentent à une simple rugosité des convexités accompagnée d'un prurit.

Quelle que soit la sévérité des lésions, le prurit est un symptôme constant difficile à évaluer avant l'apparition du grattage manuel. Dans les premiers mois de vie, il peut être détecté à la suite du frottement du bébé contre les draps, à des gesticulations des membres.



Figure 21 : Localisation typique des lésions de DA chez le jeune enfant (47)

23.2.2 DA de l'enfant

A partir de 2 ans, les lésions vont préférentiellement de loger au niveau des plis cutanés : cou, fosses cubitale et poplitée. Dans certains cas graves, une atteinte inversée pour l'âge peut être présente, autrement dit, au niveau des faces d'extension des membres. En plus de ces localisations, il est possible d'en observer au niveau des mains et poignets, des mamelons, des chevilles, des fissures sous auriculaires et du visage, notamment sous les yeux. Cette dernière localisation crée un pli sous-palpébral accompagné d'une hyperpigmentation appelé signe de Dennie-Morgan. Les poussées sont saisonnières, apparaissant plus volontiers en automne et en hiver et sont calmées par le climat plus chaud de l'été et par l'application intensive d'émollients en hiver.

A cet âge-là, la lichénification prime sur l'œdème et l'érythème et la xérose est un signe plutôt stable qui peut parfois pousser les soignants à soupçonner une ichtyose vulgaire.

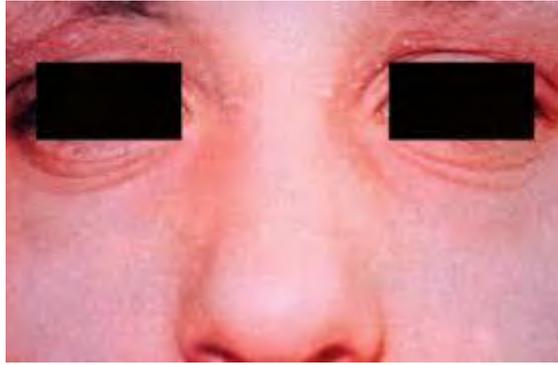


Figure 22 : Signe de Dennie-Morgan également appelé double pli sous palpébral (47)



Figure 23 : Localisation typique des lésions de DA chez l'enfant (mais également chez l'adolescent et l'adulte) (47)

Il n'est également pas rare d'observer une pulpite sèche et fissuraire au niveau des pieds. D'autres éléments typiques traduisent une altération de la peau, à savoir, un dermographisme blanc et une pâleur faciale.

23.2.3 Dermatite atopique de l'adulte

Chez l'enfant, on assiste souvent à une accalmie des poussées qui, parfois, subissent une recrudescence à l'adolescence ou à l'âge adulte faisant souvent suite à des facteurs psychologiques. Il est même relativement fréquent que la pathologie ne fasse son entrée qu'à ces âges-là. Les poussées sont alors plus rares tandis que les placards prurigineux sont diffus et la xérose plus ou moins constante.

Tout comme dans l'enfance, les signes cliniques de la DA de l'adulte et de l'adolescent se manifestent préférentiellement au niveau des plis flexuraux et du visage (pli sous palpébral) sous forme lichénifiée et hyperpigmentée.

Dans certains cas plus rares, un aspect de prurigo peut être observé mais également d'autres localisations des lésions, pas moins typiques. Parmi ces localisations nous retrouvons l'aréole et les grandes lèvres chez le sujet de sexe féminin, les lèvres, les paupières et les mains, principalement au niveau périunguéal avec une éventuelle dystrophie des ongles. La dernière forme clinique est appelée « eczéma nummulaire » et présente des lésions arrondies, inflammatoires, infiltrées et résistantes aux traitements (47).



Figure 24 : Prurigo (47)



Figure 25 : Eczéma nummulaire (47)

Pour résumer, les différentes localisations selon l'âge du patient sont présentées dans la figure ci-dessous.

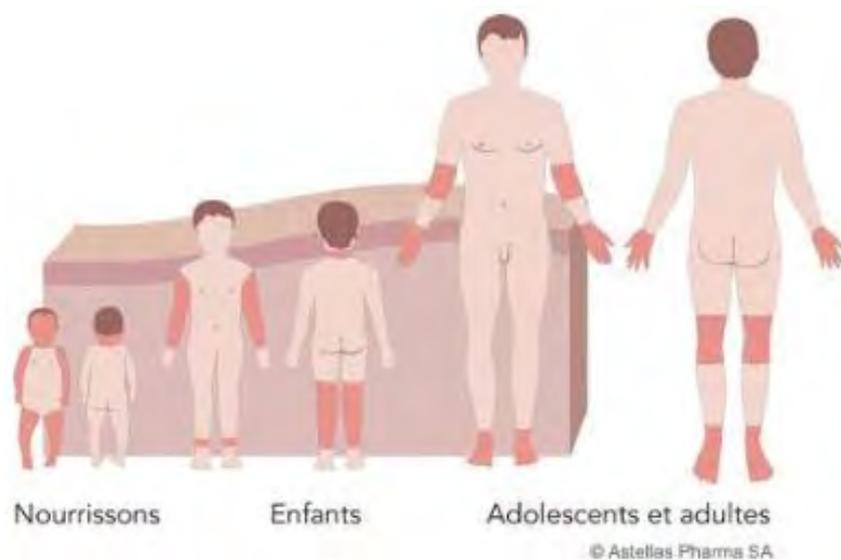


Figure 26 : Différentes localisations des lésions de DA selon l'âge du patient (43)

23.3 La marche atopique

La marche atopique correspond à une évolution caractéristique de la maladie atopique. La première manifestation est la DA qui apparaît durant le premier semestre de vie. Vient ensuite l'asthme qui débute entre 2 et 4 ans et qui sera suivi par la rhino-conjonctivite. En effet, le facteur commun entre ces 3 affections est la prédisposition à produire des anticorps IgE dirigés contre des antigènes qui ne stimulent pas, chez une personne normale, la production de ces derniers. Le développement d'une de ces pathologies, augmentera donc la probabilité de développer également les deux autres. Ce schéma ne concerne qu'une minorité d'enfants car les manifestations de DA tendent à s'apaiser en grandissant (69).

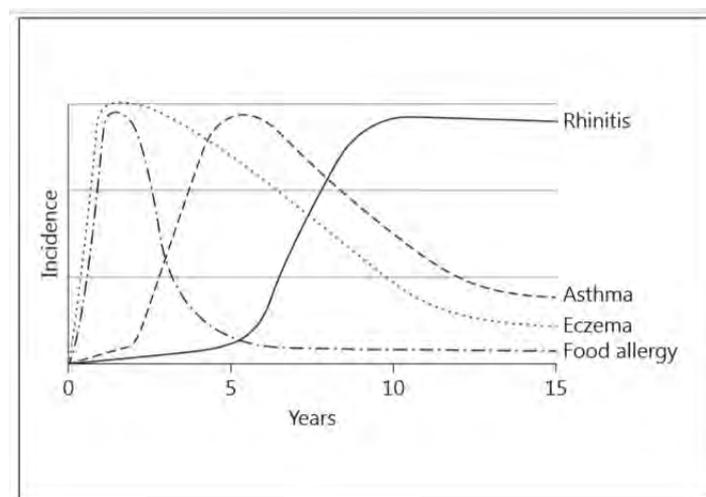


Figure 27 : Incidence des pathologies atopiques selon l'âge du patient – la marche atopique (46)

23.4 Complications

23.4.1 Surinfections virales et bactériennes

Les principales complications de la DA sont incarnées par les surinfections des lésions. Les surinfections peuvent être virales, bactériennes ou, plus rarement, causées par des levures. Elles surviennent à la suite de l'altération de la barrière cutanée, ce qui augmente le risque de pénétration des pathogènes.

23.4.1.1 Surinfections à *Staphylococcus aureus*

Le principal pathogène incriminé concernant les surinfections virales est *Staphylococcus aureus*, bactérie présente en temps normal dans la majorité de la population et dont la quantité augmente chez les personnes souffrant de DA. Dès lors que les lésions de DA sont à vif, la colonisation par cette bactérie est possible. On ignore si la colonisation précède ou fait suite à l'apparition des lésions de DA mais on sait que cette dernière entretient la réaction inflammatoire via des mécanismes immunologiques et non immunologiques. En effet, l'application de dermocorticoïdes seuls permet de faire diminuer la concentration en staphylocoque doré.

Face à des lésions vésiculeuses purulentes ou à des croûtes jaunâtres, le médecin devra alors suspecter une impétiginisation et traiter le patient par antibiotiques topiques ou *per os* si une fièvre apparaît. A titre exceptionnel, des complications internes comme des ostéomyélites des phalanges distales, des bursites olécrâniennes et pré tibiales ont également été décrites.



Figure 28 : Surinfection à *Staphylococcus aureus* (62)

23.4.1.2 Surinfections à *Herpes simplex*

Concernant les surinfections virales, elles sont le plus souvent dues à *Herpes simplex* 1 et 2, on parlera alors d'eczéma herpétiforme ou syndrome de Kaposi-Juliusberg. Classiquement, le tableau clinique est marqué par une fièvre et des éruptions vésiculeuses érosives en bouquets parfois douloureuses se concentrant généralement sur le visage et pouvant devenir hémorragiques. Les dermocorticoïdes pouvant aggraver les lésions, ils doivent impérativement être stoppés et un traitement par aciclovir doit être mis en place de manière urgente.



Figure 29 : Surinfection à *Herpes simplex* (62)

23.4.2 Autres complications

Les principales complications non infectieuses sont un éventuel retard de croissance dans les formes graves de DA, qui se corrige volontiers si le traitement de la DA est concluant. Un suivi rapproché est à effectuer chez les enfants dont l'atteinte est sévère. Des complications ophtalmiques sont également possibles à titre de kérato-conjonctivite, kératocônes, détachement rétinien ou de cataracte ; elles sont, heureusement, rares (62).

PARTIE V : PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La prise en charge de la DA est complexe, diffère selon les médecins et son traitement fait appel à la pharmacologie mais également à des règles d'hygiène. Le but de ce traitement sera, dans un premier temps de stopper la poussée puis de maintenir le patient dans une phase de rémission. On parlera alors de traitement d'attaque et de traitement d'entretien.

Afin de définir et de traiter au mieux la DA, le National Institute for Health and Care Excellence de Londres ou encore le Scottish Intercollegiate Guidelines Network ont établi des modes d'emploi indiquant la marche à suivre. Parmi eux, nous retrouvons les protocoles à suivre concernant l'administration des traitements suivants :

- Traitements de première ligne : traitements locaux seuls (dermocorticoïdes ou tacrolimus) + émollissants,
- Traitement de seconde ligne : traitements systémiques (ciclosporine) + photothérapie,
- Traitements de troisième ligne : biothérapie, à savoir le dupilumab.

24 TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

24.1 Les émollissants, les agents occlusifs et autres mesures d'hygiène

Une hygiène particulière et un contrôle de l'environnement seront les premiers gestes à avoir afin de limiter la présence de lésions de DA. Il s'agira de nettoyer la peau avec un soin doux, d'éviter les douches trop chaudes, les vêtements irritants et les situations générant de l'anxiété. Les émollissants représentent également une bonne thérapeutique étant donné qu'ils permettent de diminuer la présence de *Staphylococcus aureus* en améliorant l'état de la barrière cutanée et ce, sans perturber le reste du microbiote. Les émollissants sont donc recommandés hors des poussées car ils permettent de pallier la sécheresse que présentent les peaux eczémateuses, ce qui limitera alors une éventuelle ré-inflammation. Ils sont représentés par les glycols, certains acides gras, les stérols de soja, les céramides et autres lipides, les huiles et beurres végétaux et d'autres complexes brevetés par des laboratoires dermo-cosmétiques. Ils permettent de lubrifier et d'adoucir la peau, tandis que les agents occlusifs comme la vaseline, la diméthicone ou les huiles minérales agissent en retenant l'eau

en diminuant la perte d'eau transépidermique par évaporation. Les humectants, quant à eux, – par exemple le glycérol, l'urée, le propylène glycol – permettent d'attirer et de retenir l'eau au sein de la peau. Par ailleurs, il est également possible d'effectuer des bains antiseptiques afin de nettoyer convenablement les lésions pouvant être infectées (70).

24.2 Les dermocorticoïdes topiques

Toujours en première intention, le patient se verra administrer des dermocorticoïdes une fois par jour en traitement d'attaque (lors des poussées inflammatoires) jusqu'à disparition des lésions puis deux fois par semaine en traitement d'entretien (en dehors des poussées). Les dermocorticoïdes recommandés dans le traitement de la DA sont le propionate de fluticasone 0,05% en crème (71), le désônide 0,05% en gel ou en mousse (72), la bétaméthasone 0,05% (73), le propionate de clobétasol 0,05% (74) et le butyrate d'hydrocortisone 0,1% en lotion (75). Ils représentent le traitement de base de tout patient présentant une DA - y compris des jeunes enfants – car ils permettent d'inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires et l'activité des cellules immunitaires effectrices et de diminuer la concentration de *Staphylococcus aureus*. Les corticoïdes par voie orale ne sont pas indiqués car un important risque de rebond existe à l'arrêt du traitement. Les dermocorticoïdes peuvent appartenir à 4 classes différentes selon leur niveau d'activité : la classe 1 étant la plus faible, elle n'est en général pas recommandée dans le traitement de la DA ; les classes 2 à 4, quant à elles sont prescrites en fonction de la sévérité des lésions.

Il est important de noter que les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés sur le visage ou sur une peau particulièrement fine et fragile en raison d'un risque d'atrophie cutanée, de présenter des vergetures ou une télangiectasie.

Lors de poussées importantes, il est possible de réaliser des « wet-wrapping » en milieu hospitalier. Il s'agit d'envelopper le patient dans des bandes imprégnées de dermocorticoïdes puis de recouvrir ces dernières par des bandes sèches. Le patient doit ensuite garder ce dispositif durant 48h (76).



Figure 30 : Mise en place d'un « wet-wrapping » (62)

Malgré le fait que les dermocorticoïdes soient cités comme étant le traitement de première intention dans la prise en charge de la DA, il existe une corticophobie importante au sein du grand public. Cela entraîne une observance du traitement parfois approximative et donc une mauvaise gestion des poussées. Il s'agit alors de mettre en place des sessions d'éducation thérapeutique afin d'évincer cette corticophobie.

24.3 Les inhibiteurs topiques de la calcineurine

En deuxième intention – ou en première intention sur le visage, l'aîne et le creux axillaire - il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, principalement représentés par le tacrolimus, dans la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indication aux dermocorticoïdes. Ces derniers auront une action anti-inflammatoire et, contrairement aux dermocorticoïdes, ils auront l'avantage de pouvoir être appliqués au niveau des plis cutanés et du visage car ils ne provoquent pas d'atrophie cutanée, de télangiectasie ou de vergetures. Ils constituent un traitement d'attaque mais également d'entretien. Le tacrolimus sera dosé à 0,03% s'il s'agit d'enfants entre 2 et 15 ans et à 0,1% pour les patients de plus de 15 ans. Les recommandations sont les suivantes : une application seule 2 à 3 fois par semaine ou application en alternance avec les dermocorticoïdes. Cette deuxième option est la plus satisfaisante dans les formes récidivantes (77).

Notons par ailleurs, que si l'inflammation est trop importante, il sera nécessaire d'appliquer des corticoïdes par voie topique avant d'appliquer le tacrolimus.

25 TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

25.1 Les immunosuppresseurs systémiques

Dans les formes graves, chroniques et résistantes aux thérapeutiques topiques, certains patients sont amenés à être traités par des immunosuppresseurs systémiques. Ces derniers sont généralement utilisés durant plusieurs mois afin de faire diminuer l'intensité des symptômes avant de basculer vers un traitement moins agressif.

En Europe, le seul immunosuppresseur disposant d'une AMM dans le traitement de la DA chez l'adulte est la ciclosporine. Comme vu précédemment, il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine qui permet d'inhiber la production d'anticorps dépendante des LT et la production d'IL-2. Elle est administrée par voie orale pendant 6 mois à 1 an à la dose de 2,5 à 5mg/kg/j, répartis en 2 prises journalières. En raison de ses nombreux effets indésirables – risque accru d'infections, de cancer cutané et de lymphome, néphrotoxicité, hypertension, hypertrichose - il sera nécessaire d'effectuer des contrôles médicaux régulièrement. Bien que l'efficacité soit rapide, les rechutes à l'arrêt du traitement sont fréquentes (78).

Il est également possible d'utiliser – hors AMM - le méthotrexate, le mycophénolate mofétil ou encore l'azathioprine en cas d'échec ou de contre-indication aux autres thérapeutiques.

Le méthotrexate inhibe la réduction de l'acide folique, ce qui entrave l'activité des LT. Il est habituellement prescrit aux patients souffrant de psoriasis ou de polyarthrite rhumatoïde mais peut également être administré aux personnes atteintes de DA. Les doses sont administrées par voie sous-cutanée, calquées sur celles délivrées dans le cas de psoriasis et sont de 0,2 à 0,7 mg/kg/semaine, soit 7,5 à 25 mg/semaine. Le méthotrexate est également responsable d'une toxicité rénale, des contrôles sont donc à effectuer tout au long du traitement. L'efficacité du traitement ne pourra être appréciée que 10 à 16 semaines après son initiation (79).

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur des LB et des LT via l'inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui est souvent utilisé sur du long terme en relai de la ciclosporine systémique. Il est utilisé par voie orale à la dose de 0,5 à 3 g/jour répartis en 2 prises et 600 à 1 200 mg/m² chez l'enfant. La réponse au traitement peut prendre jusqu'à 8 semaines et son efficacité ne peut être évaluée qu'à 12 semaines.

Enfin, l'azathioprine est le dernier immunosuppresseur pouvant être administré hors AMM dans le traitement de la DA. Il est métabolisé par la thiopurine méthyltransférase, enzymes dont le niveau d'activité peut être mesuré afin de définir la dose recommandée pour chaque patient. Tout comme la ciclosporine et le méthotrexate, son utilisation est limitée par des effets indésirables – nausées, myélosuppression, neutropénie, lymphopénie et hépatotoxicité - non négligeables. Il s'agit d'un analogue des purines, ce qui conduit à l'inhibition du cycle cellulaire lymphocytaire. L'azathioprine est administrée par voie orale à la dose de 2 à 4mg/kg/jour que ce soit pour les populations adultes ou pédiatriques. La dose moyenne est de 2,5mg/kg/jour, cette dernière pouvant être diminuée si les nausées sont trop importantes ou augmentée si le traitement ne présente pas les effets escomptés. La réponse au traitement peut être évaluée un mois après l'initiation de ce dernier (80).

Dosing	Cyclosporine		MTX	AZA	MMF
	Adult dosing	Pediatric dosing			
Adult dosing	150-300 mg/d	7.5-25 mg/wk	1-3 mg/kg/d	1-1.5 g PO BID	
Pediatric dosing	3-6 mg/kg/d	0.2-0.7 mg/kg/wk	1-4 mg/kg/d	30-50 mg/kg/d	
Time to response (wk)	2	8-12	8-12	8-12	
Baseline monitoring	BP \times 2 measurements CMP w/Mg ⁺⁺ , K ⁺ Uric acid U/A with micro Fasting lipids TB	CBC w/diff/plt CMP Hep B/C TB HIV if indicated HCG if indicated PFTs if indicated	TPMT CBC w/diff/plt CMP Hep B/C TB HIV if indicated HCG if indicated	CBC w/diff/plt CMP TB HIV if indicated HCG if indicated	
Follow-up monitoring	HIV if indicated HCG if indicated BP every visit	CBC w/diff/plt	CBC w/diff/plt then Q1 mo \times 4 mo; then every other month and with dose increases	CBC w/diff/plt Q2 wk \times 2 mo, then Q1 mo \times 3 mo; then Q 2-3 mo	
		LFTs Q 1 wk \times 2-4 wk and 1 wk after each major dose increase, then Q 2 wk \times 1 mo, then Q 2-3 mo on stable doses. Renal function Q 6-12 mo Annual TB HCG as indicated	Annual TB HCG as indicated	Annual TB HCG as indicated	
	CMP w/Mg ⁺⁺ , K ⁺ Uric acid U/A with micro Fasting lipids Q 2 wk \times 2-3 mo and 2-4 wk after dose increases Annual TB HCG as indicated	May be safe up to 5 y (limited data)	May be safe up to 5 y (limited data)	May be safe up to 5 y (limited data)	Up to 24 mo in children Up to 36 mo in adults (limited data)
Maximum length of treatment	6 mo to 1 y				

BID, Twice a day; *BP*, blood pressure; *CBC*, complete blood cell count; *CMP*, comprehensive metabolic panel; *diff*, differential; *HCG*, human chorionic gonadotropin; *Hep*, hepatitis; *LFT*, liver function test; *PFT*, pulmonary function test; *plt*, platelet; *PO*, per os (by mouth); *Q*, every; *TB*, tuberculosis; *TPMT*, thiopurine methyltransferase; *U/A*, urinalysis; *w*, with.

Tableau 12 : Schémas thérapeutiques de la cyclosporine, du méthotrexate, de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil (70)

25.2 La photothérapie

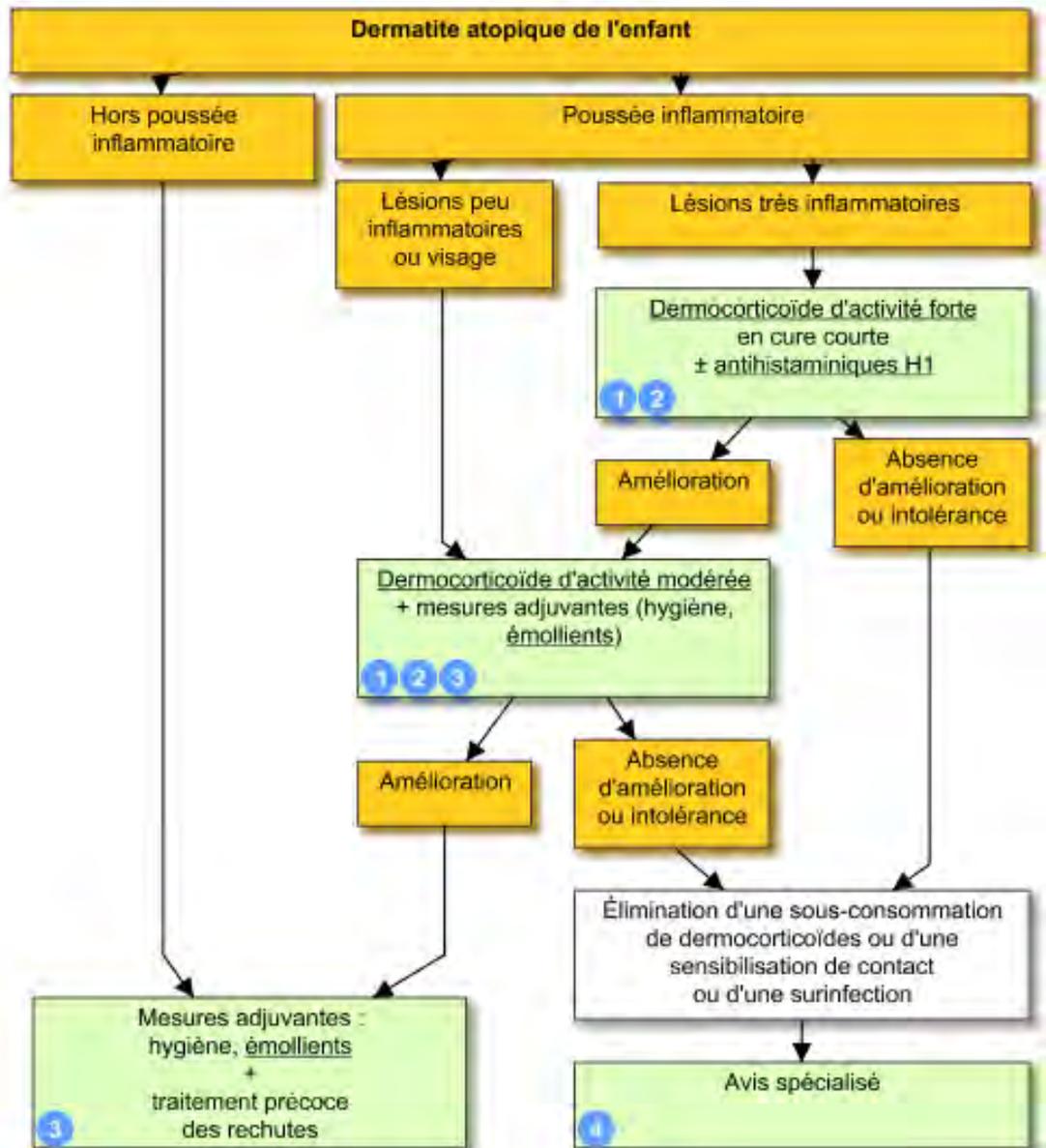
La photothérapie représente également un traitement de deuxième intention. Elle n'est utilisée que chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans en cas d'échec des traitements topiques seuls et des traitements systémiques par immunosuppresseurs. Elle peut être pratiquée de manière concomitante aux dermocorticoïdes mais pas aux inhibiteurs topiques de la calcineurine car ces derniers sont photosensibilisants. Il est possible de varier le type de rayonnement utilisé ; en effet, bien que les UVB à bande étroite soient préférés en raison de leur facilité d'accès, leur ancienneté et leur profil limité d'effets secondaires, les UVB à bande large, les UVA, la combinaison des 2 ou encore les rayons naturels du soleil ont également fait leurs preuves. Notons qu'il arrive que la photothérapie soit combinée au méthoxsalène par voie topique ou locale. Ce composé possède un pouvoir photodynamisant qui sensibilise la peau à l'action des UV solaires ou artificiels (81).

26 TRAITEMENTS DE TROISIEME LIGNE

26.1 Le dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'IL-4 - inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13 - commercialisé depuis 2 ans sous le nom de Dupixent. Il n'est utilisé que dans les cas de DA modérée à sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la ciclosporine et doit être prescrit par un médecin hospitalier. Il est administré à raison de 2 injections SC de 300mg la première semaine puis une injection SC de 300mg par semaine. L'un des principaux effets indésirables est la conjonctivite, qui, si elle devient sévère, sera prise en charge par des immunosuppresseurs en collyres.

Chez l'adulte le schéma posologique recommandé est une dose initiale de 600mg (2 injections de 300 mg), suivie de 300mg administrés toutes les 2 semaines (82).



1 Dermocorticoïdes

Figure 31 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la DA chez l'enfant (83)

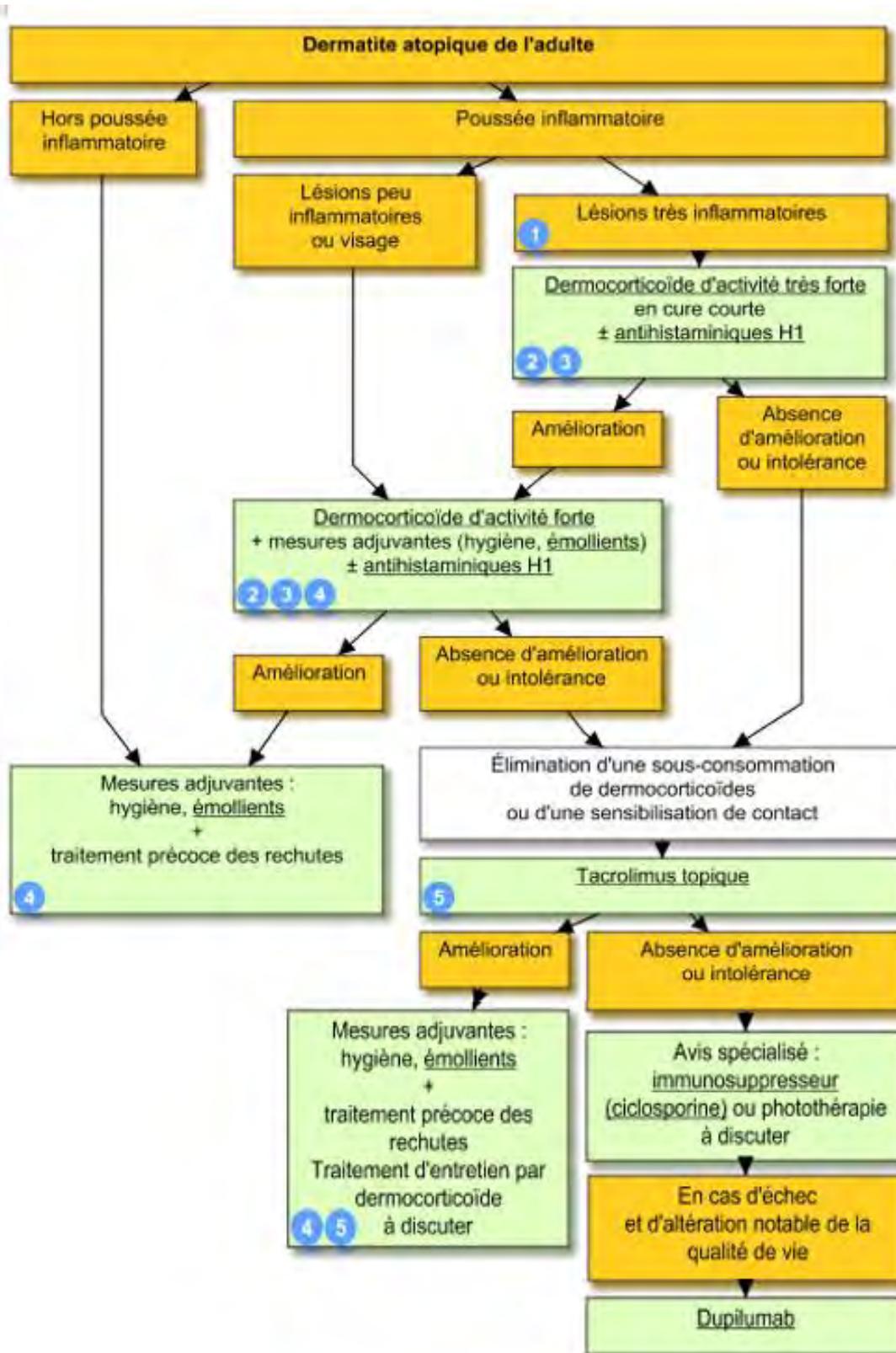


Figure 32 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la DA chez l'adulte (84)

26.2 Autres thérapeutiques

Les surinfections peuvent elles, être limitées par l'administration d'antibiotiques, d'antifongiques ou d'antiseptiques par voie entérale ou topique. Parmi les antibiotiques, l'un d'eux cible *Staphylococcus aureus*, cela permet alors d'améliorer les symptômes de la maladie lors des poussées inflammatoires et infectieuses. Par ailleurs, les antibiotiques et antiseptiques topiques ne devraient pas être utilisés sur du long terme ou en prévention durant les périodes de rémission car ils perturbent le microbiote et génèrent un risque d'infections et de poussées sur le long terme (85).

Bien entendu, des associations médicamenteuses et/ou thérapeutiques sont à envisager lorsque le patient ne parvient pas à être soulagé par un traitement unique.

PARTIE VI : UNE APPROCHE THÉRAPEUTIQUE BIOTIQUE

27 L'AXE INTESTIN-CERVEAU DEVIENT L'AXE INTESTIN-CERVEAU-PEAU

27.1 Généralités

Les médecins et les chercheurs se sont depuis longtemps rendus compte du danger que représentait la consommation excessive et non justifiée d'antibiotiques par le développement de nombreuses résistances bactériennes. Aujourd'hui, ces derniers portent une attention croissante à l'impact qu'ont de telles thérapies sur les microbiotes. En effet, un microbiote cutané altéré à la suite d'une antibiothérapie peut prendre des années à se reconstituer.

De nombreuses études ont témoigné de la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau et certaines pathologies psychiatriques ou encore neurologiques pourraient en partie s'expliquer par des dysbioses au niveau du tube digestif. Afin d'aller un peu plus loin, les chercheurs évoquent aujourd'hui une communication peau-tube digestif *via* leurs microbiotes respectifs et par déduction peau-cerveau qui sera abordée plus bas : on parlerait alors d'axe intestin-cerveau-peau. En effet, dans plusieurs pathologies cutanées impactant le microbiote, on peut également retrouver une dysbiose au niveau digestif. Il serait donc logique d'administrer des ingrédients biotiques dans un premier temps par voie orale afin de pallier certaines pathologies cutanées impliquant le microbiote.

Il est avéré que les peptides issus du bol alimentaire interagissent au niveau central dans les phénomènes de satiété et de comportement alimentaire mais également dans les processus de régulation du taux de glucose, de la sécrétion d'insuline et de la sensibilité à cette dernière. Des troubles métaboliques et des infections gastro-intestinales ont un impact sur l'axe intestin-cerveau, en effet, ceci a été démontré chez des patients diabétiques de type 2 ou chez des souris présentant une infection chronique à *Helicobacter pylori*. Ainsi, l'axe intestin-cerveau est à présent considéré comme un acteur principal de la régulation de nombreux processus métaboliques, immunitaires, endocrines et nerveux. Il est donc devenu une cible majeure dans le traitement de maladies gastro-intestinales, de l'obésité et du syndrome métabolique, notamment via l'administration d'organismes commensaux.

Bien que l'existence d'un lien entre l'intestin, le cerveau et la peau ait depuis longtemps été envisagée, ce n'est que depuis peu que les acteurs clés de cette interaction commencent à être compris. Par exemple, quelques peptides gastro-intestinaux comme le peptide vasoactif intestinal, ont été retrouvés au niveau des fibres nerveuses cutanées.

Une grande partie des découvertes concernant l'axe cerveau-peau vient d'études réalisées chez la souris. Par exemple, un stress causant la libération de substance P et une inflammation neurogène dépendante des mastocytes au niveau cutané est capable d'impacter la production de neuropeptides par les ganglions de la racine dorsale. Par ailleurs, l'association fonctionnelle entre les fibres nerveuses et les mastocytes semble être similaire dans la peau et l'intestin. A présent, nous pouvons affirmer que l'axe intestin-cerveau et l'axe intestin-peau, plus récemment documenté, sont intimement liés. En effet, il existe un nombre important de signaux, de protagonistes cellulaires et d'innervations communs ainsi que l'existence d'une inflammation neurogénique dans plusieurs maladies gastro-intestinales et dermatologiques.

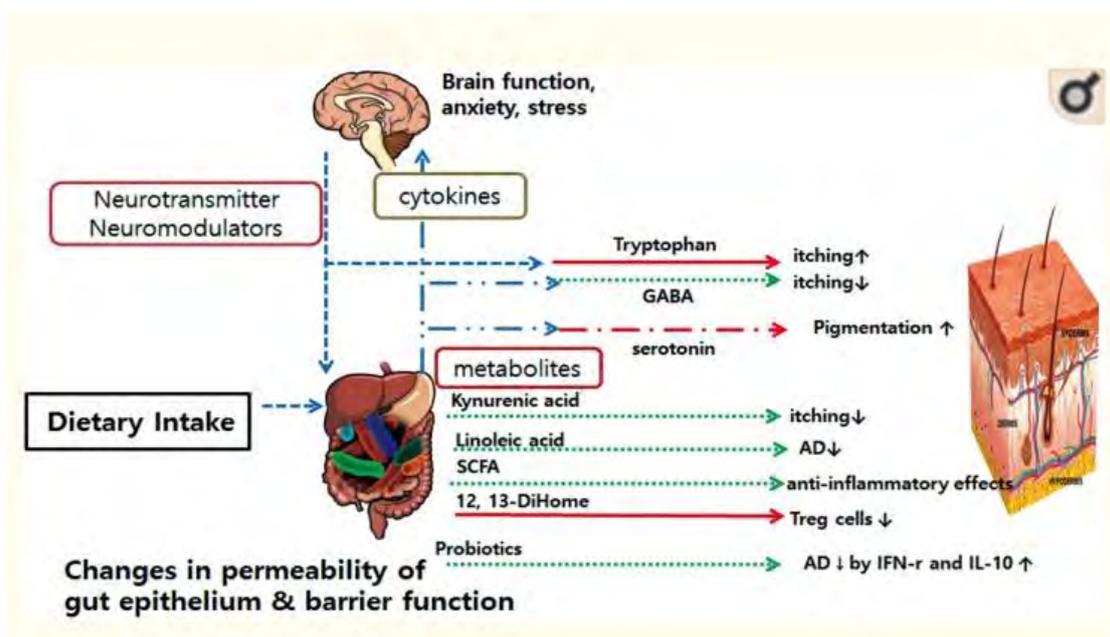


Figure 33 : Facteurs favorisant ou non la survenue des symptômes de DA (86)

Afin d'illustrer notre propos, voici, ci-dessus, une figure exposant la communication existante entre l'intestin et le tissu cutané *via* différentes voies de signalisation.

27.2 Expérience chez la souris

Dans cette étude, les chercheurs ont commencé par épiler le dos des souris étudiées afin de synchroniser le cycle de pousse des poils et d'induire la phase anagène. La moitié d'entre elles a ensuite été nourrie par *Lactobacillus reuteri* durant 9 jours au 6^{ème} jour post-épilation alors que l'autre moitié ne consommait que du bouillon. Au 13^{ème} jour, la moitié de chaque groupe a été soumise à des sons stressants pendant 24h durant lesquelles elles ont eu des difficultés à dormir et ont augmenté leur prise alimentaire. Au 16^{ème} jour après épilation, la peau du dos a été récoltée afin de procéder à des analyses histomorphométriques et immunohistologiques.

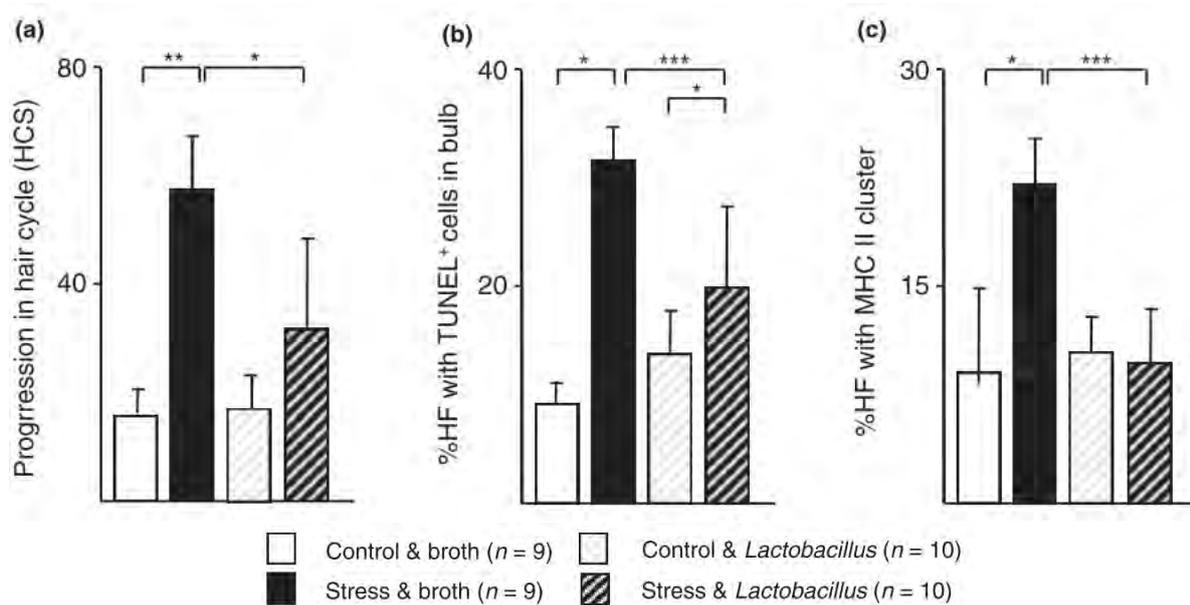


Figure 34 : Effets de l'administration orale de probiotiques sur différents paramètres dans un modèle murin (87)

Comme montré dans la figure a, le traitement par *Lactobacillus reuteri* a entièrement contrecarré l'arrêt prématuré de la pousse du poil et l'entrée du follicule pileux en phase catagène. Etonnamment, le nombre de follicules pileux en phase catagène chez les souris traitées par la souche probiotique et soumises au stress sonore est considérablement réduit en comparaison avec le groupe contrôle. Ceci correspond bien au fait que le nombre de cellules en apoptose chez les souris traitées est inférieur à celui observé chez les souris contrôles comme il est possible de l'observer dans la figure b. Enfin, il est possible d'observer dans la figure c que l'inflammation neurogène induite par le stress est considérablement diminuée chez les souris auxquelles des probiotiques ont été administrés. En effet, l'amas

périfolliculaire de CMH II - représenté par des macrophages activés et des cellules dendritiques – est plus important dans le groupe contrôle, ce qui témoigne d’une inflammation plus importante.

Cette expérience démontre donc que des probiotiques pris par voie orale peuvent avoir un effet systémique sur le système immunitaire et que ces derniers sont capables de calmer l’inflammation neurogène de la peau et d’améliorer les troubles de pousse des poils induits par le stress. Cette hypothèse est d’ailleurs renforcée par une étude qui démontre que l’homéostasie immunitaire cutanée après une immunosuppression (induite par les UVs) peut être plus rapidement retrouvée après une administration de *Lactobacillus johnsonii*. Par ailleurs, selon d’anciennes études, certaines cellules de la peau, de l’intestin et du cerveau ont une origine embryologique commune. De plus, les comorbidités cutanées associées aux maladies inflammatoires de l’intestin ne viennent que renforcer le lien entre le tube digestif et la peau (87).

28 TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL

Depuis quelques années, nous assistons à une augmentation des infections à *Clostridium difficile*. Fort heureusement, elles sont dans la plupart des cas relativement bien traitées par antibiotiques. Cependant, des récurrences sont possibles. Ces dernières sont d’ailleurs de plus en plus traitées par transplantation de microbiote fécal, afin de recoloniser l’intestin du patient et donc, de reconstituer des populations bactériennes saines tant d’un point de vue quantitatif que qualitatif. Cette thérapie consiste en l’administration de selles encapsulées sous forme de pilules d’un donneur sain contenant son microbiote intestinal et peut également être pratiquée chez des patients souffrant du syndrome du côlon irritable ou de colite inflammatoire.

Certaines dysbioses et maladies inflammatoires intestinales sont donc en partie traitées par transplantation fécale mais également par des probiotiques par voie entérale.

Par ailleurs, en utilisant des mélanges de souches variés mais également des solutions ne contenant que *Cutibacterium acnes*, certains chercheurs ont montré qu’il était possible de modifier le microbiome d’un receveur, et ce, pendant plusieurs semaines après l’application (88).

Etant donné que l'existence d'un axe intestin-cerveau-peau est maintenant avérée, il paraîtrait tout à fait logique d'administrer des ingrédients biotiques par voie orale afin de pallier certains déséquilibres microbiotiques cutanés. Des études montrent également qu'il serait parfaitement judicieux d'appliquer des probiotiques par voie topique toujours dans le but de restaurer l'intégrité du microbiote cutané et d'éviter les dysbioses. D'ailleurs, dans une étude menée sur un modèle de peau humaine reconstituée sur laquelle un lysat probiotique est appliqué, les chercheurs mettent en évidence que cette application topique permet de diminuer les signes de l'inflammation (vasodilatation, œdème, dégranulation des mastocytes, augmentation de la libération de THF- α) et la libération de CGRP induite par la capsaïcine par les neurones (89).

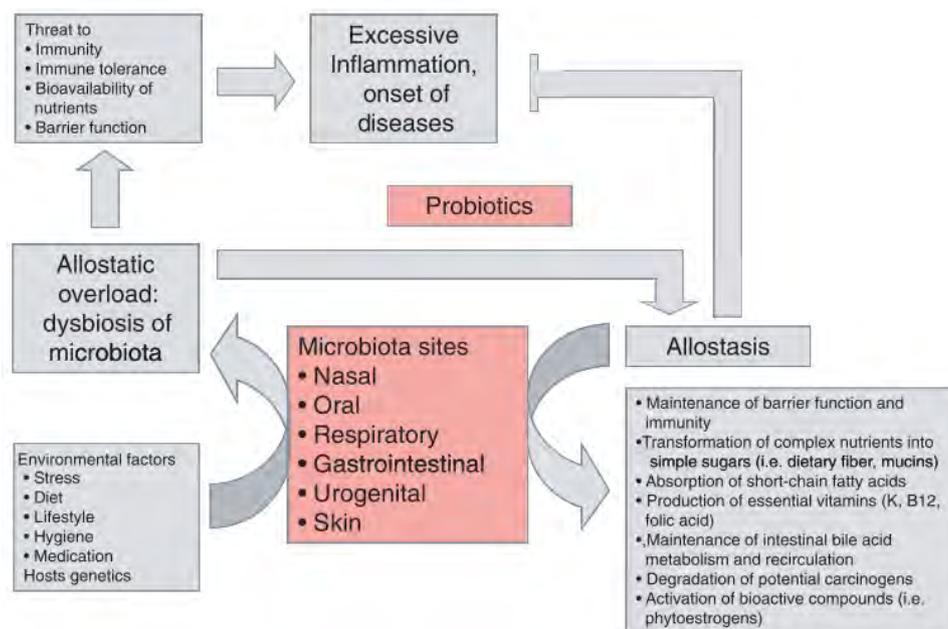


Figure 35 : Survol des effets de l'administration de probiotiques (89)

29 POUR TRAITER LA DERMATITE ATOPIQUE

Comme cela a déjà été décrit précédemment, il existe un déséquilibre microbiotique chez les patients souffrant de DA. En effet, il est possible d'observer des modifications quantitatives, à savoir une augmentation du nombre de *Staphylococcus aureus* et de *Staphylococcus epidermidis* au niveau des lésions, et qualitatives, à savoir, une diminution de la diversité bactérienne. Le fait que les lésions aient des localisations stéréotypées et que l'atopie soit prédominante dans les pays industrialisés, où les conditions d'hygiène sont plus poussées et

où l'accès aux antibiotiques est largement démocratisé, ne fait que renforcer l'idée que la dysbiose entretient l'état inflammatoire dans la DA.

Partant de cette observation, une thérapie basée sur des probiotiques visant à rétablir un microbiote normal paraît censée. Ce genre de démarche pourrait permettre de d'abaisser le nombre de poussées de DA ou d'inhiber la survenue de l'atopie dans l'enfance.

29.1 Dans le cadre d'une prévention primaire

29.1.1 Des prébiotiques en prévention

Le premier essai randomisé contrôlé versus placebo incluant 259 enfants à haut risque de développer une DA a consisté en l'administration de fructo-oligosaccharides et de galacto-oligosaccharides à la moitié des participants et d'un placebo au groupe témoin durant leurs 6 premiers mois de vie. A la fin de l'essai, le groupe contrôle totalisait 23,1% de cas de DA et le groupe test n'en comptait que 9,8%. Par ailleurs, la sévérité n'a pas été impactée par l'administration de prébiotiques.

Bien que les résultats de cet essai soient concluants, de nombreuses autres études basées sur l'administration de prébiotiques n'ont pas une issue convaincante quant à leur utilité dans la prévention des maladies atopiques, et notamment, la DA (90).

29.1.2 Des probiotiques par voie orale en prévention

Une approche intéressante est illustrée dans les soins qui sont promulgués à certains nourrissons nés par césarienne. Comme énoncé précédemment, les enfants qui ne naissent pas par voie basse ne bénéficient pas de l'effet protecteur du microbiote vaginal de la mère. Afin de remédier à ceci, certains chercheurs ont mis des nouveaux nés en contact avec le fluide vaginal de la mère ; cette technique pourrait, selon eux, constituer partiellement le microbiote cutané de l'enfant (91).

Une étude menée par K. Wickens et al. expose des résultats concluants concernant l'administration de certaines souches en prévention. En effet, grâce à un essai randomisé en double aveugle principe actif VS placebo, ils ont réussi à démontrer que la prévalence de la DA était amoindrie chez des enfants à risque consommant des probiotiques *via* le lait ou la supplémentation de la mère durant la grossesse.

Pour ce faire, ils ont créé 3 groupes de 160 participants auxquels ils ont administré *Lactobacillus rhamnosus*, une sous espèce de *Bifidobacterium animalis lactis* ou encore un placebo. Chaque participant était représenté par une femme enceinte ayant commencé l'essai à la 35^{ème} semaine de grossesse et le terminant 6 mois après la naissance pour celles qui allaitaient. Chaque femme a donc ingéré une supplémentation probiotique ou un placebo quotidiennement. Chaque nouveau-né a ensuite ingéré lui-même cette supplémentation, soit à partir de la naissance, soit à partir de ses 6 mois pour ceux qui n'étaient pas nourris au sein, et ce, jusqu'à l'âge de 2 ans. Les enfants ont ensuite été examinés à 2 ans puis à 4 ans afin d'évaluer la présence ou l'absence de DA. La prévalence de la DA à 4 ans correspondait aux prévalences cumulatives des mesures effectuées à 2 puis à 4 ans. La sévérité des symptômes a, elle, été mesurée par le SCORAD.

<i>N</i> = 474	Placebo (<i>N</i> = 159)	<i>L. rhamnosus</i> HN001 (<i>N</i> = 157)	<i>P</i> value	<i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> HN019 (<i>N</i> = 158)	<i>P</i> value	<i>P</i> value [†]	<i>P</i> value for interaction [‡]
Eczema	1.00 (49.3%)	0.57 (0.39–0.83) 32.7%	0.003	0.79 (0.56–1.11) 40.3%	0.17	0.01	
IgE associated eczema [§]	1.00 (27.8%)	0.69 (0.41–1.18) 18.0%	0.18	0.79 (0.50–1.26) 24.8%	0.33	0.37	0.76
Non-IgE associated eczema [§]	1.00 (21.1%)	0.67 (0.38–1.19) 17.2%	0.17	0.61 (0.33–1.09) 13.1%	0.10	0.19	
SCORAD ≥ 10	1.00 (46.4%)	0.74 (0.52–1.05) 38.7%	0.09	0.99 (0.71–1.38) 45.0%	0.95	0.17	
IgE associated SCORAD [§]	1.00 (27.8%)	0.85 (0.52–1.41) 21.3%	0.53	1.05 (0.67–1.64) 29.2%	0.84	0.71	0.70
Non-IgE associated SCORAD [§]	1.00 (18.8%)	0.83 (0.47–1.47) 18.9%	0.53	0.78 (0.43–1.41) 14.6%	0.41	0.68	
Wheeze	1.00 (63.7%)	0.79 (0.59–1.07) 54.9%	0.13	1.01 (0.76–1.34) 64.2%	0.94	0.21	
IgE associated wheeze [§]	1.00 (27.8%)	0.81 (0.49–1.36) 19.7%	0.43	0.89 (0.56–1.41) 27.0%	0.62	0.73	0.85
Non-IgE associated wheeze [§]	1.00 (37.6%)	0.75 (0.50–1.12) 36.1%	0.16	0.98 (0.66–1.46) 36.5%	0.93	0.29	
Atopic sensitization [¶]	1.00 (41.1%)	0.72 (0.48–1.06) (31.9%)	0.09	0.93 (0.64–1.33) (40.0%)	0.67	0.23	–

*Proportions based on total *n* in each study group.

[†]*P* value χ^2 test for differences between the three study groups.

[‡]*P* value χ^2 test for differences between study groups dependent on sensitization status.

[§]*n* = 392 (based on all those completing skin prick tests at 2 and 4 years). Hazard ratios stratified by atopic status.

[¶]*n* = 441 (based on all those completing skin prick tests at age 2 or 4 years).

Significant *P* values are in bold.

Tableau 13 : Prévalence de la DA et valeurs du SCORAD après absorption de probiotiques versus placebo (92)

Ce tableau nous expose le risque de développer une DA entre 0 et 4 ans pour les enfants inclus dans l'essai. Les 2 groupes ayant ingéré les probiotiques voient ce risque diminuer ainsi que celui d'avoir un SCORAD≥10 en ce qui concerne le groupe ayant absorbé *Lactobacillus rhamnosus*.

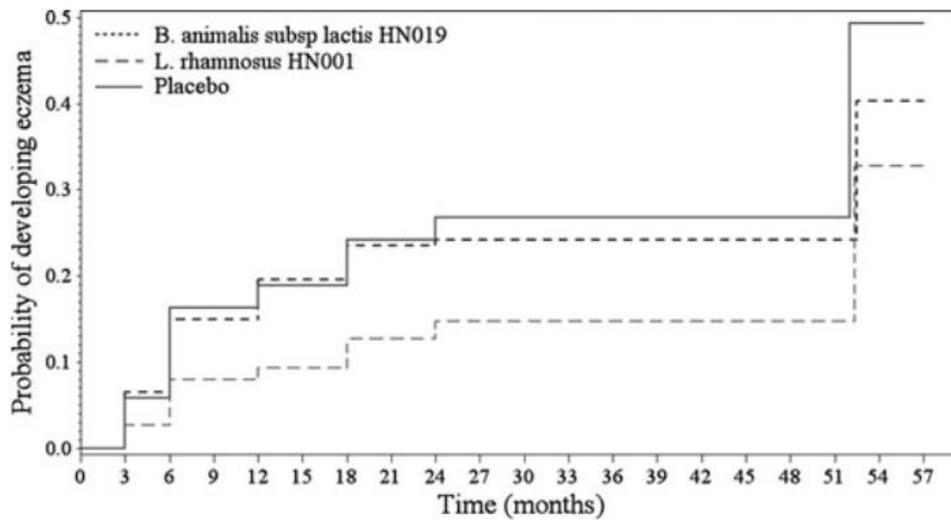


Figure 36 : Probabilité de développer une DA au cours du temps après administration de probiotiques *versus* placebo (92)

Dans la figure ci-dessus, nous pouvons apprécier la prévalence cumulative des données obtenues à 2 et à 4 ans. Les chercheurs ont ici observé une nette diminution du nombre de cas de DA dans le groupe ayant absorbé *Lactobacillus rhamnosus*. Concernant le groupe *Bifidobacterium animalis lactis*, la prévalence est la même que celle observée dans le groupe placebo. La figure ci-après expose la probabilité d'avoir un SCORAD ≥ 10 entre 0 et 4 ans selon les différentes souches/placebo absorbés. Ici aussi, nous voyons que cette probabilité est amoindrie par la prise de *Lactobacillus rhamnosus*.

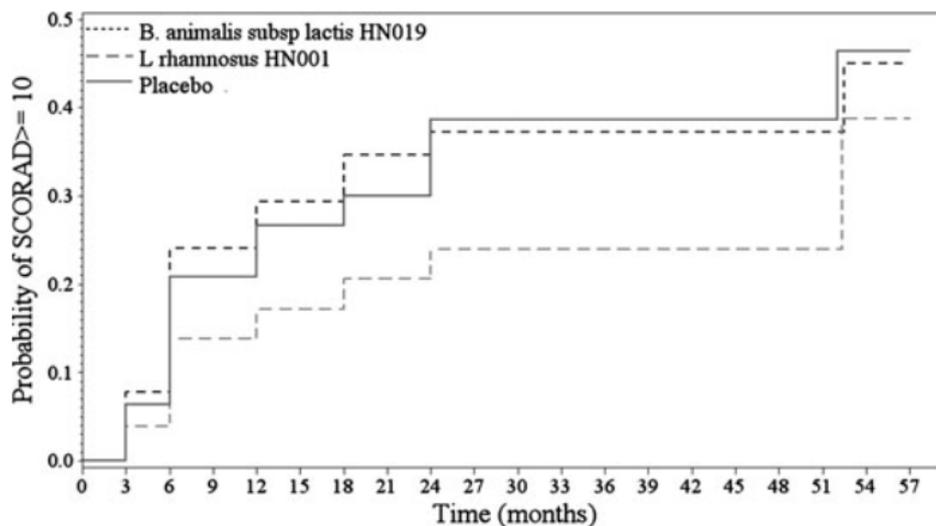


Figure 37 : Probabilité de présenter un SCORAD ≥ 10 au cours du temps après administration de probiotiques *versus* placebo (92)

Cette étude montre finalement que la prise de probiotiques permet d'abaisser considérablement le risque de survenue de DA ainsi que sa sévérité dans le cas où celle-ci se déclarerait malgré la complémentation mise en place. Au vu des données récoltées à 4 ans, il est possible d'affirmer que cet effet bénéfique se poursuit même après l'arrêt de la prise de probiotiques. Une supplémentation en probiotiques pourrait donc être judicieuse chez des enfants à risque de développer une DA (92).

Dans une autre étude, 2 souches ont été administrées à un groupe de 130 femmes enceintes tandis qu'un autre groupe de 30 femmes enceintes jouait le rôle de témoin. Le premier groupe a donc pris oralement un mélange de *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium breve* durant le dernier mois de grossesse et les 6 premiers mois de vie. Les chercheurs ont alors observé une incidence de la DA plus faible pendant les 18 premiers mois de vie chez les enfants du groupe prenant les probiotiques par rapport au groupe témoin (93).

Enfin, une autre étude a réparti des femmes dans 3 groupes différents. Un premier prenant *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus rhamnosus*, un second prenant *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus paracasei* et le dernier étant un groupe placebo. L'administration a duré 2 mois avant et après la date d'accouchement. Les résultats ont démontré que les enfants des groupes de mères ayant pris les différentes souches probiotiques développaient moins de DA que les enfants du groupe contrôle (94).

Une dernière étude menée en Norvège a exposé les résultats d'un essai où une large cohorte de femmes enceintes consommait des produits lactés fermentés. Elles étaient comparées à un groupe placebo qui, au terme de l'étude voyait sa prévalence de la DA supérieure au groupe ingérant les aliments riches en probiotiques.

Le moment idéal pour débiter un traitement probiotique serait donc la période prénatale et devrait se poursuivre durant l'allaitement maternel et/ou être administré directement à l'enfant pendant les premiers mois de vie. En effet, la dysbiose présente dans la DA est un élément en partie causal dans le développement de la DA. De ce fait, de nombreuses études convergent vers l'idée qu'éviter une telle dysbiose pourrait éviter la survenue de certains cas de DA ou, du moins, limiter leur sévérité (95).

29.2 En temps qu'adjuvants dans le traitement des poussées

29.2.1 Par voie orale

Les propriétés immunitaires des probiotiques sont bien connues ; en effet, ils ont la capacité de stimuler la sécrétion de cytokines Th1 et d'inhiber la réponse des Th2.

Dans un modèle murin, la sévérité de la DA était améliorée par l'administration orale de *Lactobacillus casei*, qui permet d'augmenter les concentrations intestinales en *Bacterioides fragilis*, lactobacilles, bifidobactéries et entérocoques et d'abaisser quantitativement la population de *Clostridium coccoïdes*. Ce traitement a également permis de rétablir la balance Th1/Th2 (93).

Chez l'homme, l'administration par voie orale de sous espèces de *Bifidobacterium animalis* a permis de soulager le prurit de manière plus convaincante que dans le groupe placebo. L'analyse métabolomique a ensuite mis en évidence une augmentation de la production d'acide kynurénique – qui permet de réguler la réponse auto-immune - au niveau fécal, ce qui pourrait expliquer cet effet positif sur le prurit (96).

De nombreuses études mettent en avant les résultats des probiotiques utilisés comme adjuvants dans le traitement des poussées, voici un cas témoignant de leur efficacité. Il s'agit d'une enfant de 18 mois présentant des antécédents de DA et de chéilitis angulaire, traitée par mométasone deux fois par jour. Elle a une xérose, un pli de Dennie-Morgan, des érythèmes et lichénifications au niveau des fosses antécubitales, de l'abdomen et des jambes. Son SCORAD est de 60.15³, sa BSA avec lésions est de 60%, son FDLQI est de 18 et son taux d'IgE est de 140kU/L (N<60kU/L). Elle est alors traitée par différents probiotiques par voie entérale (*Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilis*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus paracasei*). Son SCORAD passe alors à 4.95, sa BSA avec lésions à 5% et son FDLQI à 8 (97). Il s'agit ici d'un cas isolé mais ces derniers sont nombreux et laissent entrevoir une nouvelle opportunité de traitement des poussées de DA.

Une autre étude randomisée en double aveugle, contrôle VS placebo, sépare un groupe en quatre sous-groupes égaux. L'un reçoit *Lactobacillus paracasei*, le deuxième reçoit *Lactobacillus fermentum*, le troisième reçoit ces 2 dernières souches et le quatrième constitue le groupe placebo. Ici aussi, une amélioration des symptômes et de la qualité de vie des

patients a été observée. En effet, le SCORAD s'avère plus faible dans les groupes ayant ingérés des probiotiques - même 4 mois après leur arrêt – que dans le groupe placebo (98).

Un essai randomisé a également montré que la prise orale de *Lactobacillus salivarius* et *Bifidobacterium breve* pendant 12 semaines chez des adultes souffrant de DA améliorait l'état général des patients (mesuré par le SCORAD), leur qualité de vie et le ratio Th17/Treg (99).

Les essais de ce type se multiplient et deviennent alors des preuves de l'efficacité des probiotiques lorsque l'on croise les données obtenues.

29.2.2 Par voie topique

A l'image de la transplantation de microbiote intestinal, il est possible de réaliser cette manipulation en ciblant le microbiote cutané. En effet, le fait d'appliquer certaines bactéries par voie topique permet d'inhiber la croissance d'autres souches entretenant l'état inflammatoire.

Lactobacillus johnsonii est une bactérie de la famille des lactobacilles intestinaux étudiée pour ses propriétés probiotiques, à savoir, l'inhibition de la croissance de pathogènes, une capacité de liaison épithéliale et l'immunomodulation. Des essais *in-vitro* sur une monocouche de kératinocytes ont d'ailleurs montré que ce dernier était capable de diminuer l'adhésion cellulaire de *Staphylococcus aureus* à ces cellules. D'autre part, Rosignoli et al. ont montré que *Lactobacillus johnsonii* était également en mesure de stimuler l'expression génique et donc la synthèse de β -défensine 2, un AMP dont la sécrétion est altérée chez les patients atteints de DA (100).

Partant de ces observations, S. Blanchet-Réthoré et al. ont décidé de s'intéresser à une population d'hommes et de femmes âgés de 18 à 75 ans et diagnostiqués comme présentant une DA modérée à sévère. Les échantillons analysés au cours de cette étude étaient des plaques actives de DA, comprenant vésicules, excoriations et lésions croûteuses. La présence de *Staphylococcus aureus* a été évaluée chez 31 patients et 21 d'entre eux ont été retenus. Il leur a ensuite été demandé d'appliquer une lotion contenant *Lactobacillus johnsonii* inactivé matin et soir sur leurs lésions de DA durant 21 +/- 1 jours. Les participants ne devaient pas appliquer la solution à tester sur les lésions controlatérales afin de les utiliser comme

contrôles. Au 21^{ème} jour, les échantillons ont été collectés, analysés par qPCR et la sévérité des lésions a été évaluée grâce au SCORAD.

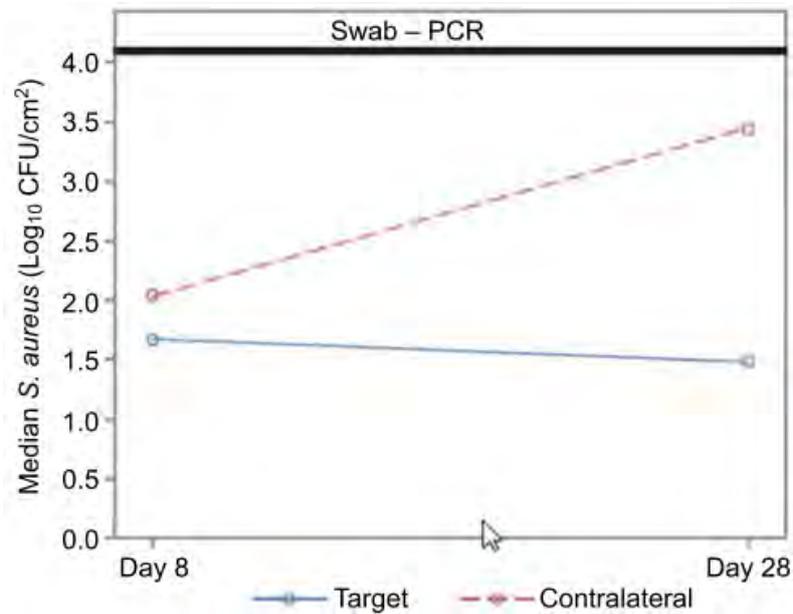


Figure 38 : Estimation quantitative de la présence de *Staphylococcus aureus* après application topique de *Lactobacillus johnsonii* versus placebo (101)

Sur la figure ci-dessus, il est possible d'observer une légère diminution de la population de *Staphylococcus aureus* au niveau des lésions traitées par *Lactobacillus johnsonii* mais également une nette augmentation de ce staphylocoque au sein des lésions non traitées.

Concernant le SCORAD, nous voyons dans la figure ci-après qu'il subit une diminution de 4,93 +/- 8.23 au niveau des lésions ayant subi le traitement probiotique. En effet, il passe de 31.2 +/- 9.2 à 28.2 +/- 7.9.

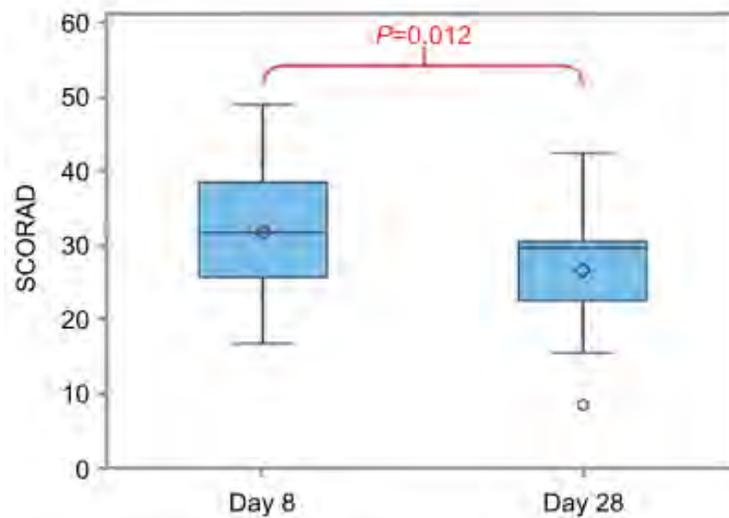


Figure 39 : Estimation du SCORAD après application topique de *Lactobacillus johnsonii* versus placebo (101)

Cette étude vient donc confirmer les propriétés de *Lactobacillus johnsonii* observées *in-vitro* et permet aux chercheurs de lui allouer une capacité à diminuer la population de *Staphylococcus aureus*, bactérie en partie impliquée dans les mécanismes de pathogénicité présents dans la DA (101).

Gueniche et al. ont également réalisé un essai thérapeutique – comparatif, VS placebo, en double aveugle – mettant à l'épreuve un lysat de *Vitreoscilla filiformis*. Durant quatre semaines, 75 individus âgés de 6 à 70 ans sont traités à raison de deux applications par jour soit par le lysat bactérien, soit par un placebo ayant la même composition que le lysat mais ne contenant pas la bactérie. Dès la deuxième semaine, les résultats concernant le SCORAD s'avèrent encourageants. A la quatrième semaine on note une nette amélioration du SCORAD, du prurit, de la qualité du sommeil ainsi qu'une diminution de la population de *Staphylococcus aureus*.

Ce même lysat bactérien a été utilisé dans un modèle murin de DA et a fait ses preuves en entraînant une diminution de l'inflammation clinique et une diminution de la réaction

inflammatoire allergique lorsqu'il était appliqué concomitamment avec un allergène. Ce résultat suggère une activité de régulation de la réponse immunitaire par *Vitreoscilla filiformis*.

Enfin, il a été montré que, sur épiderme reconstitué *in vitro*, le lysat bactérien était capable d'induire la production d'IL-10 par les cellules dendritiques, ce qui amène au recrutement de Treg, ayant pour finalité d'abaisser le niveau de la réaction inflammatoire (102).

In vitro, il a également été montré par IF Mahe et al. que *Vitreoscilla filiformis* était en mesure d'augmenter la production d'un AMP, la β -défensine et d'autres mécanismes de la réaction immunitaire innée via l'activation de TLR2 (103).

29.2.3 Lactibiane Topic AD de Pileje

Pileje est un laboratoire français fondé il y a 30 ans et spécialisé dans la confection de compléments alimentaires probiotiques et à base de plantes. Récemment, il a mis sur le marché l'émollient « Lactibiane Topic AD » spécialement conçu pour être utilisé pendant les poussées de DA mais également entre ces dernières.

La particularité de ce produit est qu'il contient un prébiotique et un probiotique, à savoir un α -gluco-oligosaccharide et un lysat de lactobacille. Grâce à ce dernier, Topic AD permet de restaurer la diversité du microbiote cutané et d'éviter ainsi la sur-prolifération de bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus* (104).

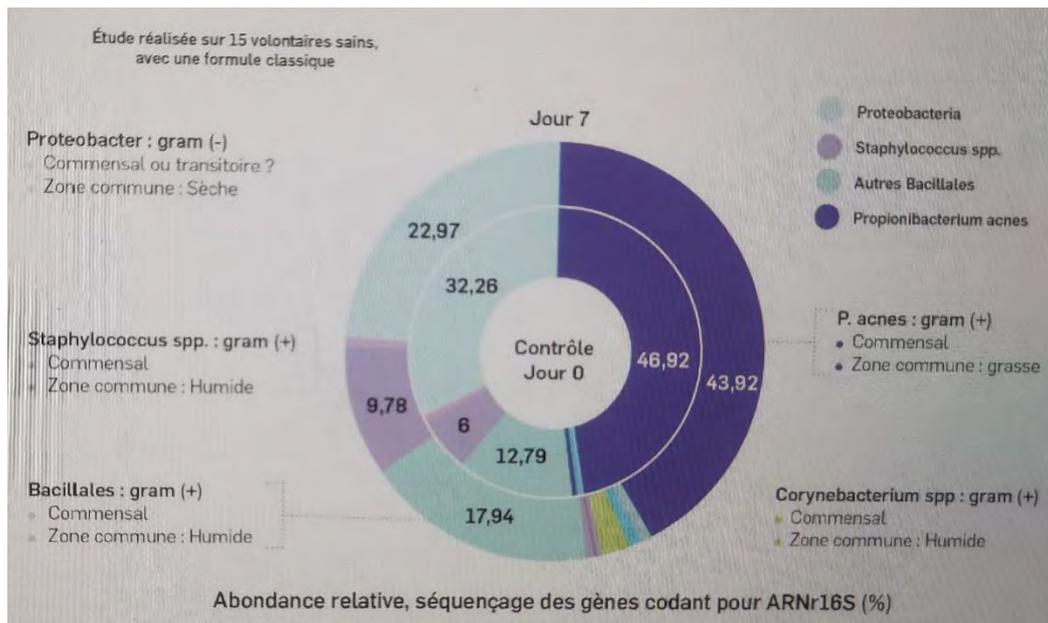


Figure 40 : Population bactérienne après application de Topic AD *versus* placebo

Voici, ci-dessus, les données cliniques obtenues par le laboratoire Pileje qui ont été fournies par un membre du laboratoire lui-même. On y voit qu'après 7 jours d'application, Topic AD permet, grâce à son association de pré- et probiotique, d'augmenter la diversité du microbiote cutané.

30 DES INGREDIENTS BIOTIQUES DEJA EN COSMETIQUE

Des années 50 aux années 2000, la médecine ainsi que la cosmétique se développaient principalement selon une théorie hygiéniste car les pathologies étaient surtout dues à une piètre hygiène. Les thérapeutiques se basaient donc sur une utilisation massive d'antibiotiques éradiquant sur leur passage les différents microbiotes et provoquant de ce fait diarrhées et mycoses.

Depuis déjà plusieurs années, de nombreuses marques cosmétiques s'intéressent à l'introduction de pré-, pro- et postbiotiques dans leurs formules émoullientes. En effet, comme vu précédemment, ces derniers ont la capacité de restaurer indirectement la barrière cutanée et la composition du microbiote ainsi que de contrôler la suractivation de l'immunité innée.

A l'heure actuelle, aucun probiotique par voie topique ayant un statut de médicament n'a encore été mis sur le marché. Pourtant, au vu des quelques essais cliniques réalisés, les

probiotiques par voie topique pourraient bien représenter une thérapie adjuvante de choix pour les peaux atopiques.

30.1 Tendances des ingrédients biotiques en cosmétique

Outre leurs réels atouts d'un point de vue du soin, les ingrédients biotiques représentent une niche marketing particulièrement intéressante.

Aujourd'hui plus que jamais, l'industrie cosmétique fait face à la croissance du nombre de peaux sensibles voire atopiques. Les entreprises dermo-cosmétiques connaissent ce type de peaux ainsi que les actifs capables de les apaiser. Le consommateur a, par ailleurs, un réel besoin de réassurance et se tourne alors vers des ingrédients de plus en plus naturels comme les aliments qui intègrent les formules cosmétiques depuis déjà de nombreuses années. Cette tendance s'appelle la tendance Foodmetics.

A l'origine, les probiotiques étaient ingérés en gélule, puis recherchés dans divers aliments comme les yaourts et autres produits fermentés, mais n'étaient pas revendiqués sur les produits en contenant. Leur utilisation était plutôt médicale et servait à pallier des désordres intestinaux provoqués par divers agents comme les antibiotiques.

Aujourd'hui, la consommation de « bonnes bactéries » s'est démocratisée, grâce, notamment, aux nombreuses découvertes faites sur le microbiote intestinal et même une personne en bonne santé cherche à prendre soin de cette population vivant en symbiose avec elle grâce à des aliments comme le kombucha, le kéfir ou encore la spiruline. De la même manière que les légumes, les fruits et autres ingrédients retrouvés dans nos assiettes, les souches composant le microbiote cutané ont commencé, depuis quelques années déjà, à imposer leur présence dans les produits cosmétiques (105).

Bien que la présence de pré-, pro- ou postbiotiques en cosmétique soit récente, ce phénomène tend à prendre d'avantage d'ampleur grâce à l'évolution des modes de vie et des façons de penser ; en effet, aujourd'hui il est considéré comme normal d'appliquer des soins à base d'aliments sur son visage et l'étude du microbiote intestinal a récemment révélé de nombreux secrets. Intégrer des bactéries dans les formules cosmétiques paraît être la continuité logique de ces avancées scientifiques, d'autant plus que les bactéries ne sont plus vues comme « sales » par le consommateur. Un retour à la simplicité s'opère et le besoin de

progrès en termes d'activité se fait ressentir. Les découvertes concernant les différentes flores commensales se font de plus en plus nombreuses et chacun prend conscience de l'impact de ces populations de bactéries dans le déclenchement de pathologies mais également dans le maintien en bonne santé.

De nombreux produits contenant ce type d'ingrédients ou mêmes des marques dédiées à l'utilisation de pré-, pro- ou postbiotiques voient le jour. La première compagnie à intégrer des bifidobactéries et des extraits de levures dans ses produits fut Estée Lauder avec le mythique sérum « Advanced Night Repair » en 1982 (106).

30.2 Gallinée : des ingrédients biotiques par voie topique en prévention

Gallinée est la première marque dont le discours est totalement centré sur l'activité des ingrédients biotiques par voie topique. En effet, chaque produit contient au moins un pré-, un pro- et un post-biotique.

Cette marque a été fondée par Marie Drago, une pharmacienne française. Possédant elle-même une peau sensible et ne parvenant pas à trouver de cosmétiques suffisamment respectueux et efficace, elle s'est lancée le défi de créer ses propres produits, adaptés à sa peau sensible. A la suite d'une antibiothérapie, elle a développé une maladie auto-immune nommée « pyoderma », liée en partie, à un déséquilibre microbiotique.

La gamme culte de Gallinée est baptisée « La culture » et est composée, entre autres, d'un α -gluco-oligosaccharide, d'acide lactique et d'un lactobacille. La marque considère le microbiote cutané comme un manteau protecteur dont il faut prendre soin afin d'éviter toute dysbiose qui pourrait, à terme, entraîner des troubles atopiques cutanés. Partant de ce constat, elle propose de traiter les causes des peaux sensibles et non les conséquences, comme se contentent souvent de le faire les firmes cosmétiques (107).



Figure 41 : Gamme « La culture » de Gallinée (107)

31 LES BACTERIOPHAGES

En plus des interactions au sein de leur propre règne, les communautés bactériennes interagissent également avec les bactériophages qui les infectent. Ces virus influencent la structure et la fonction bactériennes par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes, comme l'induction de la mort de leur hôte et la participation à des échanges génétiques. Ils peuvent également être retrouvés sous le nom de « virus bactériens » car il n'y a qu'elles qu'ils infectent. Plusieurs phages sont connus chez les espèces de *Staphylococci*, *Pseudomonas* et *Propionibacteria*. Il a été démontré que les phages réduisent la colonisation microbienne pathogène indépendamment de l'hôte. Dans l'intestin, ils se fixent à des glycoprotéines spécifiques au niveau du mucus via une protéine capsid spécifique, créant ainsi une couche antimicrobienne qui réduit l'attachement bactérien et la colonisation, qui à son tour diminue l'apoptose des cellules épithéliales (108).

31.1 Définition et cycle de production d'un bactériophage

Tout comme un virus classique, un bactériophage dispose d'un matériel génétique encapsidé au sein d'une structure protéique, le plus fréquemment constituée d'une tête et d'une queue.

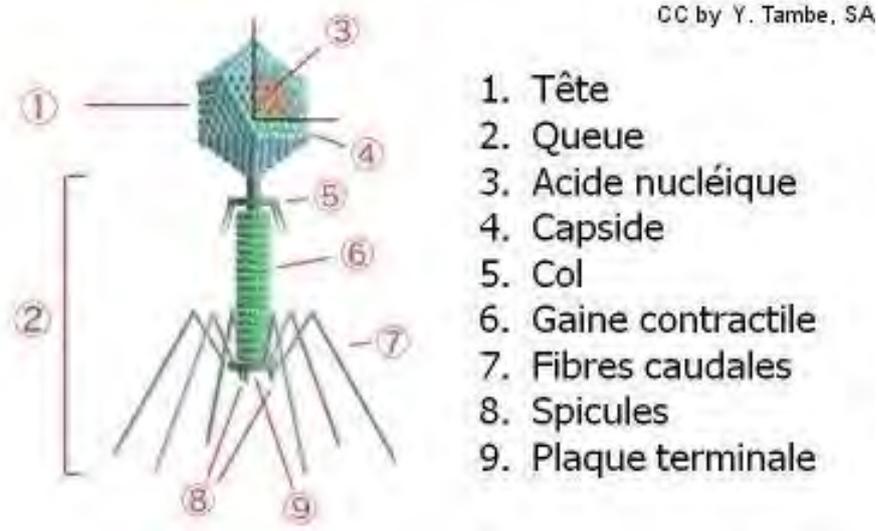


Figure 42 : Anatomie schématique d'un bactériophage (109)

Les bactériophages ne sont pas capables de se reproduire seuls et ont donc besoin d'une bactérie hôte. Ils injectent alors leur ADN ou leur ARN dans le corps de leur hôte afin de pouvoir utiliser son matériel de réplication et de traduction. Une fois répliqué et traduit, le génome est libéré à la suite de la lyse de la bactérie, il s'agit du cycle de production également appelé cycle lytique. Après la lyse d'une bactérie, des dizaines voire des centaines de particules phagiques sont libérées dans le milieu et sont alors prêtes à aller infecter d'autres bactéries (110).

31.2 Histoire de la thérapie par les bactériophages

En France, cette thérapie a été introduite en 1919 par Félix d'Hérelle qui a traité de nombreux enfants souffrant de dysenterie. Depuis cette date, plusieurs exemples de traitements par les phages ont fait surface. En effet, en 1931, Félix d'Hérelle décrit les premières injections intraveineuses de phages afin de traiter le choléra (111).

Un autre exemple historique est illustré par Lang et al. qui ont rapporté l'utilisation de bactériophages chez 7 patients atteints d'infections orthopédiques chroniques causées par des organismes résistants. Ils ont pu soigner 2 cas de prothèses de hanches infectées par des bactéries Gram-négatives (après retrait des prothèses), un cas d'ostéomyélite tibiale et un d'arthrite septique du genou dues à *Staphylococcus aureus* (112).

De nombreux autres cas historiques comme ceux-ci sont relatés dans plusieurs ouvrages. Cependant, depuis quelques années, la thérapie par les bactériophages a malheureusement

été abandonnée. Pourtant, cette méthode pourrait représenter un opportunité face à la croissance des résistances aux antibiotiques mais également face à l'« épidémie » de DA. En effet, elle permettrait de ne cibler que les micro-organismes responsables du maintien de l'inflammation tout en préservant les bactéries commensales.

31.3 Cas clinique traité par des bactériophages

Le syndrome de Netherton est un trouble autosomique récessif rare, caractérisé par une triade classique de caractéristiques cliniques : l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale, la trichorrhéxis invaginata et la diathèse atopique (comprenant asthme, DA, réactions anaphylactiques, hyperéosinophilie, augmentation des IgE et rhinite allergiques) associée à de fréquentes infections bactériennes. Cette affection est en partie caractérisée par la mutation d'un gène impliqué dans la régulation de la formation de barrières cutanées.

Ici, les chercheurs s'intéressent à un adolescent de 16 ans possédant tous les symptômes de ce syndrome et allergique à de nombreux antibiotiques. Il présente notamment de fréquentes colonisations de la peau par des pathogènes difficiles à éradiquer. Concernant sa physiopathologie, il est possible d'observer des zones hyperémiques, un film jaunâtre recouvrant son corps et un défaut de mobilité des articulations du à une mauvaise qualité de peau (fine, sèche).

Après examen de son microbiote, il s'avère que ce patient présente une colonisation importante par *Staphylococcus aureus*. Les chercheurs décident alors de mettre en place un traitement topique contenant différents types de phages. La mixture contient donc des phages ciblant *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus spp.*

Après 7 jours de traitement, les symptômes semblent alors s'améliorer : le film jaunâtre du à la présence d'un biofilm se fait moins épais, les zones hyperémiques deviennent moins nombreuses et les zones de jonctions articulaires prennent une apparence se rapprochant de la normale.

Une analyse du microbiote fut faite à 3 et 6 mois après initiation du traitement et montra également une nette diminution de la quantité de *Staphylococcus aureus*. Un examen

physiopathologique fut également réalisé à 6 mois et il fut possible d'observer une amélioration notable de l'état de santé de la peau.

Ce cas clinique n'est qu'un exemple parmi tant d'autres et permet de mettre en lumière l'efficacité de la thérapie par les bactériophages. Bien qu'ils soient connus depuis les années 1920, leur utilisation a été stoppée dans les pays de l'Ouest. Au contraire, dans les pays de l'Est, ils conservent une certaine popularité au sein des équipes médicales et scientifiques. Ils sont donc en passe de refaire leur apparition en Europe car de nombreux cas mettent en évidence leur efficacité. En effet, ils permettent de faire face à certaines résistances bactériennes et pourraient avoir une utilité dans le traitement de la DA. Le cas que nous venons de voir n'est pas un exemple de DA mais a en commun avec cette dernière une augmentation de la population de *Staphylococcus aureus*. Après traitement par des phages spécifiques, la quantité de cette souche bactérienne diminue, il est donc possible d'étendre son utilisation au traitement adjuvant de la DA (113).

CONCLUSION

Le tissu cutané est la première barrière contre les agressions extérieures, c'est un fait. De nos jours, il est avéré que cette peau est couverte d'un manteau de micro-organismes dont nous sommes indissociables. En effet, la vision que le corps médical et scientifique a sur le microbiote cutané a changé : ce dernier fait partie intégrante de nos organes et joue un rôle indispensable à notre maintien en bonne santé. Il s'agit d'un *continuum* parfait dans lequel chacun des êtres le composant trouve son compte. L'avènement de la métagénomique a permis de séquencer l'entièreté des bactéries composant le microbiote cutané et de mettre en lumière l'existence de particularité microbiotiques chez les patients souffrant de DA.

De nombreuses découvertes concernant le microbiote cutané et les modifications qu'il subit chez un patient atteint de DA ont permis d'ajouter un élément aux origines connues de cette pathologie. On sait aujourd'hui qu'une dysbiose au niveau cutané peut être responsable du maintien de l'inflammation des lésions de DA voire de leur apparition. Restaurer l'équilibre bactérien au sein de ces dernières paraît alors être une action primordiale afin de limiter la fréquence des poussées ainsi que leur sévérité. Les probiotiques ont démontré leur efficacité dans de nombreuses pathologies intestinales et l'existence d'un axe intestin-cerveau-peau est avérée. Dans ce cas-là, il paraît tout à fait logique d'administrer des probiotiques par voie orale à des fins de restauration du microbiote cutané. A l'image de la transplantation de microbiote fécal la transplantation de microbiote cutané grâce à l'application de probiotiques par voie topique semble aujourd'hui réalisable et prometteuse. En effet, bien que les thérapeutiques pour atténuer voire annihiler les symptômes de la DA soient diverses, elles ne permettent pas de traiter définitivement cette pathologie et on assiste souvent à la survenue de poussées dès l'arrêt des traitements.

La théorie hygiéniste et l'abus d'antibiotiques ont été très controversés jusqu'à ce que ces deux pratiques soient considérées comme nuisibles à la santé humaine. Le mot d'ordre est devenu « prenez soin de vos bactéries ».

BIBLIOGRAPHIE

1. Le microbiome face cachée de la planète microbe-homme. Disponible sur : https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL5493089001746944202_0363_0384_Sansonetti.pdf
2. MetaHIT Consortium (Metagenomics of the Human Intestinal Tract consortium) - Wellcome Sanger Institute. Disponible sur : <https://www.sanger.ac.uk/resources/downloads/bacteria/metahit/>
3. Microbiote intestinal (flore intestinale). Inserm - La science pour la santé. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
4. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 14 juill 2016;7.
5. Antony KM, Ma J, Mitchell KB, Racusin DA, Versalovic J, Aagaard K. The preterm placental microbiome varies in association with excess maternal gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2015;212(5):653.e1-16.
6. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiol Read Engl.* mai 2011;157(Pt 5):1385-92.
7. Lise M, Mayer I, Silveira M. Use of probiotics in atopic dermatitis. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. nov 2018;64(11):997-1001.
8. Meropol SB, Edwards A. Development of the infant intestinal microbiome: A bird's eye view of a complex process. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev.* déc 2015;105(4):228-39.
9. Prost-Squarcioni C. Histologie de la peau et des follicules pileux. *médecine/sciences.* 1 févr 2006;22(2):131-7.
10. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 21 nov 2014;346(6212):954-9.
11. Masson E. Plus il y a de bactéries différentes, moins il y a d'inflammation : la révolution microbienne. *EM-Consulte.* Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/959642>
12. Netgen. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre. *Revue Médicale Suisse.* Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>

13. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* déc 2013;21(12):660-8.
14. Mokni M, Abdelhak S. 1 - Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: Mokni M, Dupin N, del Giudice P, éditeurs. *Dermatologie infectieuse*. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 1-4.
15. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* déc 2016;30(12):2038-47.
16. Methé BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. A framework for human microbiome research. *Nature.* juin 2012;486(7402):215-21.
17. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* juill 2013;69(1):143-55.
18. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* 30 nov 2013;25(5):370-7.
19. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA, et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 20 juin 2013;498(7454):367-70.
20. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science.* 29 mai 2009;324(5931):1190-2.
21. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:51-6.
22. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.* déc 2001;6(3):170-4.
23. Hay R. Demodex and skin infection: fact or fiction. *Curr Opin Infect Dis.* avr 2010;23(2):103-5.
24. Foulongne V, Sauvage V, Hebert C, Dereure O, Cheval J, Gouilh MA, et al. Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing. *PloS One.* 2012;7(6):e38499.
25. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, Park HJ, Macleod DT, Leichtle A, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol.* sept 2010;130(9):2211-21.
26. 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.* janv 2010;130(1):192-200.

27. Borkowski AW, Gallo RL. The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin. *J Invest Dermatol.* févr 2011;131(2):285-7.
28. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 6 juill 2010;107(27):12204-9.
29. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 31 août 2012;337(6098):1115-9.
30. Nakatsuji T, Gallo RL. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol.* janv 2014;134(1):11-4.
31. Canesso MCC, Vieira AT, Castro TBR, Schirmer BGA, Cisalpino D, Martins FS, et al. Skin wound healing is accelerated and scarless in the absence of commensal microbiota. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 nov 2014;193(10):5171-80.
32. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen K-M, Frick J-S, Kirschning CJ, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol.* janv 2014;134(1):96-104.
33. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* avr 2011;9(4):244-53.
34. 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.
35. Kong HH, Segre JA. The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: Investigating the Skin Microbiome. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):e119-22.
36. Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* Colonization Drives Inflammation in Atopic Dermatitis. *Immunity.* 21 avr 2015;42(4):756-66.
37. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Age-related changes in the resident bacterial flora of the human face. *J Invest Dermatol.* oct 1975;65(4):379-81.
38. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol.* déc 2005;153(6):1105-13.
39. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2014;11(8):506-14.
40. Masson E. Système immunitaire. EM-Consulte. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/211332/systeme-immunitaire>

41. Démarchez M. La phase inflammatoire de la cicatrisation cutanée. 2014. Disponible sur : <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article78>
42. Histoire de la Dermatite Atopique. Association Française de l'eczéma. 2017. Disponible sur : <https://www.associationeczema.fr/histoire-de-la-dermatite-atopique/>
43. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 3 avr 2008;358(14):1483-94.
44. Kowalska-Olędzka E, Czarnecka M, Baran A. Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assess.* 12 juin 2019;8(1):126-8.
45. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr).* avr 2013;41(2):73-85.
46. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 1:8-16.
47. Roguedas-Contios A-M, Lorette G. Dermatite atopique. *Doin*; 2007. 63 p. (Conduites).
48. Objectifs peau. Disponible sur : https://document.dermato-info.fr/communiqu%C3%A9/2017-02-02_Objectifs-peau.pdf
49. Fleming S, Bodner C, Devereux G, Russell G, Campbell D, Godden D, et al. An application of the United Kingdom Working Party diagnostic criteria for atopic dermatitis in Scottish infants. *J Invest Dermatol.* déc 2001;117(6):1526-30.
50. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Gałeczki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatol Basel Switz.* 1994;189(1):41-6.
51. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* déc 2007;120(6):1389-98.
52. Brar KK, Nicol NH, Boguniewicz M. Strategies for Successful Management of Severe Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):1-16.
53. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* nov 2017;177(5):1316-21.
54. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* mai 1994;19(3):210-6.

55. Stalder J-F, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. août 2011;66(8):1114-21.
56. Netgen. Pathogenèse de la dermatite atopique. *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-246/Pathogenese-de-la-dermatite-atopique>
57. Wallach D, Taïeb A. Atopic dermatitis/atopic eczema. *Chem Immunol Allergy*. 2014;100:81-96.
58. Microbiome cutané et dermatite atopique : un second génome ? Disponible sur : <http://jird.info/wp-content/uploads/2014/12/Dereure.pdf>
59. Le microbiome : un nouvel acteur dans la dermatite atopique. *Fundación Eczema*. 2015. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/es/node/3910>
60. Lacour J-Ph. Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2015;142:S18-22.
61. Tomic-Canic M, Perez-Perez GI, Blumenberg M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing. *J Dermatol Sci*. août 2014;75(2):82-7.
62. Dubois C. Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement. :193.
63. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. nov 2017;177(5):1272-8.
64. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci CMLS*. avr 2015;72(8):1499-515.
65. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2016.
66. Histologie dermatite atopique. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/atopic-dermatitis/francais/signes-04.html>
67. Masson. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Unithèque. Disponible sur : <https://www.unitheque.com/dermatologie-infections-sexuellement-transmissibles/elsevier-masson/Livre/100609>
68. Masson E. La dermatite atopique : quelques généralités. *EM-Consulte*. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/873314>
69. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46-55.

70. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2000;4(37):1-191.
71. Eichenfield LF, Miller BH, Cutivate Lotion Study Group. Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies of fluticasone propionate lotion 0.05% for the treatment of atopic dermatitis in subjects from 3 months of age. *J Am Acad Dermatol.* avr 2006;54(4):715-7.
72. Hebert AA, Cook-Bolden FE, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ, Desonide Hydrogel Study Group. Safety and efficacy of desonide hydrogel 0.05% in pediatric subjects with atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol JDD.* févr 2007;6(2):175-81.
73. Larsen FS, Simonsen L, Melgaard A, Wendicke K, Henriksen AS. An efficient new formulation of fusidic acid and betamethasone 17-valerate (fucicort lipid cream) for treatment of clinically infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(1):62-8.
74. Breneman D, Fleischer AB, Kaplan D, Lebwohl M, Miller B, Pariser D, et al. Clobetasol propionate 0.05% lotion in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized evaluation versus clobetasol propionate emollient cream. *J Drugs Dermatol JDD.* juin 2005;4(3):330-6.
75. Matheson R, Kempers S, Breneman D, Draelos Z, Johnson CE, Loss R, et al. Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects. *J Drugs Dermatol JDD.* mars 2008;7(3):266-71.
76. Nicol NH, Boguniewicz M, Strand M, Klinnert MD. Wet wrap therapy in children with moderate to severe atopic dermatitis in a multidisciplinary treatment program. *J Allergy Clin Immunol Pract.* août 2014;2(4):400-6.
77. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol.* janv 2001;44(1 Suppl):S47-57.
78. Commission de la transparence Neoral. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031265.pdf>
79. Puig L. Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr.* août 2014;105(6):583-9.
80. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* août 2002;147(2):324-30.
81. Zbigniew S, Jaroslaw B, Renata J, Anna S-J, Olga G, Elizabeth K, et al. Vitamin D effects in atopic dermatitis. 2013.
82. Seegräber M, Srour J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* mai 2018;11(5):467-74.

83. Recommandations Dermatite atopique de l'enfant. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
84. Recommandations Dermatite atopique de l'adulte. VIDAL. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
85. Charman C. Atopic eczema. *BMJ*. 12 juin 1999;318(7198):1600-4.
86. Lee S-Y, Lee E, Park YM, Hong S-J. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. juill 2018;10(4):354-62.
87. Arck P, Handjiski B, Hagen E, Pincus M, Bruenahl C, Bienenstock J, et al. Is there a « gut-brain-skin axis »? *Exp Dermatol*. mai 2010;19(5):401-5.
88. Paetzold B, Willis JR, Pereira de Lima J, Knödseder N, Brüggemann H, Quist SR, et al. Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*. 24 2019;7(1):95.
89. Guéniche A, Bastien P, Ovigne JM, Kermici M, Courchay G, Chevalier V, et al. Bifidobacterium longum lysate, a new ingredient for reactive skin. *Exp Dermatol*. août 2010;19(8):e1-8.
90. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. oct 2006;91(10):814-9.
91. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 1 nov 2019;10(1):4997.
92. 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 J Br Soc Allergy Clin Immunol*. juill 2012;42(7):1071-9.
93. Enomoto T, Sowa M, Nishimori K, Shimazu S, Yoshida A, Yamada K, et al. Effects of bifidobacterial supplementation to pregnant women and infants in the prevention of allergy development in infants and on fecal microbiota. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. déc 2014;63(4):575-85.
94. Akelma AZ, Mete E, Bozkurt B. Effect of probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding on the allergic sensitization in the infantile eczema. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2013;131(5):1447.
95. Akelma AZ, Biten AA. Probiotics and infantile atopic eczema. *Pediatr Health Med Ther*. 2015;6:147-51.
96. Yeom M, Sur BJ, Park J, Cho SG, Lee B, Kim ST, et al. Oral administration of *Lactobacillus casei* variety *rhamnosus* partially alleviates TMA-induced atopic

- dermatitis in mice through improving intestinal microbiota. *J Appl Microbiol.* août 2015;119(2):560-70.
97. Oranje AP. Evidence - based pharmacological treatment of atopic dermatitis: an expert opinion and new expectations. *Indian J Dermatol.* mars 2014;59(2):140-2.
 98. Wang I-J, Wang J-Y. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* avr 2015;45(4):779-87.
 99. Iemoli E, Trabattoni D, Parisotto S, Borgonovo L, Toscano M, Rizzardini G, et al. Probiotics reduce gut microbial translocation and improve adult atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol.* oct 2012;46 Suppl:S33-40.
 100. Rosignoli C, Thibaut de Ménonville S, Orfila D, Béal M, Bertino B, Aubert J, et al. A topical treatment containing heat-treated *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 reduces *Staphylococcus aureus* adhesion and induces antimicrobial peptide expression in an in vitro reconstructed human epidermis model. *Exp Dermatol.* 2018;27(4):358-65.
 101. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:249-57.
 102. 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.* déc 2008;159(6):1357-63.
 103. 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.* 2013;6:191-6.
 104. Lactibiane Topic AD - PiLeJe Solutions. Disponible sur : <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-topic-ad>
 105. Le microbiote cutané, un univers qui commence à être courtisé par les cosmétologues | Regard sur les cosmétiques. Disponible sur : <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/le-microbiote-cutane-un-univers-qui-commence-a-etre-courtise-par-les-cosmetologues-278/>
 106. Le sérum Advanced Night Repair Complexe de réparation synchronisée II Estée Lauder testé pour vous - L'Express Styles. Disponible sur : https://www.lexpress.fr/styles/soins/le-serum-advanced-night-repair-complexe-de-reparation-synchronisee-ii-estee-lauder-teste-pour-vous_1309122.html

107. Crème Hydratante Apaisante Visage Probiotiques Naturels | Gallinée. Gallinée Skin Care. Disponible sur : <https://www.gallinee.com/fr/produit/creme-visage-hydratante/>
108. Barr J, Auro R, Furlan M, Whiteson K, Erb M, Pogliano J, et al. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 20 mai 2013;110.
109. Derbré S, Launay F. Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534, Supplement):12-5.
110. Microbiologie. De Boeck Supérieur. 2020.
111. d'Herelle F. An address on bacteriophagy and recovery from infectious diseases. *Can Med Assoc J*. mai 1931;24(5):619-28.
112. Lang G, Kehr P, Mathevon H, Clavert JM, Séjourné P, Pointu J. Bacteriophage therapy of septic complications of orthopaedic surgery. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. févr 1979;65(1):33-7.
113. Zhvania P, Hoyle NS, Nadareishvili L, Nizharadze D, Kutateladze M. Phage Therapy in a 16-Year-Old Boy with Netherton Syndrome. *Front Med*. 2017;4.

TITLE: Involvement of the microbiote in the development of atopic dermatitis, management and interest of the use of biotic active ingredients by topical and systemic route.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease that affects all age groups. Over time, its prevalence has increased in industrialized countries until reaching a plateau but remains steadily increasing in developing countries. It is the consequence of an alteration of the skin tissue but also of many other factors such as the environment or an imbalance of the immune system and the microbiota. Consequences on the skin can be more or less severe, but its course is common to all patients because it revolves around phases of relapses followed by phases of remission. The basic treatment consists of the use of emollients between attacks and topical corticosteroids during the phases of remission; other molecules are also used when required. The microbiotic imbalance, both intestinal and skin-related, is commonly found in patients suffering from atopic dermatitis - in particular an increase in the population of *Staphylococcus aureus* – therefore it seems relevant to be focus on the biotic ingredients by oral and topical routes in order to limit the frequency of outbreaks or their severity.

AUTEUR : TIREFORT Léa

TITRE : Implication du microbiote dans le développement de la dermatite atopique, prise en charge de celle-ci et intérêt de l'utilisation de principes actifs biotiques par voie topique et systémique

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur BERGE Mathieu

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 29/01/2021

RESUME

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique qui touche toutes les tranches d'âges. Au cours du temps, sa prévalence a augmenté dans les pays industrialisés jusqu'à atteindre un plateau mais reste en constante croissance dans les pays en voie de développement. Elle est la conséquence d'une altération du tissu cutané mais également de nombreux autres facteurs comme l'environnement ou un déséquilibre du système immunitaire et du microbiote. L'atteinte cutanée peut être plus ou moins sévère mais son évolution est commune à tous les patients car elle s'articule autour de phases de poussées suivies de phases de rémission. Le traitement de base est constitué par l'utilisation d'émollients entre les poussées et de dermocorticoïdes topiques lors de ces dernières ; d'autres molécules sont également utilisées si besoin. Le déséquilibre microbiotique tant intestinal que cutané est communément retrouvé chez les patients souffrant de dermatite atopique – notamment une augmentation de la population de *Staphylococcus aureus* - il paraît alors sensé de s'intéresser aux ingrédients biotiques par voies orale et topique afin de limiter la fréquence des poussées ou encore la sévérité de ces dernières.

MOTS-CLES

Dermatite atopique – Système immunitaire - Dermocorticoïdes – Microbiote – *Staphylococcus aureus* – Probiotiques – Bactériophages

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Université Paul Sabatier – Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers 31400 Toulouse