



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**PLACE DU MICROBIOTE DANS LES PATHOLOGIES  
CUTANÉES, EXEMPLE DE LA DERMATITE ATOPIQUE**

Présenté par Bénédicte Seyller

Soutenu le 16 février 2024 devant le jury constitué de

Madame Pauline SOULAS-SPRAUEL, Président

Monsieur Emmanuel BOUTANT, Directeur de thèse

Mesdames Sandrine CURLIER et Anne DORY, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen</b>	Esther KELLENBERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien GODET Béatrice HELSTAULT Emilie SICK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	Léo FERREIRA-MOURAUX

### LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Lise	BOUREL	Chimie thérapeutique
Rascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEOGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIEE	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HELSTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maximé	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
François	MEGZELIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	POINS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANCIANME	Biogalénique
Catherine	VUNTRON	Pharmacognosie
Rascal	WEHLÉ	Pharmacie galénique

#### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SRAGAEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

#### Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHBER	Pharmacie d'officine
Philippe	SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHLÉ	Pharmacie d'officine

#### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fanecha	BATCOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Auréli	BOURDERIGUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CUNZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORDI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Giòele	HAAN-ARCHIDOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MACHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Charifa	MEHADI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PEBROTEY	Parasitologie
Romain	PENTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PREYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	RESCH	Biophysique
Ludvine	REFAULT-VALLOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yacuba	SOUABOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEIDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TEIRAND	Physiopathologie
Nassima	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAIN	Pharmacognosie
Ilirino	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimio génomique

#### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique

#### Assistant hospitalier universitaire

Camien	BETA	Biochimie
--------	------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

**JE JURE,**

**en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

## Remerciements

Je tiens d'abord à remercier tout particulièrement mon Directeur de Thèse, Monsieur Emmanuel Boutant, pour avoir accepté de m'encadrer durant ce travail et pour l'intérêt transmis pour la microbiologie à travers cours et TP très éducatifs et motivants. Merci également à Mesdames Sandrine Curlier, Anne Dory et Pauline Soulas-Sprauel de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

**De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.**

**Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.**

Merci à mes parents, pour toujours me soutenir dans ce que j'entreprends et qui m'ont permis de mener les études de mon choix sans me soucier du reste. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Je remercie également ma famille qui a su se rendre présente à mes côtés pour cette soutenance. Je vous aime. J'adresse également une pensée à ma mamy Jeanne, qui aurait été fière de me voir devenir Pharmacien.

Merci à mes amis de fac : Arthur, Eloïse, Eva, Léa, Marion et la dernière arrivée grâce au master Clara. Les cours en amphî, les cafés dans le hall C, les soirées chez Elo resteront à jamais gravés dans ma mémoire et me rappelleront les joies de la vie étudiante. Comment ne pas citer Emma, ma bestie, de notre rencontre au premier banquet à ce fameux concert au Stade de France, j'ai trouvé mon double et j'espère que notre relation perdure encore de nombreuses années. Quelques mots pour mes amis du lycée, nous avons certes pris des chemins différents à travers la France mais nos retrouvailles ne sont que meilleures.

Je pense également au laboratoire d'allergologie, avec Anh, Audrey et Martine, qui ont fait de mon stage hospitalier une super expérience ainsi qu'Emmanuelle, infirmière du service, pour m'avoir donné l'idée de cette thèse en plus de pleins de conseils et être aussi impliquée dans la prise en charge de tes patients.

Enfin, merci à Nathan de partager ma vie, de croire en moi, de m'avoir accompagné et soutenu tout au long des études et de la rédaction de cette thèse. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve avec la concrétisation de tous ces beaux projets que nous avons déjà évoqués.

# Tables des matières

<b>Remerciements</b>	<b>3</b>
<b>Tables des matières</b>	<b>5</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures</b>	<b>10</b>
<b>Listes des tableaux</b>	<b>11</b>
<b>Liste des Annexes</b>	<b>11</b>
<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE 1 : MICROBIOTE CUTANE</b>	<b>13</b>
<b>I. Anatomie et physiologie de la peau</b>	<b>13</b>
a. Épiderme	13
b. Le derme	14
c. Hypoderme	15
d. Annexes	16
<b>II. Composition et diversité du microbiote cutané</b>	<b>16</b>
a. Définition des flores	17
i. Flore commensale	17
ii. Flore transitoire	17
b. Compositions microbiennes des flores cutanées	17
i. Flore bactérienne	18
A. Staphylococcus	18
B. Corynebacterium	19
C. Cutibacterium	19
ii. Flore fongique	19
iii. Autres	19
c. Les différences de composition en fonction des régions du corps	20
<b>III. Formation du microbiote cutané</b>	<b>21</b>
<b>IV. Changement de composition du microbiote cutané</b>	<b>24</b>
a. Facteurs intrinsèques	24
b. Facteurs extrinsèques	25
<b>V. Rôle du microbiote cutané</b>	<b>26</b>
a. Interaction et communication entre les composants du microbiote	26
b. Interaction microbiote cutané et hôte	28
<b>VI. Méthodes d'identification du microbiote cutané</b>	<b>29</b>

<b>PARTIE 2 : LA DERMATITE ATOPIQUE</b>	<b>31</b>
<b>I. La dermatite atopique</b>	<b>31</b>
a. Définition et Histoire de la dermatite atopique	31
b. Épidémiologie	32
i. Prévalence internationale	32
ii. Prévalence française	33
<b>II. Physiopathologie</b>	<b>36</b>
a. Altération de la barrière cutanée et mutations génétiques	36
b. Dysfonctionnement du système immunitaire	37
i. Stimulation du système immunitaire et mutations génétiques	37
ii. Schéma physiopathologique	38
A. Phase de sensibilisation	38
B. Phase d'expression	38
C. Phase de régulation	39
c. Impact de l'environnement	39
i. Hypothèse hygiéniste et mode de vie	39
ii. Climat	40
iii. Les habitudes de vie	40
<b>III. Aspect clinique</b>	<b>41</b>
a. Chez le nourrisson (< 2 ans)	42
b. Chez l'enfant	42
c. Chez l'adolescent et l'adulte	43
<b>IV. Diagnostic de la dermatite atopique</b>	<b>43</b>
a. Diagnostic	43
i. Hanifin et Rajka	44
ii. United Kingdom (UK) Working Party	45
b. Diagnostic différentiel	46
c. Estimation de la gravité	47
i. SCORAD / PO SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis (Patient Oriented SCORAD)	47
ii. EASI : Eczema Area and Severity Index	49
iii. DLQI : Dermatology Life Quality Index	49
iv. NRS : Numerical Rating Scale	50
v. ADCT : Atopic Dermatitis Control Tool	51
<b>V. Potentielles complications de la dermatite atopique</b>	<b>51</b>
<b>VI. Aspect du microbiote cutané chez les patients atteint de DA</b>	<b>52</b>
<b>PARTIE 3 : RELATION ENTRE DYSBIOSES ET SYSTEME IMMUNITAIRE</b>	<b>53</b>
<b>I. Le système immunitaire</b>	<b>53</b>
a. L'immunité innée	53
b. L'immunité adaptative	55
c. Exemples de facteurs influençant le système immunitaire	58

i.	L'environnement	58
ii.	Le vieillissement	58
iii.	Mutations génétiques	59
<b>II.</b>	<b>Relation entre dysbioses et système immunitaire</b>	<b>59</b>
<b>a.</b>	<b>Définitions</b>	<b>59</b>
i.	Dysbioses	59
ii.	Marche atopique	60
iii.	Axe intestin-peau	61
<b>b.</b>	<b>Lien entre ces trois éléments et le système immunitaire dans la dermatite atopique</b>	<b>63</b>
i.	Impact des dysbioses cutanées et intestinales et axe intestin-peau	63
A.	A partir d'une dysbiose cutanée	63
B.	A partir d'une dysbiose intestinale	64
ii.	Exacerbation de la dermatite atopique et développement de la marche atopique	66
<b>PARTIE 4 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET LES IMPACTS SUR LES MICROBIOTES –</b>		
<b>exemples basés sur les ETP réalisés en allergologie au NHC de Strasbourg</b>		
<b>I.</b>	<b>Éducation Thérapeutique du Patient</b>	<b>68</b>
<b>II.</b>	<b>Conseils dermo-cosmétiques</b>	<b>69</b>
<b>a.</b>	<b>Reconnaître les signes</b>	<b>69</b>
<b>b.</b>	<b>Lavage</b>	<b>70</b>
<b>III.</b>	<b>Conseils alimentaires</b>	<b>72</b>
<b>IV.</b>	<b>Traitement de première intention</b>	<b>73</b>
<b>a.</b>	<b>Émoullients</b>	<b>73</b>
<b>b.</b>	<b>Corticoïdes</b>	<b>73</b>
<b>c.</b>	<b>Wet-wrapping</b>	<b>75</b>
<b>d.</b>	<b>Anti-histaminique H<sub>1</sub></b>	<b>76</b>
<b>V.</b>	<b>Traitement de seconde intention</b>	<b>76</b>
<b>a.</b>	<b>Immunosuppresseur topique</b>	<b>76</b>
<b>b.</b>	<b>Immunosuppresseur oral</b>	<b>78</b>
i.	Ciclosporine	78
ii.	Utilisation hors AMM	79
<b>VI.</b>	<b>Traitement de troisième intention</b>	<b>79</b>
<b>a.</b>	<b>Anticorps monoclonal</b>	<b>79</b>
i.	Dupilumab	79
ii.	Tralokinumab	82
<b>b.</b>	<b>Inhibiteurs des Janus (Jak) kinase</b>	<b>84</b>
<b>VII.</b>	<b>Méthodes complémentaires</b>	<b>85</b>
<b>a.</b>	<b>Pré et probiotiques</b>	<b>85</b>
<b>b.</b>	<b>Cures thermales</b>	<b>87</b>

c. Photothérapie	88
<b>Conclusion</b>	<b>90</b>
<b>Annexes</b>	<b>94</b>
<b>Annexe 1 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'enfant</b>	<b>94</b>
<b>Annexe 2 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'adulte</b>	<b>95</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>96</b>

# Liste des abréviations

## A

ADCT: Atopic Dermatitis Control Tool  
Ag: antigène  
Agr: accessory gene regulator  
AHR : récepteur aryl hydrocarbure  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
AMP : peptide antimicrobien

## C

CoNS : Staphylococque à coagulase négative

## D

DA: Dermatite atopique  
DAMPs : Damage Associated Molecular Pattern  
DLQI: Dermatology Life Quality Index

## E

EASI: Eczema Area and Severity Index  
ETP : éducation thérapeutique pour le patient

## F

FLG: filaggrine  
FOXP3: Forkhead Box P3

## H

hBD-2 :  $\beta$ -défensines 2 humaine  
HDAC : histone désacétylases

## I

IFN $\gamma$ : interféron gamma  
IgE: immunoglobulines de type E  
IL: interleukine  
IMC : indice masse corporelle  
IPEX : Syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié au chromosome X  
ISAAC: international study os Asthma and Allergy in Childhood

## J

Jak: janus kinase

## L

LB: lymphocyte B  
LL-37: cathelicidine 37  
LTh: lymphocyte T helpers

## M

MAIT : lymphocyte T invariant associés aux muqueuses  
MAMPs : Microbe Associated Molecular Pattern  
MED: dose érythémateuse minimale  
MHC : complexe majeur d'histocompatibilité  
MO : micro-organisme(s)

## N

NHC : Nouvel hôpital civil Strasbourg  
NKT : lymphocytes T tueur naturelle  
NMF : Facteur(s) naturel(s) d'hydratation  
NRS: Numerical Rating Scale

## O

OMS : organisation mondiale de la santé

## P

pH: potential hydrogène  
PSM: toxine(s) phenol-soluble(s)

## S

SCFA : acide gras à chaîne courte  
SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis  
SI : système immunitaire  
SPINK5: serine protease inhibitor Kazal type 5  
STAT: Signal transducer and activator of transcription

## T

TCGF : facteur de croissance des lymphocytes T  
TGF $\beta$  : facteur de croissance transformant  
TLR : toll like receptors  
TMF: transplantation du microbiote fécal  
TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha  
Treg: lymphocytes T régulateur

# Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'épiderme. ....	13
Figure 2 : Structure de la couche cornée de l'épiderme.....	14
Figure 3 : Structure du derme. ....	15
Figure 4 : Structure de l'hypoderme .....	16
Figure 5 : Localisation des composants du microbiote (virus – bactéries – champignons – acariens) .....	18
Figure 6 : Les différents types de sites cutanés.....	21
Figure 7 : Distribution topographique des bactéries sur les sites cutanés.....	21
Figure 8 : Abondances relatives moyennes des taxons dominants trouvés chez les mères et enfants. ....	22
Figure 9 : Effet du mode d'accouchement sur la transmission directe des bactéries de la mère au nouveau-né. (A) le microbiote vaginal des mères ayant accouché par voie vaginale, ou (B) le microbiote cutané des mères ayant accouché par césarienne et les microbiotes des nouveaux nés .....	23
Figure 10 : Mécanismes d'action entre les micro-organismes du microbiote cutané. ....	27
Figure 11 : Interaction entre les micro-organismes du microbiote cutané et l'hôte .....	29
Figure 12 : a) Modèle de peau 2D Epiderm, b) modèle de peau 3D Phenion. ....	30
Figure 13 : Prévalence internationale de la dermatite atopique chez a) les 13-14 ans b) 6-7 ans. ...	33
Figure 14 : Prévalence de la dermatite atopique a) générale (b) les 6 mois–6 ans (c) les 6-12 ans (d) les 12-18 ans.....	35
Figure 15 : Régions du corps pouvant être impactées par la dermatite atopique.....	41
Figure 16 : Aspect clinique des atteintes cutanées chez le nourrisson. ....	42
Figure 17 : Aspect clinique des atteintes cutanées chez l'adolescent/adulte.....	43
Figure 18 : Critères d'HANIFIN et RAJKA. ....	44
Figure 19 : Critères de l'United Kingdom Working Party .....	46
Figure 20 : Comparaison du microbiote cutané chez la peau saine et peau atopique) .....	52
Figure 21 : Voies de l'immunité innée. ... ..	55
Figure 22 : <i>Évolution de la marche atopique</i> .....	61
Figure 23 : <i>Impact d'une dysbiose cutanée sur le système immunitaire</i> . ....	63
Figure 24 : Impact d'une dysbiose intestinale sur le système immunitaire .....	64
Figure 25 : Les différentes cytokines et les conséquences sur la dermatite atopique.....	65
Figure 26 : Interaction entre les composants de la dermatite atopique .....	67
Figure 27 : Exemple de conseils délivrés par le fascicule « Votre enfant a de l'eczéma ».....	72
Figure 28 : Étapes de réalisation (a) et résultat du wet-wrapping (b).....	76
Figure 29 : <i>Intérêt du tacrolimus dans la dermatite atopique</i> .....	78
Figure 30 : Mode d'action probables du Dupilumab.....	80
Figure 31 : Effets du Dupilumab. ....	80
Figure 32 : Mode d'action du tralokinumab.....	82
Figure 33 : Intérêt du tralokinumab dans la dermatite atopique .....	83
Figure 34 : Mode d'action des JAK kinases.....	85
Figure 35 : Effets des probiotiques sur l'organisme.....	86
Figure 36 Répartition des centres thermaux en France. ....	87
Figure 37 : Évolution des mesures SCORAD des patients pendant la durée de l'étude en fonction des traitements par placebo et des TMF.....	92

# Listes des tableaux

<b>Tableau 1 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le SCORAD. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tableau 2 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après l'EASI.....</b>	<b>49</b>
<b>Tableau 3 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le DLQI. ....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau 4 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le NRS .....</b>	<b>51</b>
<b>Tableau 5 : Association entre la cytokine sécrétée par les lymphocytes T CD4 et les immunoglobulines sécrétées par les lymphocytes B .....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 6 : Les différents types de réponses immunitaires. ....</b>	<b>57</b>
<b>Tableau 7 : Règle de la phalangelette .....</b>	<b>75</b>
<b>Tableau 8 : Posologie du Dupixent en fonction des patients d'après les recommandations du VIDAL .....</b>	<b>81</b>
<b>Tableau 9 : Soins dispensés lors d'une cure thermale chez La Roche Posay d'après le site de la station thermale ainsi que leurs effets sur la peau.....</b>	<b>88</b>

# Liste des Annexes

[Annexe 1 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'enfant](#)

[Annexe 2 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'adulte](#)

# Introduction

Le microbiote cutané correspond à l'ensemble des micro-organismes (MO), à savoir les bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, aussi appelés commensaux, qui peuplent la peau humaine [4]. Ces MO interagissent entre eux et avec l'hôte de sorte à assurer l'intégrité de la peau face aux attaques extérieures. Néanmoins, l'équilibre du microbiote est challengé tout au long de la vie de l'Homme et peut subir des déséquilibres. Lorsque ce déséquilibre débouche sur des changements fonctionnels ou de composition du microbiote on parle de dysbiose [41].

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui touche plusieurs centaines de millions de personnes à travers le monde [15]. Mutation génétique du gène de la filaggrine, altération de la barrière cutanée, impact de l'environnement et dérèglement immunitaire sont caractéristiques de la physiopathologie de la DA. L'aspect clinique de cette pathologie est représenté par des périodes d'accalmie avec une peau très sèche et des périodes de poussées avec l'apparition de plaques rouges, un prurit et des démangeaisons [15].

Depuis plusieurs années, l'implication du microbiote dans diverses pathologies a été mise en évidence dans de nombreuses études et un lien entre microbiote cutané et DA a été observé. Une dysbiose cutanée provoque des réactions immunitaires en faveur du développement et de l'aggravation des symptômes de la DA[41].

La prise en charge des patients souffrant de DA passe à la fois par un schéma thérapeutique médicamenteux mais également par la réalisation d'ETP (Éducation Thérapeutique du Patient) [61]. Ces derniers permettent de donner des conseils sur les habitudes de vie et d'éduquer le patient face à sa condition cutanée. La restauration du microbiote cutané permet également de lutter face aux symptômes de la DA.

# PARTIE 1 : MICROBIOTE CUTANE

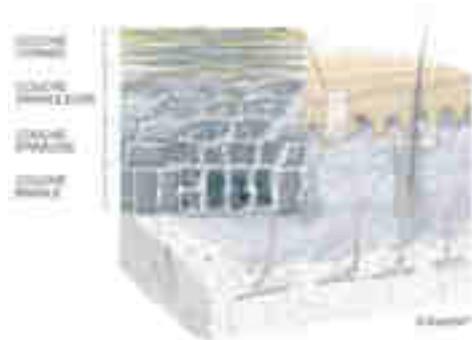
## I. Anatomie et physiologie de la peau

La peau représente l'organe le plus grand du corps humain avec une superficie moyenne de l'ordre de 2m<sup>2</sup>. Elle est indispensable à notre santé et bien-être puisqu'elle est la première ligne de défense face aux micro-organismes de l'environnement. La peau n'est pas un organe homogène et les différences dans les caractéristiques physiques de la peau sont facilement observables à l'œil nu. À certains endroits, la peau est épaisse (plante des pieds, paume des mains) tandis qu'à d'autres endroits, elle sera fine (comme, par exemple les paupières). Des sites comme le cuir chevelu ou les aisselles peuvent favoriser une croissance dense des cheveux, et d'autres endroits produisent plus de sébum, comme le visage, le dos et la poitrine.

Sa composition varie tout au long de la vie de l'individu et elle est constituée de trois couches bien distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

### a. Épiderme

L'épiderme est la couche la plus externe de la peau. Il nous protège face aux potentielles agressions de l'extérieur. Il est lui-même constitué de cinq sous-couches de kératinocytes (Figure 1). Les kératinocytes sont produits au niveau de la couche basale de l'épiderme puis migrent progressivement vers la surface de la peau lors de leur processus de maturation également appelé kératinisation ou cornéification d'une durée de 28 jours. Une fois le processus fini, les cellules mortes (squame) se retrouvent au niveau de la couche cornée et seront éliminées par le processus de desquamation [1].



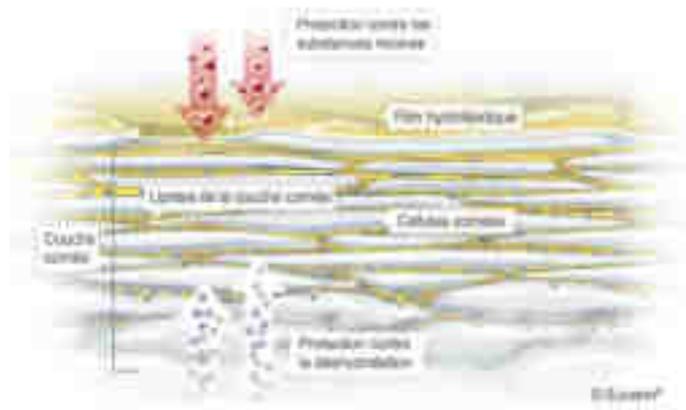
**Figure 1 : Structure de l'épiderme.** L'épiderme est divisé en cinq couches (basale, épineuse, granuleuse et cornée, la couche brillante n'étant pas représentée). Les kératinocytes sont produits au niveau de la couche basale et migrent vers la couche cornée au cours de leur maturation [1].

Les cellules de la couche cornée sont liées entre elles par des lipides épidermiques (Figure 2). Ces derniers confèrent à la peau son rôle de barrière protectrice et apporte un pouvoir hydro-

rétenteur empêchant la perte d'eau. En cas de carence en lipides, la peau peut alors devenir sèche, tirillée et rugueuse [1].

La couche cornée est également recouverte d'une émulsion d'eau et de lipides que l'on appelle film hydrolipidique. La partie aqueuse de ce film, aussi appelé manteau acide protecteur, contient [1] :

- de l'acide lactique et divers acides aminés de la transpiration,
- des acides gras libres du sébum,
- des acides aminés,
- de l'acide pyrrolidone carboxylique et d'autres facteurs naturels d'hydratation (NMF) qui sont des sous-produits du processus de kératinisation,



**Figure 2 : Structure de la couche cornée de l'épiderme.** La présence du film hydrolipidique et les lipides permettent à la fois une protection contre les substances nocives et empêchent la déshydratation de la peau [1].

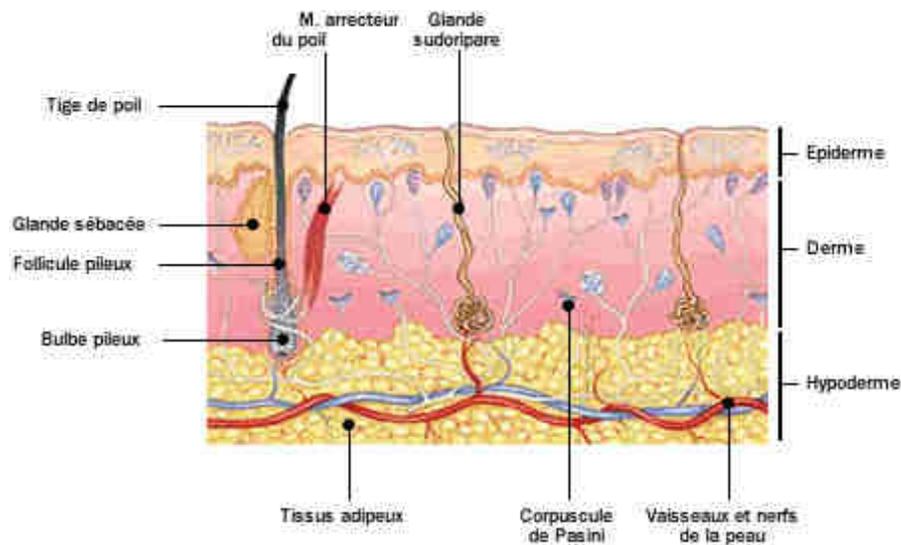
Ce manteau acide protecteur confère ainsi aux peaux saines un pH légèrement acide, compris entre 5,4 et 5,9. Ces valeurs de pH permettent un environnement idéal pour [1] :

- les bons micro-organismes (MO) de la peau qui se développent et qui permettent de détruire les micro-organismes pathogènes,
- la formation des lipides épidermiques,
- les enzymes permettant le processus de desquamation,
- l'auto-réparation de la couche cornée,

## b. Le derme

Le derme est la couche la plus épaisse de la peau (Figure 3). C'est cette couche qui confère à la peau son caractère élastique mais ferme grâce à la présence en collagène, élastine et tissus conjonctifs. Ces composants sont liés par de l'acide hyaluronique qui possède une très forte capacité hydro-rétentric et qui contribue à conserver le volume de notre peau. Le derme est

constitué de deux sous-couches : la couche réticulaire en contact avec l'hypoderme et la couche papillaire en contact avec l'épiderme [1].

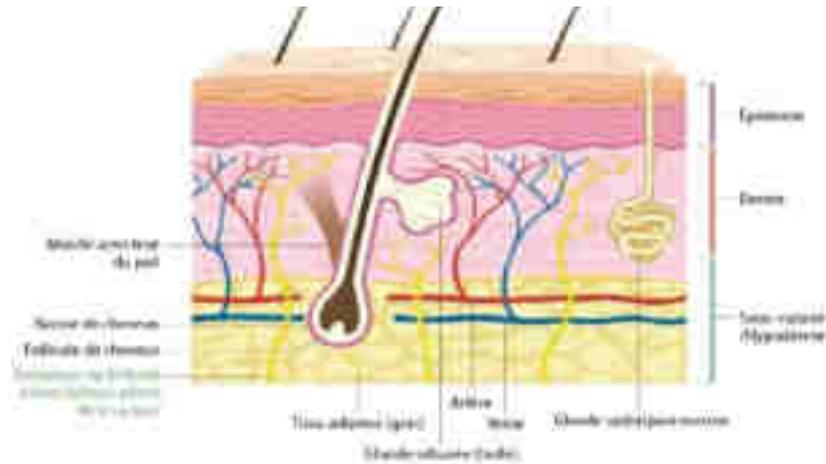


**Figure 3 : Structure du derme.** Son épaisseur (couleur rose sur le schéma) permet de protéger le corps et contribue au volume de la peau et la présence des glandes sudoripares et sébacées permettent la formation du film hydrolipidique [1].

Le derme joue également un rôle de protection du corps contre les agressions extérieures et les agents irritants grâce à sa texture qui permet d'amortir les chocs et de guérir les potentielles blessures. De plus, il contient de nombreux vaisseaux sanguins qui permettent de nourrir l'épiderme tout en éliminant les résidus. Enfin, les glandes sébacées et les glandes sudoripares fournissent les éléments nécessaires à la formation du film hydrolipidique [1].

### c. Hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de notre peau (Figure 4). C'est à ce niveau que le corps humain emmagasine de l'énergie et permet de maintenir une température corporelle de 37°C. L'hypoderme est constitué de trois composants que sont les cellules adipeuses, les fibres de collagènes permettant l'adhésion des cellules entre elles et les vaisseaux sanguins [1].



**Figure 4 : Structure de l'hypoderme.** Il est constitué de cellules graisseuses, fibres de collagène et de vaisseaux sanguins [1].

#### d. Annexes

La surface de la peau possède de nombreuses invaginations permettant l'implantation de diverses annexes à savoir des glandes sudoripares (eccrine et apocrine), des follicules pileux et des glandes sébacées et qui jouent tous un rôle important pour la peau :

Les glandes sudoripares eccrines sont réparties sur presque toute la surface de la peau et jouent un rôle crucial dans la thermorégulation via la sécrétion de sueur (composée de sel et d'électrolytes) qui acidifie la peau et dont l'évaporation va permettre au corps de se refroidir. Plusieurs peptides antimicrobiens (AMP), notamment la cathélicidine et les  $\beta$ -défensines sont également sécrétées à ce niveau. L'ensemble de ces sécrétions permettant de limiter la composition des micro-organismes qui peuvent survivre et proliférer [2].

Les glandes sudoripares apocrines, qui existent à la naissance mais ne deviennent actives qu'à la puberté. Elles se trouvent principalement au niveau de l'aisselle, des organes génitaux et des régions périanales. Ces glandes sécrètent un contenu huileux et inodore composé de protéines, de lipides et de stéroïdes. C'est la dégradation de ces composés par les bactéries de la peau qui produit l'odeur caractéristique de la sueur [2].

Les glandes sébacées sont reliées aux follicules pileux, formant l'unité pilo-sébacée. Elles sécrètent le sébum, riche en lipides, qui agit pour lubrifier les cheveux et la peau. La dégradation du sébum génère des acides gras libres, qui agissent pour contrôler la colonisation microbienne avec les AMP cathélicidines et les  $\beta$ -défensines [2].

## II. Composition et diversité du microbiote cutané

## a. Définition des flores

### i. Flore commensale

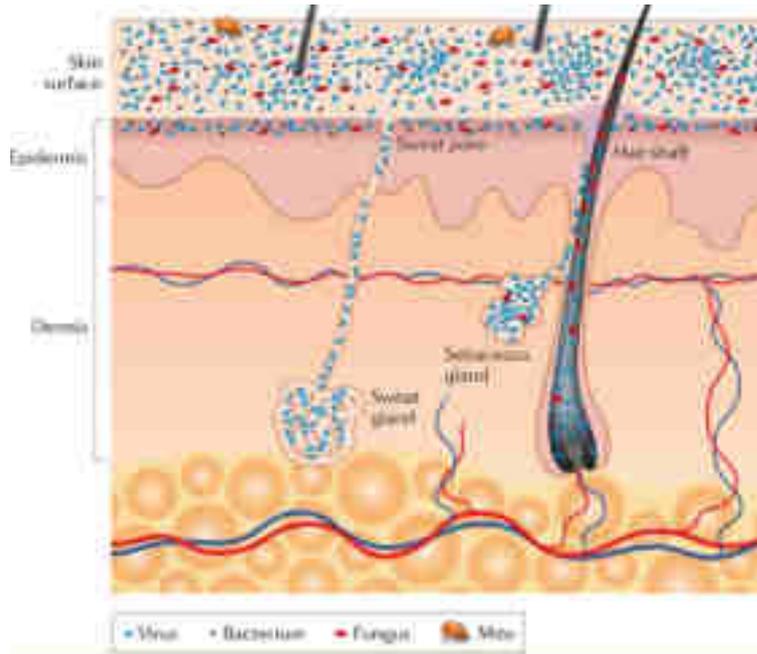
On appelle flore commensale (ou flore résidente) la flore saine que l'on retrouve physiologiquement au niveau du corps humain. La composition de cette flore varie en fonction des différents organes. Les différents éléments composant cette flore sont multiples et peuvent être des bactéries, champignons, levures... L'ensemble de ces espèces apportent des effets bénéfiques au corps humain en le protégeant face aux attaques des « mauvais » micro-organismes et résilientes. Enfin, les composants de la flore commensale possèdent tous des facteurs qui leur sont propres mais le bon fonctionnement et la protection de la peau se fait aussi via toutes les interactions entre ces MO.

### ii. Flore transitoire

A l'opposé de la flore commensale, se trouve la flore transitoire. Elle correspond à l'ensemble des MO présents de façon temporaire au niveau du corps humain. La présence de ces MO peut provenir de l'environnement, d'objets contaminés ou d'une contamination entre deux personnes lors d'une poignée de mains par exemple. Des infections peuvent se développer en fonction des MO composant cette flore transitoire.

## b. Compositions microbiennes des flores cutanées

Le microbiote cutané est composé de nombreuses flores : bactérienne, fongique et de divers éléments. Cet ensemble cohabite au niveau de la peau et les interactions présentes permettent de garantir l'intégrité de la peau (Figure 5) [3].



**Figure 5 : Localisation des composants du microbiote (virus – bactéries – champignons – acariens).** Ils sont majoritairement retrouvés à la surface de la peau mais peuvent, en fonction de leurs affinités, se retrouver au niveau des diverses glandes de la peau [5].

#### i. Flore bactérienne

Au sein du microbiote cutané, la flore bactérienne est la flore majoritairement présente. Parmi les germes existants, on trouve essentiellement des bactéries à Gram positif car elles sont plus résistantes que les bactéries à Gram négatif. Ces germes possèdent des caractéristiques permettant de protéger l'organisme face aux attaques extérieures et de favoriser l'environnement cutané afin de garantir leur bonne croissance. Les trois genres prédominants sont *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Cutibacterium* [4].

##### A. *Staphylococcus*

Au sein d'un même microbiote, l'accès au nutriment n'est pas illimité et les germes présents au même endroit se livrent une compétition afin de s'assurer un accès suffisant aux ressources permettant d'acquérir une croissance optimale. C'est notamment le cas pour les espèces du genre *Staphylococcus*. En effet, bien qu'étant le plus connu *Staphylococcus aureus* n'est pas l'espèce majoritaire au niveau de la peau. Cela est dû au fait que *S. aureus* possède de nombreux facteurs de virulence entraînant par la suite diverses pathologies. Ainsi, afin de contrer la colonisation de *S. aureus*, on retrouve essentiellement les Staphylocoque à coagulase négative (CoNS) comprenant *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus* [4].

### *B. Corynebacterium*

Les bactéries du genre *Corynebacterium* sont également des bactéries faisant partie du microbiote cutané. Parmi les différentes espèces composant le genre *Corynebacterium*, l'espèce *Corynebacterium accolens* est l'espèce prédominante retrouvée au niveau des cavités nasales [4].

### *C. Cutibacterium*

Le genre *Cutibacterium* est représenté par *Cutibacterium acnes*, qui est l'espèce majoritairement retrouvée chez l'adulte. On la retrouve essentiellement au niveau des glandes sébacées et joue un rôle dans la sécrétion du sébum, notamment durant la puberté. Au sein du microbiote cutané, *C. acnes* produit de l'acide propionique, de même qu'une enzyme capable de cliver les triglycérides du sébum libérant ainsi le glycérol sous forme libre. Cela aide à maintenir le pH de la peau à des valeurs acides et ainsi empêcher la colonisation de germes pathogènes. En revanche, *C.acnes* peut également être à l'origine d'effets pro-inflammatoires, notamment durant la puberté avec l'apparition de l'acné, car il est capable de sécréter des facteurs de virulence pro-inflammatoires [4].

## ii. Flore fongique

Au niveau cutané, la flore fongique est représentée par le genre *Malassezia spp* incluant les espèces *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* et *Malassezia sympodialis*. Il s'agit de levures lipodépendantes se présentant en amas et associées à de courts filaments que l'on retrouve majoritairement au niveau des glandes sébacées. Leur présence va permettre la stimulation d'agents pro-inflammatoires des kératinocytes. Ainsi, une dysbiose de la flore cutanée pourra aboutir à l'émergence de malasseziose, pathologie cutanée avec comme origine le genre *Malassezia* [4].

## iii. Autres

Outre la flore bactérienne et la flore fongique, le microbiote cutané est constitué d'autres éléments, notamment des virus ou encore des acariens issus de la famille des *Demodicidae*. Concernant les virus, les études de plus en plus poussées ont fait émerger le terme de virome car chaque zone du corps humain contient un nombre important de différents virus.

Au niveau de la peau les genres concernés sont *Polyomaviridae*, *Papillomaviridae*, *Circoviridae*, *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Herpesviridae* [5].

Concernant les acariens, on retrouve deux espèces, *Demodex folliculorum* et *Demodex brevis*, au niveau des divers follicules et qui ont une affinité particulière pour les zones du visage. Afin de mettre en évidence des pathologies cutanées en lien avec les acariens il a été établi que la valeur seuil pour une peau saine est de  $< 5$  acariens/cm<sup>2</sup> [4].

### c. Les différences de composition en fonction des régions du corps

Les différentes zones du corps peuvent être séparées en trois parties distinctes, représentées par trois couleurs distinctes sur la figure 7 : les sites sébacés (conduit auditif, dos), les sites humides (plis du coude, aisselle) et les sites secs (la face antérieure de l'avant-bras, fesses). Ces différents sites sont classés selon la composition des annexes présentées dans la partie I. En fonction du site en question, les conditions physiologiques ne seront pas les mêmes ce qui favorise la croissance de certains MO comparés à d'autres (Figures 6 et 7).

Un site sébacé aura une densité importante d'unité pilo-sébacée avec quelques glandes eccrines. Cette unité pilo-sébacée abrite des communautés microbiennes tirant leur nutriment du sébum telles que *Cutibacterium acnes* [2].

Un site humide possèdera également des unités pilo-sébacées mais la présence de glandes apocrines permet de garantir un environnement locale humide. C'est à ce niveau qu'on retrouvera les germes du genre *Staphylococcus* [2].

Enfin, un site sec aura une épaisseur de peau plus importante à cause de la couche cornée plus épaisse. On y retrouve uniquement des glandes eccrines. La variabilité des germes est ici plus importante avec tout de même une présence majoritaire des *Proteobacteria* [2].

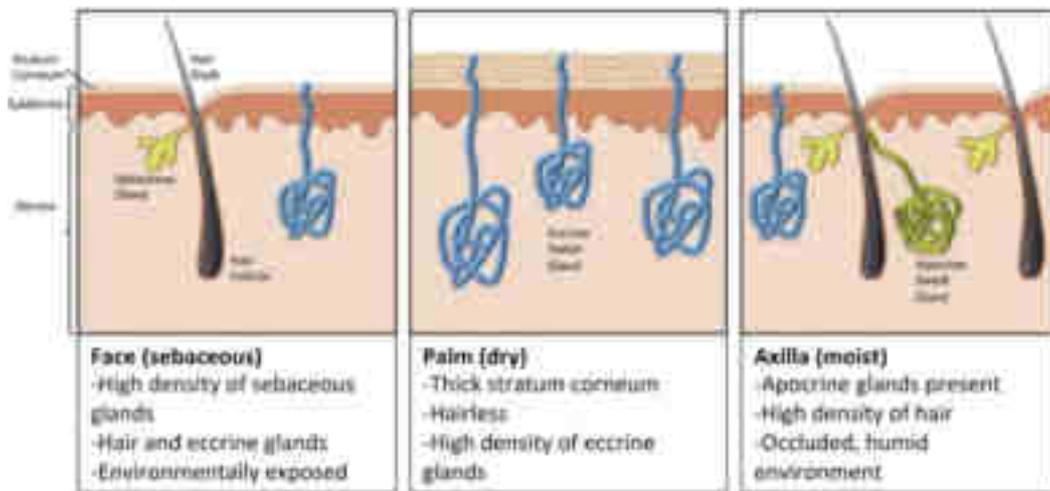


Figure 6 : Les différents types de sites cutanés. Site sébacé (gauche) riche en unités pilo-sébacées et glandes eccrines - site sec (milieu) couche cornée épaisse et glandes eccrines. Site humide (droite) riche en unités pilo-sébacées et riche en des glandes apocrines [2].

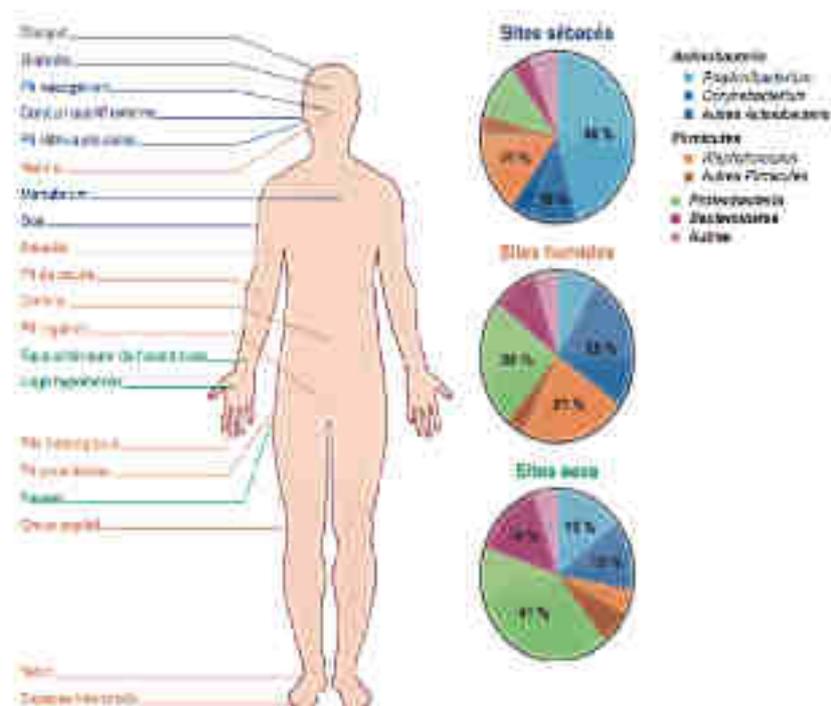


Figure 7 : Distribution topographique des bactéries sur les sites cutanés. Les germes bactériens ont des affinités différentes selon les sites. Cutibacterium acnes sites sébacés, Staphylococcus sites humides et Proteobacteria sites secs [2].

### III. Formation du microbiote cutané

Le microbiote cutané apparaît surtout lors de la naissance du nouveau-né. Une étude à Puerto Rico en 2010 s'est d'ailleurs penchée sur le sujet et a permis de montrer que la formation et

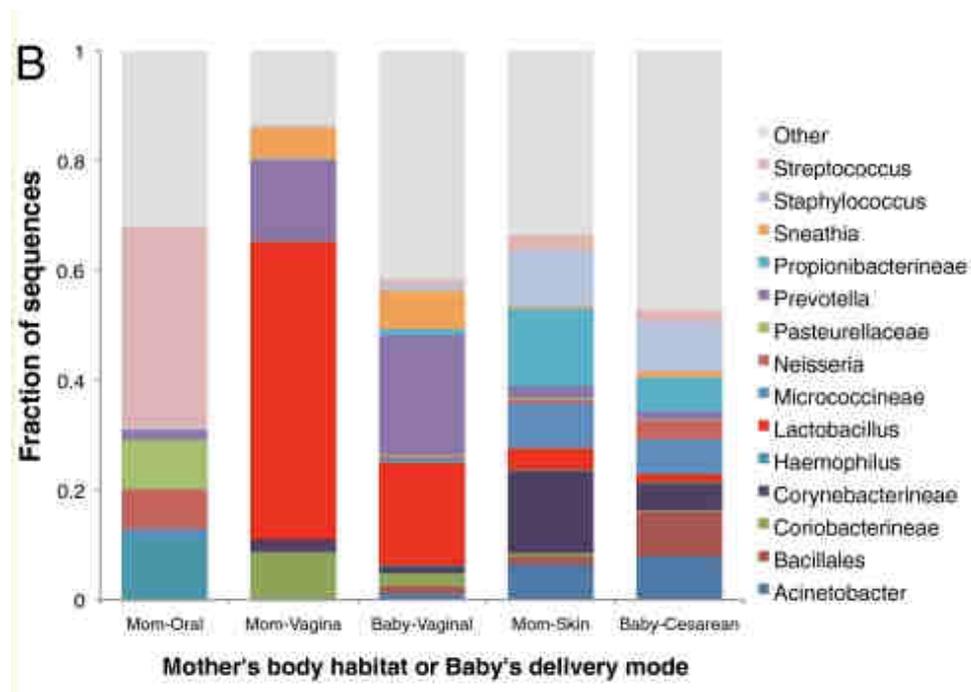
composition du microbiote cutané du nouveau-né varie en fonction de mode d'accouchement (par voie basse ou césarienne) [6].

Dans cette étude, 9 femmes et leurs 10 bébés ont participé à cette étude. Quatre d'entre elles ont accouché par voie basse et les cinq autres par césarienne.

Une heure avant l'accouchement, des prélèvements cutanés et vaginaux ont été effectués. Pour les nouveaux-nés, des prélèvements cutanés, nasopharyngés et oraux ont été réalisés dans les 5 minutes ayant suivi l'accouchement. Les scientifiques ont alors cherché à mettre en évidence les germes présents chez les mamans et les bébés par analyse des séquences génétiques des bactéries présentes dans ces prélèvements [6].

Dans un premier temps, il a été observé que, peu importe la zone de prélèvement, la composition du microbiote du nouveau-né est homogène tandis que chez la maman chaque zone est dominée par un germe particulier. On retrouvera ainsi majoritairement *Streptococcus spp* dans la cavité orale, *Staphylococcus spp* sur la peau et des *Lactobacillus* au niveau du vagin [6].

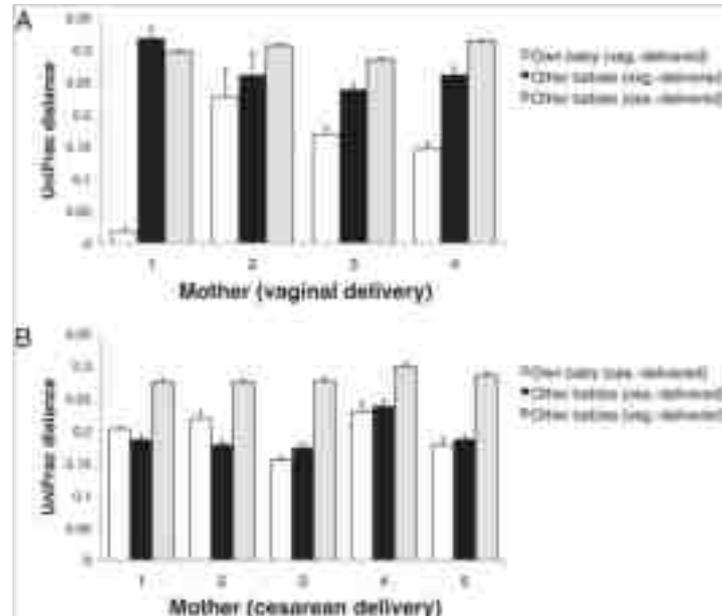
Par la suite, les résultats de la figure 8 ont permis de mettre en évidence que la composition du microbiote entre la maman et le nouveau-né est très proche/ressemblante. En effet, les espèces dominantes trouvées chez les nouveau-nés reflètent le mode d'accouchement : les *Lactobacillus* sont abondants dans les échantillons provenant des bébés nés par voie vaginale et on retrouve les espèces cutanées typiques, y compris *Staphylococcus spp*, dans les échantillons de nourrissons nés par césarienne [6].



**Figure 8 : Abondances relatives moyennes des taxons dominants trouvés chez les mères et enfants.** Le microbiote des bébés nés par voie basse (baby vaginal) est proche du microbiote vaginal de la mère (mom-vagina) tandis que les bébés nés par césarienne (baby-cesarean) ont un microbiote ressemblant à la peau de la mère (mom-skin) [6].

De plus, le mode d'accouchement semble également affecter la transmission directe des bactéries initiales de la mère au nouveau-né. Ces résultats ont été obtenus par utilisation de la méthode métrique de distance UniFrac pondérée (Figure 9). Plus la ressemblance entre le microbiote de la maman et du nouveau-né est avérée plus cette valeur sera basse. Pour les mères ayant accouché par voie basse, les comparaisons ont été faites avec leur microbiote vaginal, et pour les mères ayant accouché par césarienne, les comparaisons ont été faites avec leur microbiote cutané. Pour trois des quatre accouchements par voie basse (Figure 9A colonnes 1, 3 et 4), la communauté bactérienne vaginale de la mère est significativement plus proche du microbiote de son propre bébé que du microbiote des autres bébés accouchés par voie basse ce qui suggère que la communauté vaginale est transmise verticalement au bébé [6].

En revanche, les communautés bactériennes cutanées des mères ayant subi une césarienne n'étaient pas plus semblables à celles de leurs propres bébés qu'à celles des autres bébés nés par césarienne. Ces résultats peuvent suggérer que des expositions accidentelles à des bactéries cutanées dans l'environnement hospitalier (et non maternelle) lors de la césarienne pourraient également contribuer au microbiote des bébés (Figure 9B) [6].



**Figure 9 : Effet du mode d'accouchement sur la transmission directe des bactéries de la mère au nouveau-né.** Distance UniFrac pondérée moyenne pour les comparaisons entre (A) le microbiote vaginal des mères ayant accouché par voie vaginale, ou (B) le microbiote cutané des mères ayant accouché par césarienne et les microbiotes des nouveaux nés. Le microbiote de la mère est significativement plus proche du microbiote de son propre bébé que du microbiote des autres bébés accouchés par voie basse. Le microbiote cutané des mères ayant subi une césarienne n'était pas plus semblable à celui de leurs propres bébés qu'à celui des autres bébés nés par césarienne [6].

Par la suite, la flore bactérienne de la peau s'adapte progressivement à l'environnement cutané en utilisant les nutriments essentiels présents à la surface de la peau. Les MO de la peau se développent en même temps que le corps humain et seront à la fois influencés par les facteurs intrinsèques (âge, sexe) mais aussi par les habitudes de vie et des divers éléments auxquels le corps humain sera exposé [6].

## IV. Changement de composition du microbiote cutané

### a. Facteurs intrinsèques

Le premier facteur intrinsèque changeant la composition du microbiote cutané est le **sexe**. Les caractéristiques cutanées des deux sexes sont différentes. Par exemple, la peau des hommes est plus épaisse que celles des femmes s'expliquant notamment par la production d'hormones stéroïdes [7]. Des études ont montré une différence de flore bactérienne entre les hommes et les femmes [7] [8]. En effet, la diversité microbienne des femmes est plus importante que celle des hommes. Une étude menée sur 48 hommes et 48 femmes a montré que le microbiote cutané des hommes et des femmes était différent et fortement modulé par deux phyla. Les *Firmicutes* influencent principalement le microbiote cutané masculin, tandis que les *Proteobacteria* influencent le microbiote cutané féminin et cela sans influence de l'âge [8].

**L'âge** affecte aussi le microbiote cutané. Une étude chinoise s'est intéressée aux différences entre la flore bactérienne du visage entre différentes catégories d'âge. Durant l'enfance, le pH de la peau est un peu plus élevé et la production de sébum est encore réduite, *Corynebacterium* et *Cutibacterium* seront donc moins présents favorisant la croissance des Staphylocoques et des Streptocoques. A l'inverse, avec la puberté, il y aura une grande production de sébum et des concentrations sériques d'hormones (androgènes) qui favorisent la production de sébum. Le microbiote cutané sera alors riche en MO lipophiles, notamment *Corynebacterium*, *Cutibacterium acnes* et *Malassezia*. A l'âge adulte, le microbiote cutané apparaît stable dans le temps car tous les composants de la peau fonctionnent conjointement de sorte à fournir les éléments essentiels aux MO de la peau et le système immunitaire a atteint sa maturation et soutient pleinement les MO contre les agressions extérieures. Les espèces majoritaires sont *Cutibacterium*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* et *Malassezia* et ont des affinités différentes en fonction des zones du corps (sites humides, sébacés et secs) [9].

Avec l'âge, des changements cutanés distincts se produisent, notamment le déclin de la synthèse du collagène, la fragmentation de la matrice extracellulaire et une réduction de la régénération

des cellules cutanées. Ces changements liés au vieillissement influencent la composition du microbiome. La peau va également perdre sa capacité à retenir l'eau. Pour compenser cela, la peau entraîne une augmentation de la production de NFM (facteur naturel d'hydratation). Cette augmentation est associée à une plus grande abondance de nombreux taxons, tels que *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Anaerococcus*, et à une réduction de *Cutibacterium*. Ces modifications aboutissent à terme à une diminution de la diversité bactérienne [9].

Les études ont montré que l'ethnicité de la population joue également un rôle dans la composition du microbiote cutané avec une présence plus ou moins importante de genre bactérien en fonction des origines ethniques de la personne [10]. Néanmoins, les études menées ont comparé les microbiotes cutanés d'une même catégorie de personnes vivants dans différents pays (Etats-Unis et Tanzanie) [11]. Les résultats montrent certes une différence au niveau des germes présents mais l'environnement et les habitudes de vie étant totalement différentes, il serait judicieux de procéder à une étude avec des personnes d'origines ethniques différentes habitant tous au sein d'une même zone géographique.

Enfin, la génétique joue un rôle dans le changement du microbiote cutané puisque de nombreuses pathologies cutanées en lien avec une dysbiose cutanée ont un lien avec une mutation génétique. C'est le cas notamment de la dermatite atopique avec une mutation au niveau du gène de la filaggrine et qui sera développée plus en détail dans la partie II.

## b. Facteurs extrinsèques

Il existe de nombreux facteurs extrinsèques capables de moduler le microbiote cutané. C'est le cas notamment des habitudes de vie et de l'environnement extérieur.

Concernant les habitudes de vie, des différences de composition du microbiote cutané ont été observées entre les personnes utilisant des crèmes hydratantes [12]. En effet, l'hydratation de la peau entraîne une augmentation de la diversité de la flore bactérienne. De même, plus la peau est hydratée et plus cela provoque une réduction de *Cutibacterium*.

La présence d'animaux peut modifier la composition de la flore. En effet, le microbiote cutané des personnes vivant en contact d'animaux est plus similaire que celui des personnes ne vivant pas avec des animaux. Cela suggère que les animaux domestiques favorisent les échanges microbiens. Allant dans ce sens, une étude menée par Flohr et al a observé que les chiens

domestiques et leurs propriétaires partageaient des populations bactériennes dûes au contact rapproché [12].

La flore bactérienne peut également être impactée par la prise d'antibiotiques, qui la diminuera, ou à l'inverse de probiotiques, tous deux sous forme de crème ou pommade, qui augmentera sa diversité, notamment en *Lactobacillus* [13].

L'environnement d'un individu donné, de même que le type d'activité quotidienne et la profession sont très importants. Une comparaison entre un mode de vie rural et urbain montre que les personnes vivant à la campagne possèdent une flore bactérienne plus diversifiée. Le mode de vie urbain est quant à lui associé à l'exposition aux polluants, particules nocives et irritantes. En effet, même un contact cutané de courte durée avec le sol et les matières végétales suffit à entraîner des modifications du microbiome des mains et une augmentation de l'abondance des acidobactéries et des bactéroïdètes. L'étude de Hospodsky *et al.*, a révélé que le microbiote des mains de femmes tanzaniennes travaillant en extérieur et en contact permanent avec le sol et l'eau était dominé par les bactéries environnementales des familles *Rhodobacteraceae* et *Nocardioideaceae* [11]. En revanche, les mains des étudiantes américaines, travaillant principalement à l'intérieur et passant leur temps à l'intérieur des bâtiments, étaient principalement colonisées par des *Staphylococcaceae*, des *Propionibacteriaceae*, des *Streptococcaceae* et avec une diversité bactérienne moins importante [11].

## V. Rôle du microbiote cutané

La peau représente une barrière physique face aux agressions extérieures et un moyen d'échange entre l'environnement et le corps humain. Son rôle est de protéger le corps humain face aux diverses atteintes possibles. Pour cela, un véritable système d'interaction entre composants du microbiote et composants/hôte fait partie intégrante du microbiote cutané.

### a. Interaction et communication entre les composants du microbiote

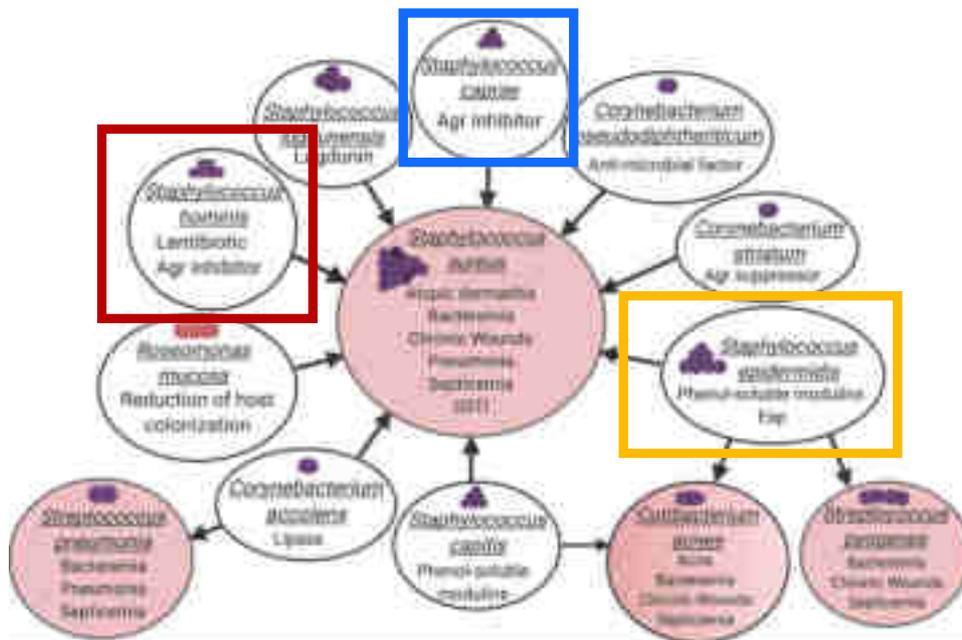
La relation entre les différents MO du microbiote cutané joue un rôle dans la protection de l'organisme face à la colonisation et l'infection de MO pathogènes et/ou opportunistes et permet de couvrir les besoins en nutriments des MO commensaux. Les interactions entre les MO peuvent se faire entre les espèces d'un même genre ou entre genres différents. Les interactions entre MO peuvent se présenter sous les formes suivantes (Figure 10) [9] :

**Sécrétion de peptides antimicrobiens (AMP).** Ces derniers agissent directement du fait de leurs propriétés antibactériennes et indirectement par stimulation du système immunitaire.

C'est le cas par exemple des antibiotiques (ensemble des bactériocines) sécrétés par *S.hominis* qui jouent un rôle protecteur face à la colonisation de *S.aureus* et qui, combinés à un second peptide antimicrobien dérivé des kératinocytes, le LL-37, stimule et dirige le système immunitaire vers *S.aureus*. D'autre part, les toxines phénol-solubles (PSM) sécrétées par diverses espèces de CoNS s'opposent directement à *S. pyogenes*, *S. aureus* [9].

**Sécrétion de protéases.** Les protéases agissent selon le même principe que les peptides antimicrobiens. Par exemple, *S. epidermidis* produit une sérine protéase qui inhibe la formation de biofilms et la colonisation de *S. aureus* tandis que *C.accolens* libère une lipase qui limite la croissance de *S. pneumoniae* [9].

**Inhibition du quorum sensing.** Ce dernier est utilisé lorsque les bactéries forment un biofilm, amas riche en bactéries, matrice et nutriments. Le quorum sensing correspond à un signal de communication entre les bactéries du biofilm permettant de fournir les informations concernant l'environnement direct autour des bactéries. Concernant *S. aureus*, la formation d'un biofilm est indispensable pour coloniser une zone et provoquer une réponse inflammatoire. Ce système fonctionne via un gène régulateur appelé agr. Les études ont montré que *S.epidermidis* et *S.caprae* possèdent également un gène agr qui génère un peptide dirigé contre l'agr celui de *S.aureus* et empêchant la formation du biofilm [4] [9].



**Figure 10 : Mécanismes d'action entre les micro-organismes du microbiote cutané.** *S.hominis* agit contre *S.aureus* via la sécrétion d' AMPS (rouge), *S.epidermidis* sécrète des protéases contre *S. aureus* (jaune) et *S. caprae* inhibe le quorum sensing pour combattre *S.aureus* [9].

## b. Interaction microbiote cutané et hôte

Il n'existe pas uniquement les interactions entre les composants du microbiote, ces derniers interagissent également avec l'hôte. L'hôte fournit l'ensemble des conditions favorables à la croissance et présence des MO commensaux de la peau et, en échange, ces derniers émettent et transmettent les signaux nécessaires de sorte à assurer le rôle protecteur de la peau (Figure 11). Les interactions entre l'hôte et les composants du microbiote cutané peuvent se développer sous la forme de quatre axes majeurs :

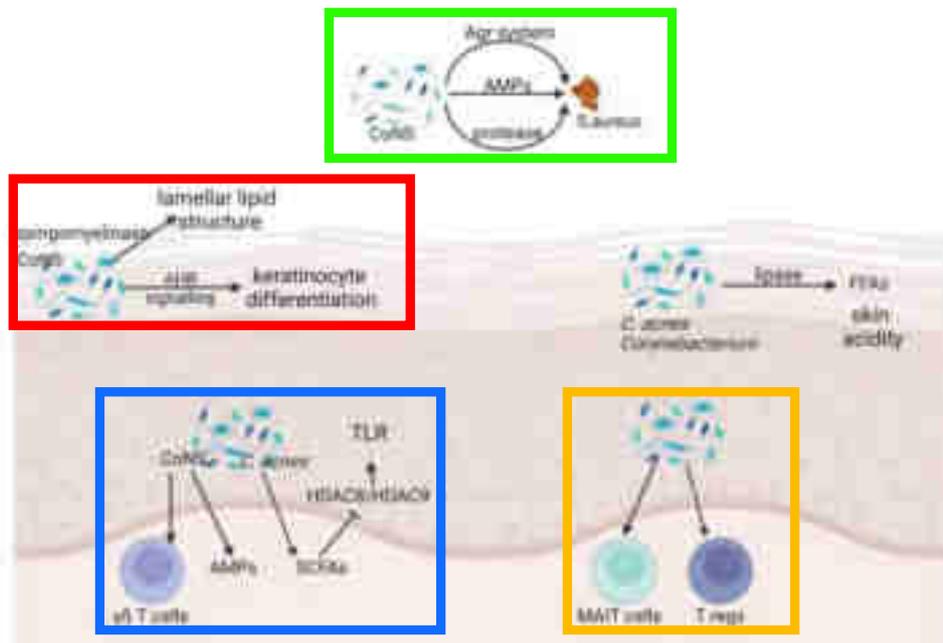
**Physique :** La barrière physique de la peau se fait par les couches de kératinocytes et les jonctions adhérentes entre ces derniers faisant de la peau une barrière imperméable aux MO. Pour cela, plusieurs éléments sont nécessaires à commencer par l'AHR (récepteur aryl hydrocarbure) qui jouent un rôle dans la différenciation et le maintien de l'intégrité épithéliale. Les différentes flores du microbiote vont stimuler l'AHR permettant ainsi de garantir l'intégrité de l'épithélium. De même, *S. epidermidis* sécrète une sphingomyélinase qui permet d'apporter aux MO commensaux les nutriments essentiels pour leur développement et produit également du céramide, un élément garantissant l'intégrité de l'épithélium et évitant la perte en eau. Enfin, il a été démontré que ces effets augmentent dès lors que la peau a subi des dommages [9].

**Chimique :** La barrière chimique de la peau se fait par la sécrétion des différents lipides et acides par le microbiote et l'épiderme en lui-même. *C.acnes* et *Corynebacterium*, présents au niveau des zones sébacées, sécrètent des lipases qui hydrolysent les acides gras libres des triglycérides du sébum. Ces acides gras libres maintiennent un pH acide (physiologique) ce qui permet d'inhiber la croissance des MO pathogènes et permet la formation d'une barrière de perméabilité adéquate. De plus, les acides gras libres renforcent l'immunité cutanée en stimulant l'expression de peptide antimicrobien (AMP) comme la  $\beta$ -défensine 2 humaine (hBD-2). Concernant l'action de l'épiderme en lui-même, l'acide sapiénique de la couche cornée peut inhiber efficacement les souches pathogènes de *Staphylococcus aureus* mais il n'a pas une activité suffisante pour inhiber les autres souches commensales de *Staphylococcus* et *Corynebacterium* [9].

**Système immunitaire inné :** Le microbiote cutané module la production de divers facteurs du système immunitaire inné (interleukine 1a, composant du récepteur du complément C5a, AMP dérivés des kératinocytes). Il intervient lorsque la peau subit des atteintes. Plusieurs mécanismes sont alors possibles. *S.epidermidis* module le système immunitaire inné en activant les lymphocytes  $T\gamma\delta$  et en régulant positivement la perforine-2, un AMP efficace contre les agents pathogènes intracellulaires. *S.epidermidis* produit également des molécules qui aboutira

à la stimulation des récepteurs Toll-Like-2 et qui provoquera l'augmentation de l'AMP LL-37. La stimulation du microbiote commensal induit également des membres de la famille des  $\beta$ -défensines ayant une action bactéricide directe sur les MO pathogènes. Pour finir, certaines glandes sudoripares sont physiologiquement porteuses de divers AMP comme la dermcidine [11]. Enfin, *C. acnes* génère des acides gras à chaîne courte (SCFA) qui vont inhiber les histones désacétylases (HDAC 8 et 9) et induire l'activation des cytokines via la voie de signalisation TLR-2 ou TLR-3. En outre, les SCFA peuvent également limiter la formation de biofilms [9].

**Système immunitaire adaptatif :** Ici, ce sont les lymphocytes T régulateurs (Treg) qui jouent un rôle dans l'immunité. Le contact et la prise en charge des MO par les Treg permettent de garantir une intégrité de la peau. Des études ont montré que dès que les réponses entre MO et lymphocytes Treg étaient perturbées cela entraînait une perturbation de l'épithélium cutané et provoquait des réponses inflammatoires. Le système immunitaire adaptatif fait également appel aux lymphocytes dits mémoires. Parmi eux se trouvent les lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (MAIT), les lymphocytes T tueurs naturels invariants (NKT) et les lymphocytes  $T\gamma\delta$ . Ils sont tous capables de reconnaître les antigènes liés aux MO qui ont déjà été en contact avec le système immunitaire grâce au complexe majeur d'histocompatibilité Ib (MHC Ib) [9].



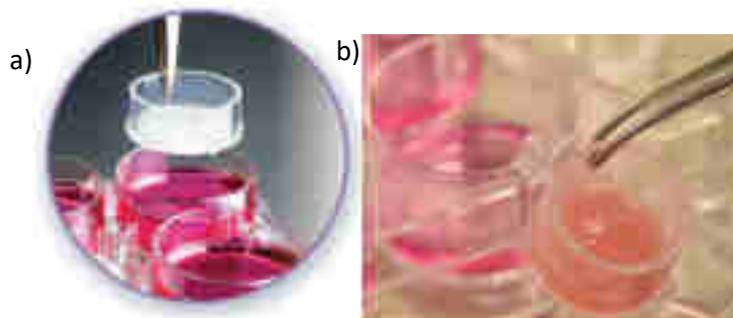
**Figure 11 : Interaction entre les micro-organismes du microbiote cutané et l'hôte.** La sécrétion d'AHR assure la barrière physique de la peau (rouge), les lipases de *C. acnes* assurent la barrière chimique (vert) ou utilisent le SI inné (bleu) grâce au SCFA ou SI adaptatif (jaune) via les lymphocytes T [9].

## VI. Méthodes d'identification du microbiote cutané

Grâce au développement de nombreuses méthodes d'identification, plusieurs alternatives s'offrent à la communauté scientifique pour l'étude du microbiote cutané. Il est possible de

connaître le patrimoine génétique des MO du microbiote cutané par l'utilisation des méthodes de **séquençage** dites de nouvelle génération comme avec par exemple le pyroséquençage ROCHE 454 ou la technique Illumina [13].

De plus, la culture de MO spécifiques au microbiote cutané est possible via l'utilisation de modèles *in vitro*. C'est le cas de modèles de peau plus ou moins complexes et permettant de se rapprocher au mieux des conditions de la peau humaine [14]. Ces modèles de peau se présentent sous la forme de disque prêt à l'emploi et qui pourra être inséré dans un puits d'une plaque de culture. C'est le cas par exemple d'Epiderm® (Figure 12a), commercialisé par l'entreprise MatTek (États Unis) ou le FT INSERT® Phenion (Figure 12b), qui permet de tester les nouvelles formules cosmétiques et de réaliser des tests de toxicologie [14]. Néanmoins, la plupart des modèles ne peuvent pas être utilisés sur des études à long terme [14]. Cela s'explique par le fait que l'obtention des modèles de peaux se font par ensemencement des kératinocytes sur un compartiment dermique composé de fibroblastes intégrés dans une matrice. Or, les fibroblastes possèdent une activité contractile qui provoquent à terme des contractions du modèle de peau et donc son inutilisation.



**Figure 12 :** a) *Modèle de peau 2D Epiderm*, b) *modèle de peau 3D Phenion*. Le modèle de peau 2D correspond au disque opaque que l'on peut voir dans le récipient transparent et qui sera déposé dans le puits contenant le milieu de culture coloré tandis que le modèle de peau 3D est visible au fond du récipient en avant plan [14].

Enfin, il est également possible de faire appel aux animaux (méthode *in vivo*) comme la souris, qui est génétiquement proche de l'Homme et facilement modifiable génétiquement afin de mimer au mieux le microbiote cutané humain. Néanmoins, bien que possible, l'utilisation des modèles animaux reste limitée, notamment avec la question d'éthique (règle des 3R) [14].

Pour finir, il est pertinent de rappeler que le microbiote cutané est extrêmement variable entre chaque individu. Il est donc très difficile de reproduire à l'identique le microbiote cutané mais uniquement possible de s'en rapprocher un maximum [14].

# PARTIE 2 : LA DERMATITE ATOPIQUE

## I. La dermatite atopique

### a. Définition et Histoire de la dermatite atopique

La **dermatite atopique (DA)** est une maladie inflammatoire chronique de la peau due à une anomalie dans la réponse immunitaire et à une altération de la barrière cutanée. Elle concerne essentiellement les nourrissons et les enfants, avec une première apparition des signes cliniques aux alentours des 3 mois de vie. Elle disparaît en général avant l'adolescence, mais peut persister à l'âge adulte. Il s'agit d'une pathologie non contagieuse, responsable de démangeaisons et de lésions cutanées évoluant par poussées [16] [17].

Des cas de DA ont déjà été évoqués dans l'Antiquité. Suétone (70 – 122) rapporte que l'empereur Auguste souffrait d'une maladie de peau très prurigineuse, tout comme d'autres membres de sa famille [17]. De même, de nombreux nourrissons présentaient des atteintes suintantes et prurigineuses au niveau du visage. A l'époque, et jusqu'au 19<sup>ème</sup> siècle, les pathologies de peau étaient perçues comme signe d'évacuation des humeurs nocives et il n'était donc pas conseillé de les soigner [17].

Durant le 19<sup>ème</sup> siècle, les scientifiques commencent à se pencher sur les pathologies cutanées. Parmi eux, Thomas Bateman, médecin anglais, décrit pour la première fois les termes d'eczéma de l'enfant, de la tête et du visage dans le cadre de ses travaux sur la classification des différentes pathologies cutanées.

Il faut attendre 1933 pour que la notion de dermatite atopique apparaisse. En effet, le croisement entre les connaissances des dermatoses chroniques et de l'immuno-allergologie ont permis de définir le terme d'atopie : prédisposition familiale héréditaire à certaines maladies dont l'asthme, les rhino-conjonctivites et intolérances digestives. À la suite d'études menées par Wise et Sulzberger sur des enfants atteints de dermatoses et répondant positivement aux tests d'atopie, la dénomination de dermatite atopique est posée [16] [17].

## b. Épidémiologie

### i. Prévalence internationale

A l'heure actuelle, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime que 230 millions de personnes sont touchées par cette pathologie. Sa prévalence reste encore floue, mais de nombreuses études se sont penchées sur l'obtention de données précises afin d'estimer au mieux la prévalence de la dermatite atopique.

A la suite de l'ensemble des études menées, celle de l'ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) est considérée comme une référence [18].

L'ISAAC a été créé dans le cadre d'un programme de recherches épidémiologiques internationales mené en 1991 et est encore aujourd'hui le plus grand travail collaboratif réalisé dans le domaine de la recherche épidémiologique. Son but est de définir la prévalence de pathologies telles que l'asthme, rhinite et eczéma ainsi que d'expliquer les causes liées à l'apparition de ces pathologies au sein des pays industrialisés. Ce sont plus de 2 millions d'enfants, classé par tranche d'âge et 100 pays à travers le monde, dont la France, qui ont participé à cette étude.

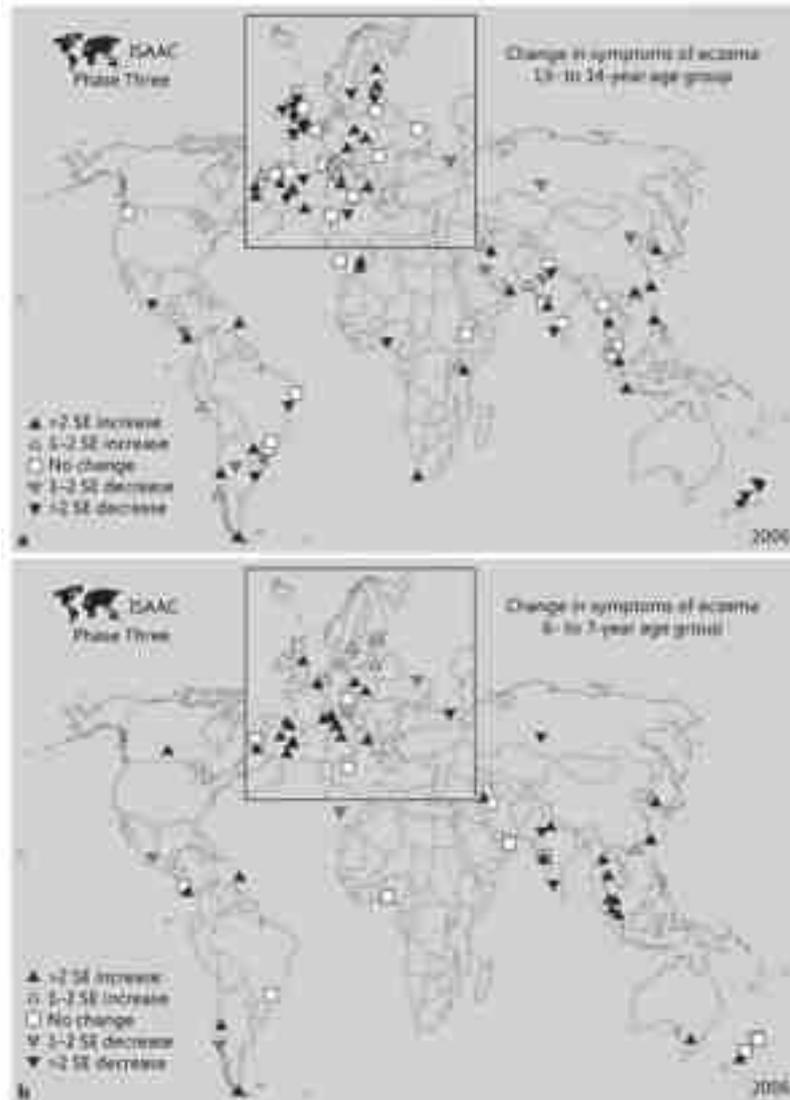
L'étude ISAAC a été décomposée en 3 phases distinctes :

- la phase I a eu pour but de déterminer la prévalence de l'asthme, de la rhinite allergique et de l'eczéma dans des échantillons représentatifs d'enfants appartenant à deux tranches d'âge : 13-14 ans et 6-7 ans,
- la phase II a eu pour objectif de préciser les facteurs de risque des maladies allergiques et les modalités de leur prise en charge,
- la phase III a permis d'étudier l'évolution de la prévalence des allergies par rapport à la phase I,

Les résultats de cette étude ont permis de montrer que la prévalence de la dermatite atopique est extrêmement variable en fonction des pays et peut atteindre des valeurs de plus de 20%. Pour la tranche d'âge des 6 – 7 ans, la prévalence évolue entre 0,9% en Inde à 22,5% en Équateur tandis qu'elle évolue entre 0,2% en Chine à 24,6% en Colombie pour la catégorie des 13 – 14 ans.

De plus, la comparaison des résultats obtenus lors de la phase I et de la phase III ont permis de mettre en évidence l'évolution de la prévalence de la pathologie au cours des 5 à 10 dernières années (Figure 13).

Ainsi, il a été montré que la prévalence de la dermatite atopique semble avoir atteint un plateau au niveau des pays ayant la prévalence la plus forte, par exemple en Angleterre. En revanche la prévalence continue d'augmenter pour les pays en voie de développement comme les pays d'Amérique Latine ou en Asie de l'Est [18].



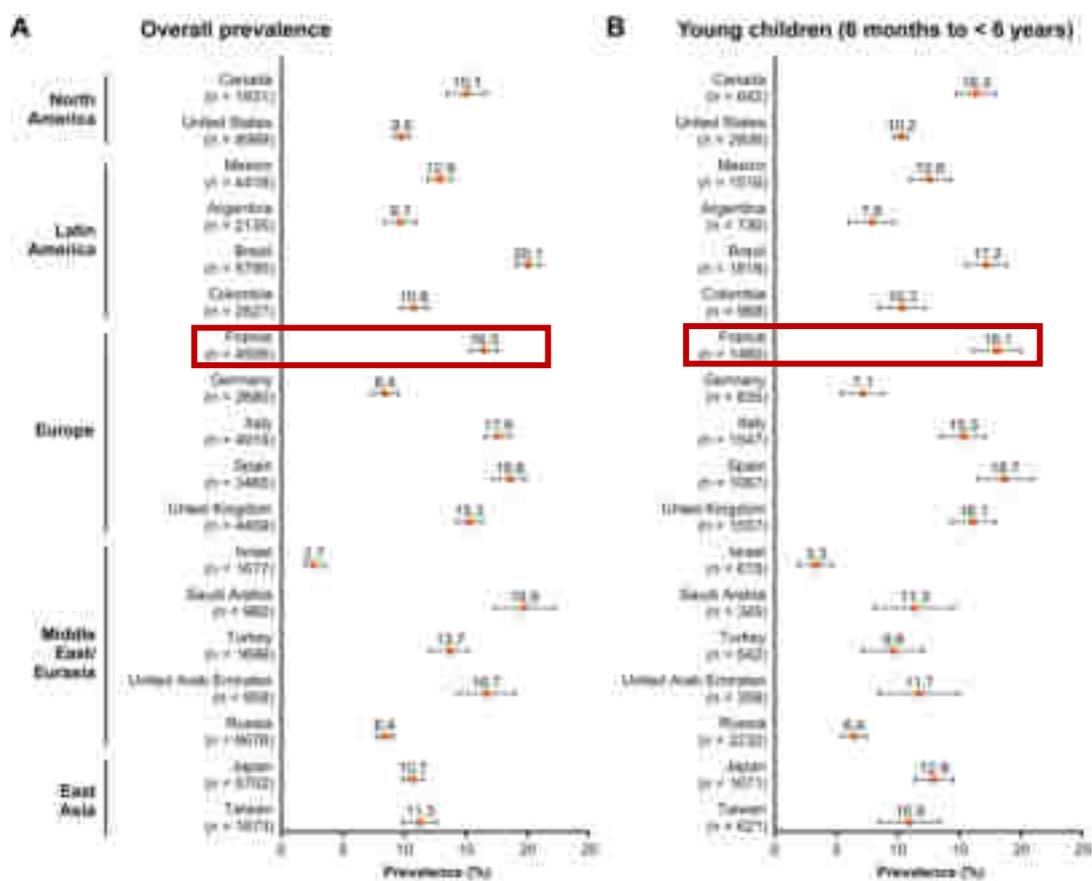
**Figure 13 : Prévalence internationale de la dermatite atopique chez a) les 13-14 ans b) 6-7 ans. La prévalence de la DA atteint un plateau au niveau des pays industrialisés (carré blanc) et augmente dans les pays en voie de développement (triangle vers le haut) [18].**

## ii. Prévalence française

Une étude plus récente, nommé EPI-CARE, a été menée entre 2018 et 2019 sur 18 pays à travers le monde, dont la France. L'objectif de cette méthode est d'estimer la prévalence de la DA tout en restant représentatif de la population du pays.

Pour la France, ce sont 4506 enfants qui ont été impliqués et séparés en trois catégories d'âge : 6 mois à 6 ans, 6 à 12 ans, 12 ans à 18 ans (Figure 14) [19].

La prévalence française, toutes catégories confondues, est de 16,5% ce qui est la troisième prévalence au niveau des pays européens (derrière l'Italie avec 17,6% et l'Espagne avec 18,4%). La catégorie pour laquelle la prévalence est la plus importante correspondant aux enfants âgés entre 6 mois et 6 ans avec une prévalence de 18,1%. Par la suite, la prévalence tend à diminuer avec un pourcentage de 17,1% et 14,3% respectivement pour les catégories enfants et adolescents. Ces résultats peuvent s'expliquer par les diagnostics de plus en plus précoces, et donc une découverte plus précoce de la pathologie. Enfin, l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre les filles et les garçons [19].



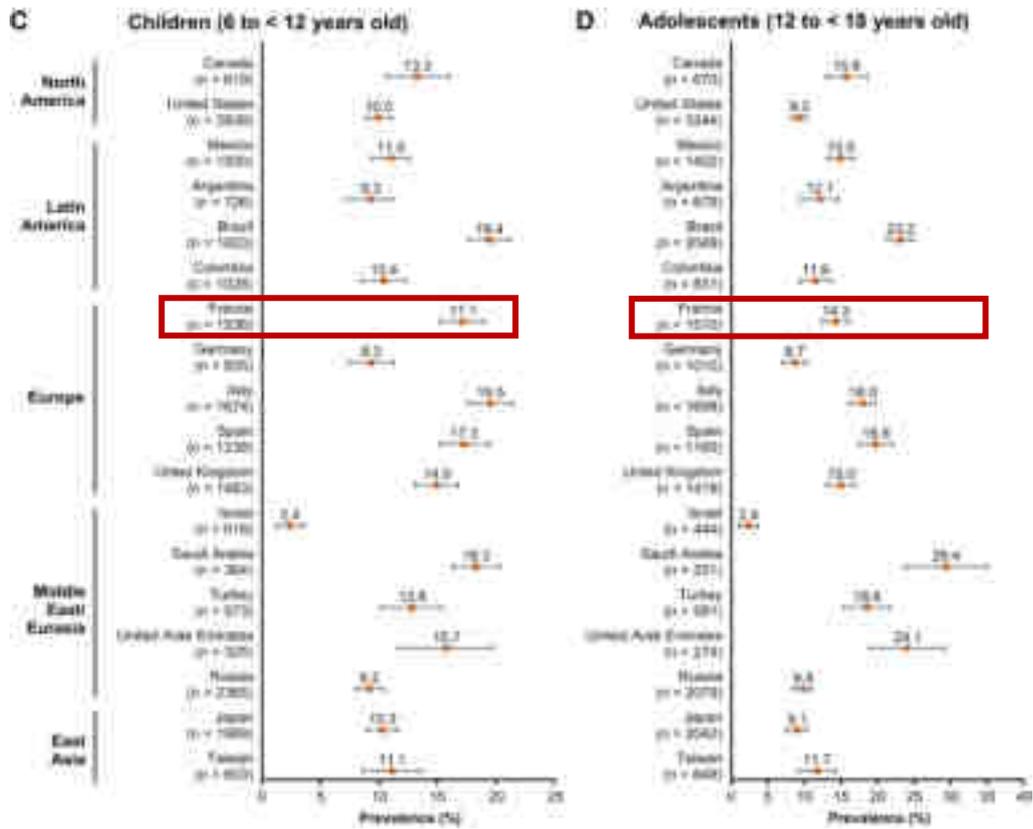


Figure 14 : Prévalence de la dermatite atopique a) générale (b) les 6 mois–6 ans (c) les 6-12 ans (d) les 12-18 ans. La prévalence française est troisième européenne avec 16,5%. La prévalence la plus importante correspond aux enfants âgés entre 6 mois et 6 ans (18,1%). La prévalence diminue avec des valeurs de 17,1% pour les 6-12 ans et 14,3% pour les 12-18 ans [19].

## II. Physiopathologie

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux et dont l'expression est médiée via le système immunitaire (SI) [16] [20]. Afin d'expliquer la physiopathologie de la DA, deux hypothèses ont longtemps été avancées : la première est appelée "inside-to-outside" et se base sur le fait que les anomalies du système immunitaire provoquent les altérations de la barrière cutanée. La seconde hypothèse est appelée "outside-to-inside" et suppose quant à elle que l'altération de la barrière cutanée est à l'origine de l'activation du système immunitaire. Actuellement, c'est cette dernière qui est majoritairement reconnue, notamment à travers les travaux d'Elias *et al.*, qui exposent le fait que les anomalies de la barrière cutanée seraient plutôt le "moteur" de l'activité de la maladie [20].

### a. Altération de la barrière cutanée et mutations génétiques

La filaggrine (FLG) est une protéine présente au niveau des cellules de la peau, plus précisément dans les kératinocytes et les cornéocytes. Elle joue un rôle essentiel dans la formation de la barrière cutanée et dans la préservation de l'hydratation de la peau [21].

Dans un premier temps, la filaggrine est présente sous forme de son précurseur, la pro filaggrine (pro – FLG), dans les kératinocytes. Lorsque ces derniers mûrissent, ils synthétisent la filaggrine sous sa forme active. Des liaisons covalentes entre la filaggrine et les filaments de kératine se forment et permettent de renforcer la barrière cutanée au niveau de la couche cornée de la peau. Ensuite, la filaggrine est dégradée en acides aminés naturels appelés facteurs naturels d'hydratation (NMF). Ces derniers aident à maintenir l'hydratation de la peau en piégeant l'eau dans les couches supérieures de l'épiderme. Cela contribue à la souplesse et à la santé générale de la peau [21].

Le lien entre mutation de la filaggrine et la DA a été mis pour la première fois en évidence par Palmer et al. Cette mutation a lieu sur le chromosome 1 au niveau de la zone 1q21. Ce même chromosome regroupe le plus grand locus de gène codant le complexe de différenciation épidermique. Les mutations mises en évidence sont dites des mutations nulles, c'est-à-dire que l'apparition de ce type de mutation provoque la fin de la synthèse de la filaggrine. La conséquence sera la présence d'une protéine tronquée ou bien l'absence de filaggrine. Ces mutations sont homozygotes et l'on distingue plus particulièrement six mutations différentes : R501X, 2282del4, R2447X, S3247X, 3702delG, 3673delC [21].

La filaggrine n'étant plus présente, les métabolites à savoir les NMF ne pourront pas exercer leur rôle de d'hydratation. Cela entraîne une sécheresse de la peau, dite xérose cutanée. Des fissures/crevasses pourront alors apparaître, constituant une porte d'entrée aux diverses pathogènes et une origine d'inflammation. L'absence d'NMF entraîne aussi une augmentation du pH cutané vers un pH dit basique (valeur supérieure à 7). Un changement de pH cutané entraîne un changement du microbiote cutané avec la colonisation de MO pathogènes. De même, certaines enzymes, comme les sérines protéases, seront présentes en plus grande quantité ce qui va entraîner un clivage des composants de la peau et donc une rupture de l'homéostasie [21].

A l'heure actuelle, une seconde piste concernant une mutation génétique est à l'étude se déroulant sur le gène SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal type 5) [22] [23]. Une mutation de ce gène a été mise en évidence dans le syndrome de Netherton. Compte tenu de la ressemblance du tableau clinique d'un point de vue cutané, les études sont en cours afin connaître une potentielle implication de la mutation SPKIN5 comme facteur de risque de développer une dermatite atopique [22] [23].

#### b. Dysfonctionnement du système immunitaire

Un dérèglement du système immunitaire est retrouvé chez les patients touchés par la dermatite atopique. En effet, à cause de l'altération de la barrière cutanée, les allergènes seront facilement en contact avec les éléments du système immunitaire entraînant une stimulation plus importante de ce dernier. De plus, des altérations génétiques entraînant une stimulation des réponses immunitaires ont également été observées chez les patients atteints de DA. Trois phases distinctes permettent d'expliquer l'impact sur le SI et son rôle dans la DA

##### i. Stimulation du système immunitaire et mutations génétiques

Des mutations au niveau des gènes codant pour les cellules du SI sont également évoquées et cela se rapproche de la théorie "inside-to-outside". Des gènes liés au système immunitaire ont été associés à la DA notamment ceux codés sur les chromosomes 5q31 à 5q33. Ces gènes codent pour des cytokines qui régulent la synthèse des immunoglobulines E (IgE) : interleukine-4 (IL-4), interleukine-5 (IL-5), interleukine-12 (IL-12), interleukine-13 (IL-13). Ces cytokines proviennent des lymphocytes Th1 et Th2. Les cytokines Th1 (IL-12 et interféron) suppriment la production d'IgE et sont anti-inflammatoires, et les cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) augmentent la production d'IgE et sont à l'inverse pro-inflammatoires [20].

Chez les patients atteints de la DA, la balance entre Th1 et Th2 est déséquilibrée avec une forte prédominance des cellules Th2 lors des phases aiguës et en Th1 lors des phases de rémissions/chroniques. Ce déséquilibre entre les réponses immunitaires Th1 et Th2 peut s'expliquer de deux manières. La première est due à un polymorphisme du gène codant pour l'IL-18, qui contribue au passage d'une "régulation croisée" entre Th1 et Th2 à une réponse médiée par Th1, et donc à la régulation de l'inflammation. D'autre part, le polymorphisme des gènes codant pour les récepteurs de l'immunité innée, et des mutations de gain de fonction dans la sous-unité  $\alpha$  du récepteur IL-4, entraînant une réaction inflammatoire et une augmentation des taux d'IgE [16].

## ii. Schéma physiopathologique

### *A. Phase de sensibilisation*

La sensibilisation est la première phase et ne survient que chez les patients prédisposés génétiquement. Elle peut se faire à partir de la pénétration cutanée d'antigènes (Ag) mais aussi par voie digestive ou respiratoire. Chez un patient atteint de DA, la barrière cutanée est déjà affaiblie facilitant la pénétration d'antigènes à travers la peau. Les allergènes sont alors capables de traverser les barrières cutanées pour être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes que sont les cellules de Langerhans de l'épiderme et les cellules dendritiques dermiques. L'allergène va être internalisé par ces types de cellules immunitaires ce qui engendra la production de cytokines pro-inflammatoires de type Th2 induisant une réaction inflammatoire au niveau local et enverront l'information aux lymphocytes B fabriquant les IgE et LT mémoires de sorte à garder en mémoire le type d'allergène pris en charge [16].

### *B. Phase d'expression*

La phase d'expression survient lors des contacts ultérieurs avec l'allergène. Cela va entraîner une réponse inflammatoire plus rapide et va induire les lésions cutanées. Comme pour la phase de sensibilisation, l'allergène pénètre les couches superficielles de l'épiderme et va être pris en charge par les cellules de Langerhans de l'épiderme et les cellules dendritiques dermiques ayant des IgE fixées à leurs récepteurs de surface suite à la phase de sensibilisation. L'activation des cellules de Langerhans entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et TNF $\alpha$ . De plus, grâce aux chémokines, les cellules Th2 vont être guidées sur le lieu de l'inflammation et vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires comme IL-4, IL-5, IL-13 et TNF $\alpha$ . Ces dernières vont entraîner la production d'IgE et donc une augmentation du nombre d'éosinophiles, éléments caractéristiques de la réponse allergique [16].

### C. Phase de régulation

La DA fait apparaître des périodes de rémissions entraînant des mécanismes de régulation de l'inflammation. A l'heure actuelle, deux hypothèses sont posées afin d'expliquer cette baisse inflammatoire.

La première hypothèse serait un déséquilibre en faveur des lymphocytes Th1 lors des phases de repos. Les lymphocytes Th1 produisent de l' $\text{IFN}\gamma$ , molécules inhibitrices des lymphocytes effecteurs de types 2 (Th2). En effet, des études menées sur la production de cytokines au cours de la réaction d'eczéma, montrent que dans les 24 heures suivant le contact avec l'allergène, les LT sont de types Th2, mais que 48 heures après les LT sont plutôt de type Th1 et produisent des cytokines régulatrices ( $\text{IFN}\gamma$ , IL-2) [16].

La deuxième hypothèse suggère que la régulation vient d'une sous-population de LT à activité régulatrice ou suppressive. Ce sont par exemple les LT  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$  et le LTh1 régulateur. Ils agissent par contact direct avec les cellules effectrices ou par production de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 et  $\text{TGF}\beta$ . Dans la dermatite atopique, le nombre de LT régulateurs circulants ne paraît pas diminué. En revanche, au niveau des lésions, il existe un déficit en LT  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$  qui expliquerait la pérennité des lésions. Suivant les cytokines qui prédominent dans le milieu, les  $\text{CD4}^+$  peuvent se différencier soit en cellules Th1, soit en cellules Th2 [16].

#### c. Impact de l'environnement

L'exposition à divers facteurs environnementaux jouent également un rôle majeur dans le développement de la dermatite atopique. Néanmoins, la dermatite ne se résume pas seulement à ces expositions et prend en compte les habitudes et modes de vie des populations [24].

##### i. Hypothèse hygiéniste et mode de vie

L'hypothèse hygiéniste est une théorie développée par l'épidémiologiste David Strachan dans les années 80, mais son origine remonte aux siècles précédents. Cette théorie repose sur le fait que la réduction de l'exposition en bas âge aux infections et aux composants microbiens entraînerait une diminution de la maturité du système immunitaire et donc une augmentation de maladies allergiques, auto-immunes ou anti-inflammatoires [25].

L'exposition précoce aux micro-organismes et les modes de vie semblent avoir un effet protecteur face au développement de la dermatite atopique expliquant pourquoi les personnes qui évoluent en milieu rural sont moins touchées par la dermatite atopique.

En revanche, les personnes vivant en zone urbaine sont beaucoup plus exposées aux polluants (dioxyde d'azote NO<sub>2</sub> ou le monoxyde de carbone CO), stress et sont sujets à l'utilisation de produits irritants pour l'organisme [24].

La peau est en contact direct avec l'environnement extérieur et donc avec ces polluants et produits irritants. Ces composants volatils interagissent aisément avec la couche supérieure de la peau et sont ainsi responsables de réactions inflammatoires.

Néanmoins, l'effet protecteur lié à l'hypothèse hygiéniste ne semble pas être acquis tout au long de la vie du patient mais semble disparaître dans les 10 ans sans exposition [24].

#### ii. Climat

Certaines régions du monde étant plus touchées par la dermatite atopique que d'autres, la question du rôle joué par le climat s'est posée. Parmi les composants du climat, l'exposition aux UV a un effet protecteur vis-à-vis de la dermatite atopique.

Dans le cas de la dermatite atopique, les UV vont permettre de faciliter la conversion de l'acide transurocanic, un déchet de la filaggrine, en un isoforme de l'acide cis-urocanic possédant des propriétés immunosuppressives. Enfin, les UV-A tout comme les UV-B ont la propriété de supprimer la production de superantigènes de *Staphylococcus aureus* [24].

#### iii. Les habitudes de vie

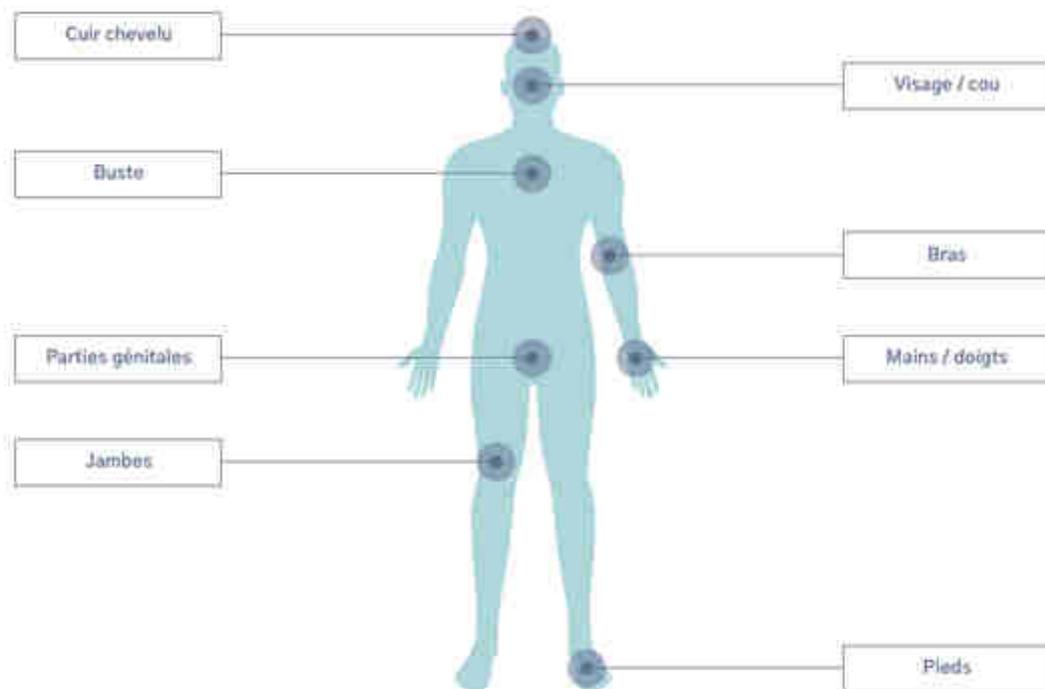
Le régime alimentaire est également en lien avec l'apparition de la dermatite atopique. Cela commence dès le plus jeune âge avec l'allaitement et la diversité alimentaire. Le lait maternel est riche en anticorps, vitamines, sels minéraux, oligo-éléments, sucres, graisses, protéines ce qui va permettre au nourrisson d'obtenir une bonne maturation de l'organisme, une excellente croissance et une meilleure protection contre les infections et les allergies. Une étude américaine indique qu'un allaitement exclusif pendant les trois premiers mois de la vie présenterait un risque beaucoup plus faible de développer une dermatite atopique vers l'âge de 6 ans [24]. Lors de la diversification alimentaire, la consommation de poisson protège face au développement de la dermatite atopique grâce notamment aux propriétés anti-inflammatoires et l'apport en oméga 3 [24].

Un régime alimentaire sain et varié entraîne un effet protecteur contrairement à un régime alimentaire plus riche. Chez la population adolescente, la consommation de beurre, margarine et pâtes est corrélée à la dermatite atopique tandis que chez les enfants, une consommation régulière de fast food est liée au degré de sévérité de la dermatite [24].

Inversement, l'effet néfaste du tabac n'est aujourd'hui plus à prouver puisqu'il est responsable d'affection de la peau en étant, comme les polluants de l'air, à l'origine de stress oxydatif et en dégradant la barrière cutanée. Les effets néfastes du tabac étant en lien avec la peau, le tabagisme passif joue également le rôle de facteur de risque [24] [26] [27].

### III. Aspect clinique

La dermatite atopique peut toucher toutes les parties du corps. Néanmoins, en fonction de l'âge du patient, les lésions cutanées pourront être retrouvées plus fréquemment au niveau de certaines parties du corps (Figure 15) [28] [29].



**Figure 15 : Régions du corps pouvant être impactées par la dermatite atopique. En fonction de l'âge du patient différentes zones pourront être impactées [28].**

#### a. Chez le nourrisson (< 2 ans)

La dermatite atopique apparaît vers l'âge de 3 mois et évolue par poussées suivies de moments d'accalmie. Les zones touchées sont essentiellement les zones dites charnues comme les joues mais les lésions cutanées touchent également le ventre, les bras et les jambes du bébé (Figure 16).

Les manifestations cutanées sont les suivantes : peau sèche voire très sèche, épaissement de la peau et marques de grattage lors des périodes d'accalmie ainsi que plaques rouges, démangeaisons, suintements lors des poussées.

La qualité de vie de bébé sera également impactée lors des périodes de poussées. Les démangeaisons sont responsables de troubles du sommeil et sont aggravées par la chaleur, la transpiration, le froid, le temps sec, ainsi que par le contact de vêtements en laine ou en fibre synthétique [29].



**Figure 16 : Aspect clinique des atteintes cutanées chez le nourrisson.** Les zones concernées sont majoritairement les joues et les plis (poignet, doigts, coude) [29].

#### b. Chez l'enfant

Chez l'enfant, la localisation des atteintes cutanées se situent au niveau des plis, par exemple pli du coude ou du cou mais se trouvent également au niveau des articulations notamment celles du poignet et des chevilles. En revanche, les joues et le visage ne sont généralement pas touchés. Les lésions prennent un aspect épais et blanchâtre et elles sont sources de fortes démangeaisons. De plus, la peau est très sèche, notamment au niveau des mains où elle peut être crevassée [29].

### c. Chez l'adolescent et l'adulte

Bien que la dermatite atopique ait tendance à disparaître lors de l'enfance, il est tout à fait possible de retrouver les symptômes de la pathologie lors de l'adolescence ou lors de l'âge adulte. Ces symptômes peuvent survenir à la suite d'un événement stressant par exemple. Les zones touchées par la dermatite atopique sont les mêmes chez l'adolescent que chez l'adulte.

Les mains, le visage, notamment les paupières, sont très souvent atteints mais les lésions peuvent aussi concerner les plis, le dos et/ou les membres. Les lésions cutanées correspondent à des plaques. Ces plaques sont généralement chroniques, rouges, épaisses, lichénifiées. Lors des poussées, les lésions cutanées deviennent vésiculeuses ou suintantes (Figure 17). Les démangeaisons sont toujours intenses et ont un impact sur la vie quotidienne, le moral, le sommeil et les activités [29].



*Figure 17 : Aspect clinique des atteintes cutanées chez l'adolescent/adulte. Les zones concernées sont majoritairement le visage, le dos et les membres [29].*

## IV. Diagnostic de la dermatite atopique

### a. Diagnostic

La dermatite atopique étant une pathologie cutanée, le diagnostic se fait particulièrement par l'observation clinique des lésions cutanées. La taille, couleur et localisation de chaque lésion sont évaluées. L'anamnèse du patient est aussi importante dans la pose du diagnostic. Cela

permet de connaître les informations telles que des antécédents familiaux d'atopie ou les signes cliniques associés aux lésions cutanées (démangeaisons, moments de la journée où surviennent ces lésions, impact de la qualité de vie) [30].

Afin de poser le diagnostic de la dermatite atopique de façon standardisée, des critères servant de base ont vu le jour. Dans un premier temps sont apparus les critères de Hanifin and Rajka puis par la suite ceux de United Kingdom Working Party [16].

A ce jour, les critères les plus utilisés sont ceux de l'United Kingdom Working Party qui sont adaptés des critères d'HANIFIN et de RAJKA. Ces critères sont validés chez l'enfant dès l'âge de 1 an avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 96% par rapport au diagnostic porté par un dermatologue.

#### i. Hanifin et Rajka

Les critères d'HANIFIN et RAJKA ont été créés en 1980 et sont largement utilisés à travers le monde. Le diagnostic de DA est posé à partir du moment où le patient présente trois des quatre critères majeurs et trois des 23 critères mineurs (Figure 18).

Néanmoins, des limites sont rapidement mises en évidence quant à l'utilisation de cette grille. Certains critères mineurs sont aujourd'hui considérés comme non spécifiques à la dermatite atopique ou bien sont considérés comme rares [16].

### Critères de Hanifin et Rajka

Trois critères majeurs et trois critères mineurs au moins sont nécessaires au diagnostic de dermatite atopique

#### CRITÈRES MAJEURS

- prurit
- morphologie et distribution typiques
  - o lésification des plis de flexion ou aspect lésion chez l'adulte
  - o atteinte au visage et des faces d'exposition chez les enfants et les nourrissons
- dermatite chronique ou récidivante
- histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

#### CRITÈRES MINEURS

- asthme
- ichtyose/rythme kératiné perturbé/keratose biliaire
- réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type I)
- élévation des IgE sériques
- début à un âge précoce
- tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylococcus aureus ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
- eczéma des mammelons
- chéilites
- conjonctivite récidivante
- répl. sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- kératocônes
- cataracte sous-capsulaire antérieure
- pigmentation sous-orbitaire
- pâleur faciale/érythème facial
- pityriasis alba
- plaie à la partie antérieure du cou
- prurit à la transpiration
- intolérance à la laine et aux solvants liposolubles
- aggravation péri-uriculaire
- intolérance alimentaire
- évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
- dermatographie blanc

**Figure 18 : Critères de l'United Kingdom Working Party.** Ils comprennent un critère obligatoire et des complémentaires. Le diagnostic de DA est posé à partir du moment où le patient présente un prurit et 3 critères complémentaires [16].

### ii. United Kingdom (UK) Working Party

Les critères issus de l'United Kingdom Working Party ont vu le jour au milieu des années 90 et sont actuellement utilisés pour diagnostiquer une dermatite atopique (Figure 19). En comparaison avec les critères d'Hanifin et Rajka, les critères ont été revus, simplifiés et validés par un groupe de travail nommé « UK Working party » donnant le nom à ces nouveaux critères. Le diagnostic de dermatite atopique est ici posé à partir du moment où le patient présente obligatoirement un prurit associé à minimum trois des cinq autres critères définis [16].

### Critère obligatoire

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

---

### Associé à trois ou plus des critères suivants

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

*Figure 19 : Critères de l'United Kingdom Working Party. Ils comprennent un critère obligatoire et des complémentaires. Le diagnostic de DA est posé à partir du moment où le patient présente un prurit et 3 critères complémentaires [16].*

## b. Diagnostic différentiel

Grâce à l'utilisation de tous ces critères, le diagnostic de la dermatite atopique est souvent simple. Or, dans certains cas, des diagnostics différentiels peuvent survenir, que ce soit chez le nourrisson ou chez les patients adultes [31] :

- **Une éruption eczématiforme** peut être secondaire à la prise d'inhibiteurs calciques
- **Le syndrome de Sézary** peut se présenter initialement sous la forme d'une éruption eczématiforme profuse
- **L'eczéma craquelé généralisé** peut s'associer à une prise médicamenteuse ou une pathologie sous-jacente
- **La gale**
- **Le psoriasis et le syndrome de Netherton**

Dans la dermatite atopique, trois formes évolutives sont décrites : la forme récidivante, la forme chronique persistante et la forme tardive. Cette dernière est moins connue et elle apparaît à l'âge adulte et, dans 10 % des cas, il n'existe pas d'atteinte des plis mais l'atteinte du cuir chevelu semblerait plus fréquente

### c. Estimation de la gravité

Une fois le diagnostic posé il est important de déterminer la sévérité de l'atteinte. La connaissance de la sévérité de la maladie permet d'adapter la prise en charge du patient vis-à-vis de sa pathologie en lui proposant un traitement et des soins adaptés. Cela permet donc d'agir à la fois sur les atteintes physiques mais également d'améliorer la qualité de vie du patient.

Dans le cas de la dermatite atopique, on distingue trois stades de sévérité : légère, modérée et sévère. Ces stades sont définis en fonction de l'intensité et l'étendue des lésions, l'intensité des démangeaisons ainsi que l'impact sur la qualité de vie. Plusieurs outils sont mis à disposition afin de déterminer le stade de sévérité. A l'heure actuelle on en compte une vingtaine. Le principe reste le même peu importe l'outil de diagnostic utilisé : la comparaison entre les atteintes et l'impact de la qualité de vie du patient et une liste de critères définie.

Il n'existe pas de consensus sur l'utilisation d'un test en particulier, néanmoins les plus utilisés sont le SCORAD, l'EASI et le DLQI [32] [33].

#### i. SCORAD / PO SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis (Patient Oriented SCORAD)

Le SCORAD a été développé par l'*European Task Force on Atopic Dermatitis* dans les années 90. Il est l'outil le plus utilisé à l'heure actuelle.

Le diagnostic se repose sur la clinique du patient et est réalisé par un professionnel de santé. Seront observées l'intensité et l'étendue des lésions.

Le PO SCORAD correspond à un SCORAD mais dans lequel le patient peut réaliser lui-même l'examen. Cela permet d'inclure davantage le patient dans sa prise en charge. De plus, la dermatite étant une pathologie agissant par poussées, les observations du patient lors de ces dernières permettent d'assurer un meilleur suivi.

Le SCORAD présente comme avantage de réaliser un examen complet systématique et de comparer les scores obtenus avec les scores précédents afin d'adapter la décision thérapeutique.

Lors de la réalisation du test on prendra en compte :

- **La surface corporelle touchée par la dermatite atopique :** Un dessin d'un corps humain délimité par 6 parties distinctes est représenté. Sera alors inscrit sur quelles parties du corps des lésions sont observées. A ces parties s'ajoute un pourcentage de surface qui leur sont propres.
  - Tête et cou : 9%
  - Membres supérieurs : 9% chacun

- Membres inférieurs : 18% chacun
- Tronc antérieur : 18%
- Dos : 18%
- Organes génitaux : 1%

Après analyse des parties du corps touchées avec ou non une étendue, le pourcentage de corps atteint est déterminé et est noté **A**.

- **La sévérité des 6 signes cliniques suivants**

- Érythème
- Induration/papule
- Suintement/formation de croûtes
- Excoriation
- Lichénification
- Sécheresse

Pour ces signes cliniques, l'intensité sera évaluée sur une échelle de 0 (absence de signe) à 3 (forte). Une fois un chiffre attribué pour chacun des signes on obtient un score (sur 18) que l'on appellera **B**.

- **Le prurit et les troubles du sommeil rapportés par le patient**

Comme précédemment, il est question de quantifier, pour le prurit et les troubles du sommeil, l'impact sur la qualité de vie du patient. On cherche ici à déterminer la fréquence d'apparition et le ressenti du patient sur une échelle de 0 (absence) à 10 (élevé). La valeur obtenue sera appelée **C**.

Le score final du SCORAD est calculée selon la formule suivante :  $A/5 + 7B/2 + C$

Les valeurs obtenues peuvent varier entre 0 et 103 (état le plus sévère) et permet de classer les patients en 3 catégories (Tableau 1).

**Tableau 1 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le SCORAD.** Le score obtenu permet de classer la DA comme étant légère (score < 25), modérée (score entre 25 et 50), sévère (score > 50) [31].

DERMATITE ATOPIQUE	LÉGÈRE	MODÉRÉE	SÉVÈRE
Score SCORAD	< 25	25 - 50	> 50

## ii. EASI : Eczema Area and Severity Index

Il s'agit d'une échelle permettant de coter la surface et la sévérité (gravité) de la dermatite atopique. Le score EASI est souvent utilisé par les dermatologues américains pour les essais cliniques.

Le test combine à la fois une évaluation de la surface atteinte et de l'intensité des signes cliniques. Dans ce test on distingue 4 zones du corps humain : tête et cou, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs. Pour chacune de ces zones on définit :

- **Le score de surface** : Ce score peut varier entre 0 (pas étendu) et 6 (extrêmement étendue)
- **Le score de sévérité** : Ce score peut varier entre 0 (absence) et 3 (sévère). On établit ce score pour chacun des signes cliniques suivants :
  - Rougeur : érythème, inflammation
  - Épaisseur : induration, formation de papule, œdème
  - Grattage : excoriation
  - Lichénification : formation de sillons, prurigo

Une fois tous les scores établis, pour chaque région du corps, le score de surface et le score de sévérité sont additionnés puis multiplié avec un coefficient propre à chaque zone du corps. On obtient alors 4 scores intermédiaires qui seront additionnés afin d'établir le score final.

Les valeurs du score final peuvent varier entre 0 et 72 (état le plus sévère) et permet de classer les patients en 3 catégories (Tableau 2).

**Tableau 2 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après l'EASI.** Le score obtenu permet de classer la DA comme étant légère (score entre 1 et 7), modérée (score entre 7 et 21), sévère (score > 21) [32].

DERMATITE ATOPIQUE	LÉGÈRE	MODÉRÉE	SÉVÈRE
Score EASI	1-7	7-21	>21

## iii. DLQI : Dermatology Life Quality Index

Ce test est utilisé afin d'évaluer la qualité de vie du patient. Ce test n'est pas spécifique à la dermatite atopique mais peut être utilisé pour de nombreuses pathologies dermatologiques. Contrairement aux autres tests évoqués en amont, le DLQI se concentre sur l'impact de la dermatite atopique sur la qualité de vie du patient et non pas sur les atteintes cliniques. Il sera

évalué les répercussions de la maladie sur les activités quotidiennes, dont les activités professionnelles, sociales et intimes.

Ce test se présente sous la forme d'un questionnaire de 10 questions présentées ci-dessous :

- Votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e) ?
- Vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?
- Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?
- Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix de vos vêtements que vous portiez ?
- Votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?
- Avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?
- Votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché de travailler ou étudier ? *Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou vos études ?*
- Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre conjoint(e), vos amis ou votre famille ?
- Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
- Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?

Un score entre 0 (pas du tout ou non concerné(e)) et 3 (énormément) est à renseigner pour chacune des questions du test. Ces scores seront additionnés afin d'obtenir le score final. Le score final varie entre 0 et 30 (qualité de vie la plus altérée). Cela permet de classer le patient dans 3 catégories et offre une bonne corrélation avec la gravité de la maladie (Tableau 3).

**Tableau 3 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le DLQI.** Le score obtenu permet de classer la DA comme étant légère (score  $\leq 5$ ), modérée (score entre 6 et 10), sévère (score  $\geq 11$ ) [32].

DERMATITE ATOPIQUE	LÉGÈRE	MODÉRÉE	SÉVÈRE
Score DLQI	$\leq 5$	6-10	$\geq 11$

#### iv. NRS : Numerical Rating Scale

Le NRS est un outil validé pour quantifier le prurit rapporté par le patient. Il est facile à utiliser en pratique clinique et repose sur une évaluation simple du prurit. Le score peut aller de 0 (aucun prurit) à 10 (prurit imaginable) (Tableau 4).

**Tableau 4 : Scores et degré de sévérité de la dermatite atopique d'après le NRS.** Le score obtenu permet de classer la DA comme étant légère (score  $\leq 3$ ), modérée (score entre 4 et 6), sévère (score  $\geq 7$ ) [32].

DERMATITE ATOPIQUE	LÉGÈRE	MODÉRÉE	SÉVÈRE
NRS du prurit	$\leq 3$	4-6	$\geq 7$

#### v. ADCT: Atopic Dermatitis Control Tool

L'ACDT est le test le plus récent parmi l'ensemble des tests évoqués ci-dessus. Il permet d'évaluer le contrôle de la dermatite atopique par le patient. L'ADCT consiste en un auto-questionnaire de 6 questions et s'intéresse à la fois aux lésions cutanées mais également à l'impact sur la qualité de vie du patient.

Les questions sont présentées ci-dessous :

- Au cours de la dernière semaine, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ? Au cours de la dernière semaine, pendant combien de jours avez-vous eu des démangeaisons intenses à cause de votre eczéma ?
- Au cours de la dernière semaine, à quel point avez-vous été gêné(e) par votre eczéma ?
- Au cours de la dernière semaine, pendant combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ?
- Au cours de la dernière semaine, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ?
- Au cours de la dernière semaine, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur votre humeur ou vos émotions ?

Un score entre 0 (pas du tout ou non concerné(e)) et 4 (énormément) est à renseigner pour chacune des questions du test. Ces scores seront additionnés afin d'obtenir le score final.

Le score final varie entre 0 et 24 et permet de connaître si la dermatite atopique est bien contrôlée par le patient.

## V. Potentielles complications de la dermatite atopique

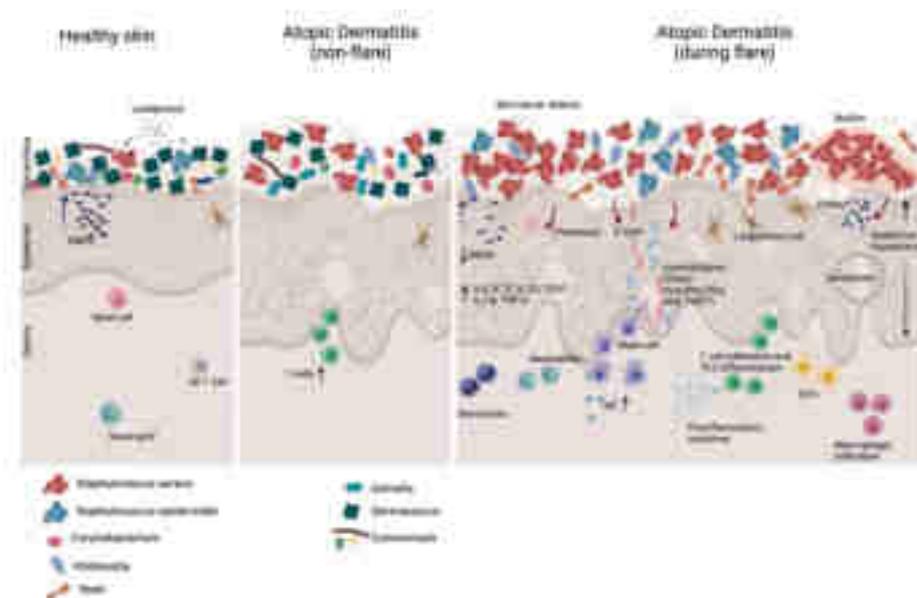
Lors de crises de dermatite atopique, les lésions cutanées entraînent une sensation désagréable qui font que les patients auront tendance à se gratter. Or, ce geste sera aura tendance à favoriser l'apparition et le développement de surinfections bactériennes et/ou virales. Les lésions

cutanées, normalement aiguës, peuvent aussi devenir chroniques provoquant un épaissement de la peau ou du prurigo [34].

## VI. Aspect du microbiote cutané chez les patients atteints de DA

La dermatite atopique est une pathologie plurifactorielle évoluant entre phases d'accalmies et de poussées. L'un des facteurs favorisant son développement et les exacerbations est la dysbiose cutanée [35].

Les études ont montré que le microbiote cutané des patients atteints de dermatite atopique est moins diversifié au niveau de chaque type de zones du corps que celui des patients sains et ce peu importe la phase pathologique. Néanmoins, cette absence de diversité est plus marquée lors des phases de poussées. On observe une diminution des genres *Cutibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Prevotella* et une forte augmentation de *Staphylococcus aureus* (Figure 20) [35].



**Figure 20 : Comparaison du microbiote cutané chez la peau saine et peau atopique).** Sur une peau saine (gauche), la diversité microbienne est élevée et comprend *Dermacoccus* et *Corynebacterium*. Sur la peau atopique sans poussée (milieu), on observe une dysbiose microbienne avec une réduction des *Dermacoccus* et une abondance accrue des espèces de *Streptococcus* et de *Gemella*. La peau atopique pendant les poussées (droite) est caractérisée par la prolifération de microbes pathogènes tels que *S. aureus* et une diversité microbienne encore plus réduite. La production de biofilms et la sécrétion de toxines par *S. aureus* favorisent sa colonisation et conduisent à la pathogenèse [35].

Le portage de *Staphylococcus aureus* représente environ 20% chez un sujet sain mais varie entre 30% et 100% dans les cas de dermatite atopique [35]. La présence de ce germe est d'autant plus marquée lors des périodes de poussées et est corrélée au degré de sévérité de la DA [35].

La présence accrue de *Staphylococcus aureus* est causée par l'augmentation du pH cutané qui d'un côté, favorise la croissance "générale" de Staphylocoque et d'un autre côté, favorise

l'expression de facteurs de virulence et gènes impliqués dans la colonisation. Parmi les facteurs de virulence, les germes présents dans la DA auront tendance à produire des biofilms et à sécréter toutes sortes de toxines comme les toxines delta, protéases, entérotoxines B [35] ...

La DA implique aussi une rupture de la barrière cutanée. Les toxines, et Staphylocoque lui-même, pourront donc aisément traverser la barrière cutanée, être pris en charge par le système immunitaire et provoquer les réactions inflammatoires.

Du côté de la flore fongique, certains changements sont également observés dans le cadre de la DA. Concernant le genre *Malassezia*, les espèces majoritaires semblent être différentes en fonction des périodes d'accalmie et de poussées. Pour les périodes d'accalmie, on retrouve majoritairement *M.globosa* et pour les périodes de poussées *M.furfur*. De plus, certaines espèces semblent être spécifiques à la dermatite atopique comme *M.sloofiae*, *M.obtusa* et *M.yamatoensis* [36].

L'augmentation de la flore fongique et de leurs effets sur la peau peuvent s'expliquer de plusieurs manières : variation (i) au niveau du pH, (ii) de la sécrétion de peptides antimicrobien et barrière cutanée altérée (iii). Ainsi, (i) l'augmentation du pH cutané va provoquer des changements. En effet, cette augmentation du pH cutané atteint favorise la sécrétion d'allergènes inflammatoires. (ii) Ensuite, chez les patients atteints de DA, la sécrétion les peptides antimicrobiens (défensine, cathélicidine) est nettement diminuée à cause de la colonisation des germes pathogènes. Cela va donc favoriser la croissance de la flore fongique. (iii) Enfin, la rupture de la barrière cutanée va permettre le passage des allergènes fongiques à travers la peau [35].

L'existence d'un potentiel lien entre sévérité de la pathologie et le genre *Malassezia* est également avancé par la communauté scientifique car les taux d'IgE spécifiques de *Malassezia* sont plus élevés chez les patients atteints de DA sévère. Néanmoins, des études sont encore en cours afin d'affirmer définitivement cela [35].

## PARTIE 3 : RELATION ENTRE DYSBIOSES ET SYSTEME IMMUNITAIRE

### I. Le système immunitaire

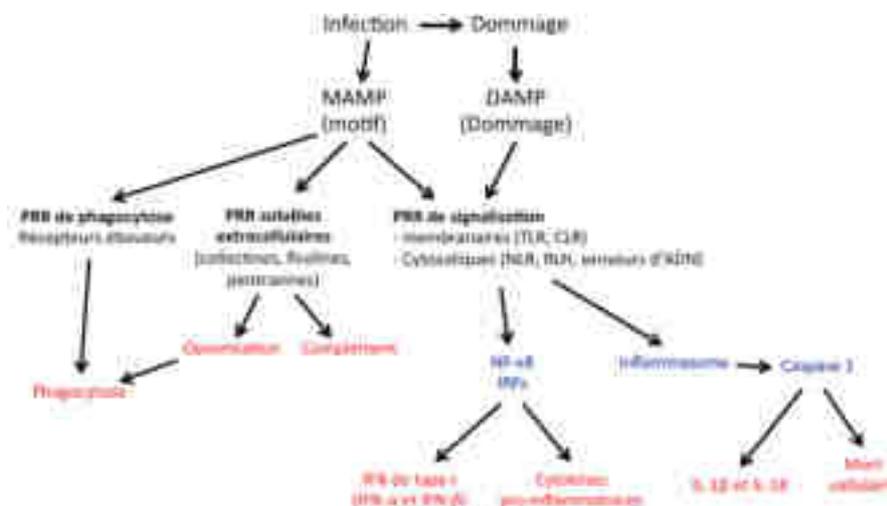
#### a. L'immunité innée

L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme et est présente chez tous les organismes pluricellulaires. Elle peut être divisée en deux parties : **Constitutive** via la barrière cutanée ou **Induite** à la suite d'un signal de danger [37].

L'immunité innée est sollicitée dans les quatre jours suivant le contact entre l'organisme et l'allergène. La réponse à cette sollicitation sera une réponse inflammatoire de la part de l'organisme. Les cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée sont les cellules immunitaires telles que les macrophages, les cellules dendritiques ou bien les cellules dites résidentes comme les cellules épithéliales, endothéliales ou fibroblastes [37].

La réponse immunitaire (Figure 21) est initiée suite à la reconnaissance d'une infection via des motifs moléculaires associés aux pathogènes (MAMPs pour Microbe Associated Molecular Pattern) et des motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPs pour Damage Associated Molecular Pattern). Par la suite, différents types de PRR (Pattern Recognition Receptors) reconnaissent ces mêmes motifs moléculaires. Certaines PRR sont plus spécifiques à la reconnaissance de micro-organismes. Par exemple, le PRR cytosolique NLR reconnaît essentiellement des composants bactériens intracellulaires tandis que les PRR membranaires CLR sont très impliqués dans la reconnaissance des champignons [37].

Enfin, en fonction du PRR, la réponse immunitaire sera différente et peut aboutir à la phagocytose de l'allergène, la production de cytokine pro-inflammatoires ou la mort cellulaire (Figure 21). Néanmoins, peu importe la voie sollicitée, la finalité sera la même à savoir la lutte de l'organisme pour la destruction de l'allergène [37].



**Figure 21 : Voies de l'immunité innée.** L'initiation des voies se fait via des infections ou des dommages. La réponse du système immunitaire sera la sollicitation des PPR (pattern recognition receptors) qui aboutira finalement à des réactions immunitaires spécifiques : phagocytose, production de cytokines pro-inflammatoire, mort cellulaire [37]....

## b. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative est la seconde ligne de protection. Elle se met en place au bout de quatre jours et intervient lorsque les allergènes ont réussi à échapper aux mécanismes de l'immunité innée [37].

Les cellules jouant un rôle dans la réponse immunitaire adaptative sont les lymphocytes. On distingue les lymphocytes B (LB) pouvant se différencier en cellules sécrétrices d'anticorps et les lymphocytes T (LT) pouvant se différencier en différents types de lymphocytes T (LT helpers, LT cytotoxiques, LT régulateurs) [37].

La réponse adaptative se déroule sous la forme de trois grandes étapes : la reconnaissance, l'activation et la phase effectrice [37].

- **Phase de reconnaissance**

La phase de reconnaissance se fait dans les tissus périphériques et nécessite un contact entre l'allergène et les lymphocytes. L'allergène entre en contact avec les cellules dendritiques qui

vont internaliser l'allergène et migrent vers les tissus périphériques secondaires (rate, ganglions lymphatiques) où se trouvent les lymphocytes.

Les lymphocytes sont également capables de reconnaître les allergènes, via les immunoglobulines pour les lymphocytes B et via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) pour les lymphocytes T [37].

- **Phase d'activation**

Une fois l'allergène reconnu par le système immunitaire et une co-stimulation entre cellules dendritiques et lymphocytes, ces derniers pourront démarrer leur processus de différenciation. Il existe plusieurs types de lymphocytes T : les lymphocytes effecteurs qui vont être sollicités et les lymphocytes mémoires qui vont garder l'information sur l'allergène et qui permettront au système immunitaire, lors d'un contact ultérieur avec le même allergène, de reconnaître et neutraliser plus rapidement l'allergène [37].

Lors de l'activation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (ceux qui nous intéressent) différents types de cytokines sont produites ce qui va permettre aux lymphocytes de se différencier en catégories distinctes : Les lymphocytes Th1 qui produisent de l'IFN $\gamma$ , les lymphocytes Th2 qui produisent surtout de l'IL-4 (mais aussi de l'IL-10), les lymphocytes T régulateurs qui sont inhibiteurs et produisent du TGF $\beta$ , les lymphocytes Th17 qui produisent de l'IL-17 et de l'IL-22 [37].

Les lymphocytes B sont les cellules productrices des immunoglobulines. Une fois activé et stimulé par un lymphocyte T auxiliaire, le lymphocyte B se différencie en plasmocyte sécréteur d'immunoglobulines. En fonction de la cytokine sécrétée par le lymphocyte T, le type d'immunoglobuline sera différent (Tableau 5) [37] :

**Tableau 5 : Association entre la cytokine sécrétée par les lymphocytes T CD4 et les immunoglobulines sécrétées par les lymphocytes B.** Les lymphocytes B ont besoin d'un lymphocytes T sécréteur de cytokines afin de produire ses immunoglobulines. Dans le cas de l'allergie, la production d'IgE est médiée par la sécrétion de cytokines IL-4 [37].

Cytokine sécrétée par le T CD4	Anticorps sécrété par le lymphocyte B
Interleukine 4	Immunoglobuline E (spécifique des allergies)
Interleukine 13	Immunoglobuline G4
Interleukine 10	Immunoglobuline G1 et G3
<u>interféron gamma</u>	Immunoglobuline G2
Interleukine 10 + TGF beta	Immunoglobuline A

- **Phase effectrice**

La phase effectrice consiste en la réponse du système immunitaire. En fonction de l'allergène, il existe différents types de réponse (Tableau 6) [37] :

**Tableau 6 : Les différents types de réponses immunitaires.** Ces réponses (humorale, inflammatoire, cytotoxique) sont sollicitées en fonction du pathogène rencontrés et font intervenir des cellules immunitaires différentes [37].

Réponse	Humorale	Cellulaire inflammatoire	Cellulaire cytotoxique
Dirigée contre	Bactéries Antigènes solubles Champignons Virus (libres)	Parasites intra-cellulaires	Virus (intra) Tumeurs Parasites Greffes
Lymphocytes répondeurs	B	T <sub>H</sub> 1	T cytotoxiques
Mécanismes effecteurs	Anticorps	Activation des macrophages	Lyse des cellules infectées

La finalité de la réponse immunitaire est la neutralisation de l'allergène. Néanmoins cela provoque également des effets sur l'organisme : rougeur, gonflement... Afin de limiter une

réponse trop conséquente de l'organisme et provoquer des réactions anaphylactiques, les lymphocytes T régulateurs vont permettre de réguler la réaction et d'assurer le retour à la normale [37].

### c. Exemples de facteurs influençant le système immunitaire

#### i. L'environnement

L'environnement joue un rôle dans la modification du système immunitaire. Dans un monde de plus en plus industrialisé, l'Homme est exposé à une multitude d'éléments tout au long de la journée comme les UV, la fumée de cigarettes, les micro-organismes, les particules fines qui peuvent impacter l'ensemble des cellules du corps humain. Face à cela, de nombreuses études s'intéressent à l'exposition à ces éléments et l'impact sur la santé.

Ainsi, il a été démontré que l'exposition aux particules fines constituant la pollution atmosphérique provoque une augmentation des IgE dès le plus jeune âge ce qui facilite le développement et les exacerbations des rhinites allergiques [38]. De plus, en adoptant un mode de vie plus sédentaire, l'Homme est de moins en moins exposé aux micro-organismes. Or, un effet protecteur face aux réactions immunitaires a été observé chez les personnes les plus exposées aux micro-organismes face aux personnes n'étant pas exposées. En effet, une exposition précoce et constante permet de stimuler le système immunitaire "à petite dose" et donc d'éviter une réponse inflammatoire excessive lors d'une exposition à un micro-organisme [38]. Cette explication rejoint ainsi la théorie de l'hygiène stipulant que l'environnement dans l'enfance conditionne la santé tout au long de la vie. Enfin, il a été démontré que l'exposition à la fumée de cigarette est responsable de réaction immunitaire via l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires [38].

#### ii. Le vieillissement

Le système immunitaire connaît également des changements en lien avec le vieillissement puisqu'il décline progressivement chez les personnes âgées. On appelle cela l'immunosénescence [39].

Chez les personnes âgées, les barrières physiques de l'organisme s'affaiblissent, laissant alors l'opportunité aux pathogènes d'entrer dans le corps. De même, le thymus, lieu où se forment les lymphocytes, subit lui aussi le processus de vieillissement. Cela aura comme conséquence la diminution de lymphocytes présents dans le corps [39].

Le système immunitaire inné est lui aussi concerné par le vieillissement et décline également puisqu'une diminution de l'ensemble des cellules (neutrophiles, macrophages...) est observée [39].

### iii. Mutations génétiques

Le système immunitaire peut également être touché par des mutations génétiques. Cela aboutit à des pathologies auto-immunes.

C'est le cas du syndrome IPEX (Syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié au chromosome X), pathologie liée au chromosome X qui entraîne des dérèglements immunitaires mais aussi un diabète, de l'eczéma et rend le patient plus sensible aux infections [40]. A l'origine de cette pathologie se trouve une mutation génétique au niveau du gène FOXP3 (Forkhead Box P3). Ce dernier code pour une protéine essentielle à la fonction des lymphocytes Treg. Dans le cas de la pathologie, les lymphocytes ne sont pas capables d'assurer leur fonction ce qui provoque un emballement du système immunitaire [40].

## II. Relation entre dysbioses et système immunitaire

### a. Définitions

#### i. Dysbioses

Le terme "dysbiose" est de plus en plus utilisé depuis une dizaine d'années et la présence d'une potentielle dysbiose est de plus en plus étudiée dans le cadre de nombreuses pathologies (dont la dermatite atopique). En fonction de l'écosystème impacté on parlera de dysbiose intestinale, cutanée...

Une dysbiose est un déséquilibre de l'écosystème des MO présents dans et sur la surface du corps humain. Le déséquilibre peut concerner à la fois le plan fonctionnel que la composition du microbiote. Une dysbiose peut aussi bien correspondre à une diminution des MO

commensaux ou bien faire référence à une colonisation par des MO pathogènes. Les causes de dysbioses sont variées et peuvent avoir comme origine une prise de médicaments, d'antibiotiques, le stress, la présence de pathogènes et/ou de toxines associées [41].

Il est également pertinent de signaler que la composition du microbiote est unique pour chaque personne et évolue au cours de sa vie. Une simple modification d'un homme à l'autre ne signifie donc pas dysbiose. Il faut prendre en compte les interactions entre les MO et l'hôte. Si des dérèglements aboutissant à des changements métaboliques ou fonctionnels ont comme origine un changement de microbiote alors c'est à ce moment-là que l'on peut parler de dysbiose [41].

## ii. Marche atopique

La dermatite atopique fait également apparaître un autre terme : **la marche atopique**.

La marche atopique correspond au développement de différentes maladies associées à l'allergie. En effet, dans certains cas, l'apparition de dermatite atopique durant l'enfance n'est que le début de la phase de l'atopie et le patient sera plus sujet à développer différents types d'allergies durant sa vie (Figure 22). Parmi les différentes allergies possibles, on peut trouver [33] [42] :

- **L'allergie alimentaire** : L'allergie alimentaire se développe assez précocement par rapport aux deux autres ci-dessous. Les allergies alimentaires concernent surtout les aliments suivants : œufs, lait, noix, poisson... Elles se manifestent par une réaction immunitaire inappropriée après ingestion d'un aliment et peut provoquer troubles digestifs, respiratoires et cutanés [42]
- **L'asthme** : L'asthme est une inflammation chronique des bronches. On estime que 4 millions de personnes sont concernées par cette maladie en France. L'asthme se manifeste par une difficulté à respirer, surtout lorsqu'un effort est demandé, et apparaît sous la forme de crises d'asthme. Ces dernières peuvent être espacées de quelques heures à quelques mois. Certains facteurs peuvent aggraver les crises d'asthme comme les acariens, moisissures, pollens, particules fines [42].

- **La rhinite allergique** : La rhinite allergique touche 25 % de la population française et se manifeste par des symptômes comme des larmoiements, un écoulement et démangeaison nasale, des éternuements. La rhinite allergique se déclenche suite à l'exposition du sujet à l'allergène [42].

De plus, le développement de ces allergies semble être positivement corrélé avec la sévérité de la dermatite atopique dans l'enfance [42] et est favorisé par l'aggravation (exacerbation) des symptômes de la pathologie (Figure 22) [21].



**Figure 22 : Évolution de la marche atopique.** La dermatite atopique se développe en premier lieu. Le dysfonctionnement de la barrière cutanée permet à l'allergène de pénétrer facilement dans l'organisme provoquant une inflammation de type 2. Ensuite, les cellules T mémoires circulent à nouveau dans la peau et exacerbent la DA. Les cellules se répartissent ensuite dans l'intestin, les poumons et le nez. Les patients développent une allergie alimentaire, un asthme allergique et une rhinite allergique avec une sensibilisation accrue aux allergènes alimentaires et/ou environnementaux, ce qui entraîne l'induction d'une marche atopique [21].

### iii. Axe intestin-peau

La communauté scientifique étudie depuis plusieurs années maintenant le microbiote intestinal et le rôle qu'il joue dans les pathologies. Son implication dans les pathologies cutanées a aussi été mis en évidence notamment par la découverte de l'axe intestin-peau [43]. La première observation de cet axe intestin-peau a été mise en évidence lors de recherches concernant le psoriasis [44].

Par choix éditorial, j'ai décidé de ne pas entrer dans les détails du microbiote intestinal et d'axer mon travail sur le lien entre microbiote cutané (moins connu) et la DA. En revanche,

l'implication du microbiote intestinal dans le cadre de la DA n'étant pas anodin je décrirai, de façon non exhaustive, les caractéristiques du microbiote intestinal dans le paragraphe suivant.

***Qu'est-ce que le microbiote intestinal ?*** Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes colonisant notre système digestif. On estime retrouver environ  $10^{13}$  à  $10^{14}$  bactéries au niveau du tube digestif ce qui représente environ 10 fois plus que le nombre de cellules de l'organisme. La flore bactérienne correspond à 90% du microbiote intestinal ce qui représente entre 200g et 2kg de masse bactérienne [44] [45] [46]. Les trois phylas majoritairement retrouvés sont les Firmicutes (*Clostridium*), les Bacteroidetes (*Prevotella*) et les Actinobacteria (*Bifidobacterium*). En fonction de la proportion des bactéries appartenant à ces phylas, on parle d'entérotipe [47]. Des études menées par le NIH Human Microbiome Project et l'European MetaHIT consortium ont permis de mettre en évidence 3 entérotypes distincts [49]. Le microbiote intestinal commence véritablement à se former à la naissance [48] puis, tout au long de sa vie, l'Homme est exposé à divers facteurs qui auront un impact bénéfique ou non sur le corps : régime alimentaire, stress, médicament [48] ... Enfin, le microbiote exerce, grâce à ses composants, de nombreuses fonctions métaboliques (métabolisme des lipides, protéines, glucides, etc.), protectrices (action antimicrobienne et maintien de l'épithélium intestinal) et immunitaires [49] [50].

L'axe intestin-peau sous-entend qu'une dysbiose du microbiote intestinal, que ce soit métabolique ou immunitaire, peut aboutir à un déséquilibre de la peau et inversement. Le lien entre ces deux organes fait intervenir le système immunitaire. Ainsi, les conséquences d'une dysbiose intestinale provoquent une dérégulation immunitaire en faveur d'une réponse inflammatoire par production de cytokines inflammatoires. Au niveau de la peau, cela va se manifester par un dérèglement de la barrière cutanée qui favorise l'entrée d'allergènes et donc le développement de réponses allergiques [43].

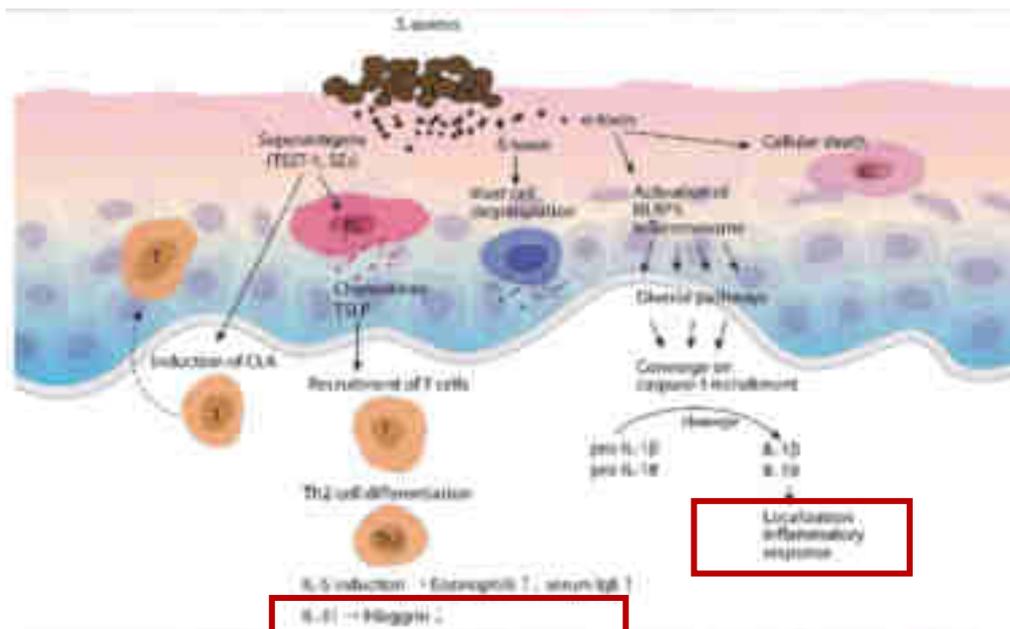
Néanmoins cet axe est utilisé dans la prise en charge des patients souffrant de pathologies cutanées. En effet, puisqu'une dysbiose intestinale peut être à l'origine d'atteintes cutanées, le traitement et la prise en charge du microbiote intestinal permettrait de soigner et de prendre soin de son microbiote cutané [43].

b. Lien entre ces trois éléments et le système immunitaire dans la dermatite atopique

i. Impact des dysbioses cutanées et intestinales et axe intestin-peau

A. A partir d'une dysbiose cutanée

Dans le cadre de la dermatite atopique, la dysbiose cutanée correspond très souvent à la colonisation du microbiote cutané par *Staphylococcus aureus*. Ce dernier possède plusieurs facteurs de virulence, à savoir les  $\alpha$  ou  $\delta$ -toxines et/ou des super-antigènes. Une fois relargués dans le corps humain ces derniers vont être reconnus par le système immunitaire et induire une réponse inflammatoire [51]. Ce sont à la fois le système immunitaire adaptatif (via les lymphocytes T) et le système immunitaire inné (via la voie du complément) qui sont tous deux sollicités (Figure 23) [51].



**Figure 23 : Impact d'une dysbiose cutanée sur le système immunitaire.** La dysbiose débute par la prolifération par *S. aureus* et ses toxines sont à l'origine de plusieurs mécanismes qui entraînent la dermatite atopique. Les superantigènes de *S. aureus* ont la capacité d'induire l'expression de l'antigène associé aux lymphocytes cutanés (CLA) en tant que récepteur de la peau sur les cellules T circulantes. Les chimiokines dérivées des kératinocytes induisent le recrutement des cellules T, la différenciation des cellules Th2 et l'induction des cellules T à sécréter l'IL-5 et l'IL-31. L' $\alpha$ -toxine active l'inflammasome de la protéine 3 du récepteur du domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides (NLRP3), ce qui entraîne finalement le recrutement de la caspase-1 et, par conséquent, des réponses inflammatoires localisées [51].

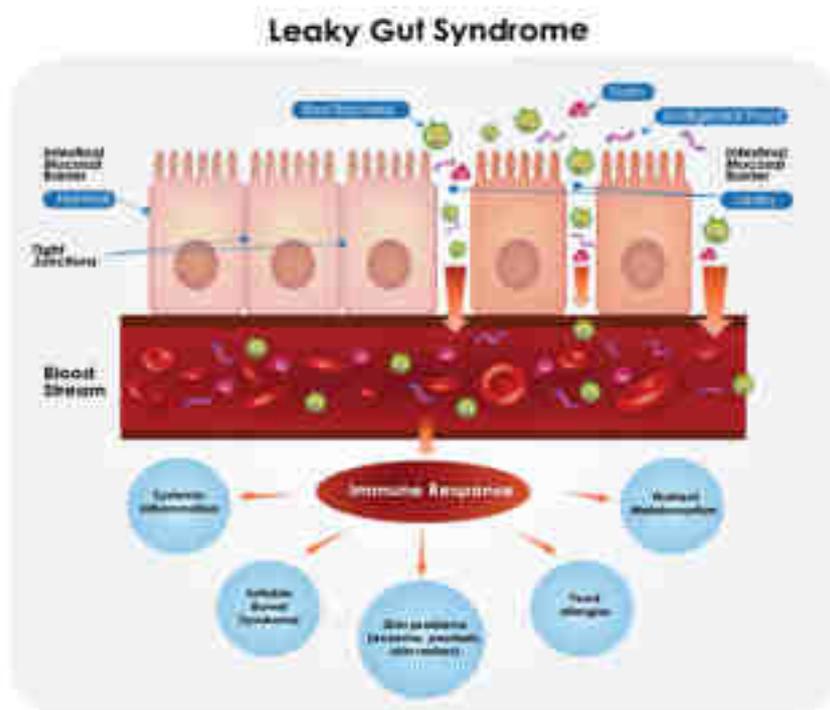
*Staphylococcus aureus* n'est pas le seul responsable du déclenchement du système immunitaire. Lors d'atteintes moins sévères, *Staphylococcus epidermidis*, pourtant germe commensal de la peau, est à l'origine de réponse inflammatoire par l'émission de protéases pro-inflammatoires [52].

De plus, la dysbiose cutanée va entraîner un changement de l'environnement cutané. Cela va provoquer, pour le patient, des démangeaisons et il sera sujet à vouloir gratter la zone en question. Or, l'action de grattage entraîne aussi une altération de la barrière cutanée. Tous ces éléments vont faciliter l'activation du système immunitaire [52].

### B. A partir d'une dysbiose intestinale

Lors de dysbiose intestinale, les micro-organismes pathogènes se développent et excrètent leur(s) toxine(s) au niveau de la lumière intestinale. Les impacts au niveau de l'intestin sont multiples [53].

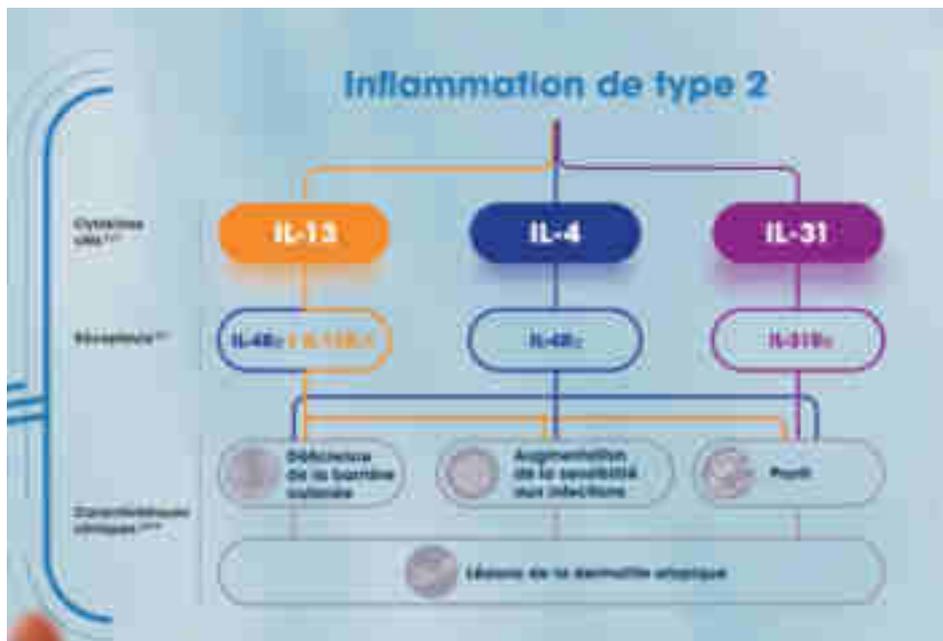
Cela provoque une augmentation de la perméabilité de la paroi intestinale, une dégradation du mucus protégeant les cellules intestinales et une diminution des germes commensaux. En d'autres termes, la paroi intestinale est fragilisée et facile d'accès. On parle alors de "leaky gut" ou "hyperperméabilité intestinale" (Figure 24). Les toxines et MO pathogènes pourront alors facilement passer la barrière intestinale, se retrouver dans l'organisme et rencontrer notre système immunitaire via les cellules dendritiques et macrophages [53] [54].



**Figure 24 : Impact d'une dysbiose intestinale sur le système immunitaire.** La dysbiose débute par le phénomène dit « hyperperméabilité intestinale ». Les pathogènes passent la barrière intestinale, se retrouvent dans l'organisme au contact du système immunitaire entre autres de soucis cutanés [53].

Une dysbiose intestinale va impacter aussi la fonction immunomodulatrice du microbiote intestinal. Comme indiqué dans la partie I sur le microbiote intestinal, ce dernier produit des acides gras à courte chaîne jouant un rôle de modulateur de la réponse immunitaire. Or, lors de dysbiose intestinale, la synthèse de ces acides gras est diminuée ce qui va entraîner une stimulation du système immunitaire [55].

Les conséquences seront donc l'activation du système immunitaire adaptatif par l'intermédiaire des lymphocytes. Ces derniers se différencient en lymphocytes de type Th2 qui vont produire des cytokines pro-inflammatoires présentées sur la figure 25 et qui sont responsables des atteintes de la dermatite atopique au niveau cutané [56].



**Figure 25 : Les différentes cytokines et les conséquences sur la dermatite atopique.** L'IL-13, l'IL-4 et l'IL-31 sont des cytokines pro-inflammatoires qui sont être responsables des manifestations de la dermatite atopique tels que la déficience de la barrière cutanée, de l'augmentation de la sensibilité aux infections et de l'apparition du prurit [56].

Enfin, ces mêmes lymphocytes T iront activer les lymphocytes B mémoires qui pourront à leur tour fabriquer des IgE, immunoglobulines de l'allergie [56].

## ii. Exacerbation de la dermatite atopique et développement de la marche atopique

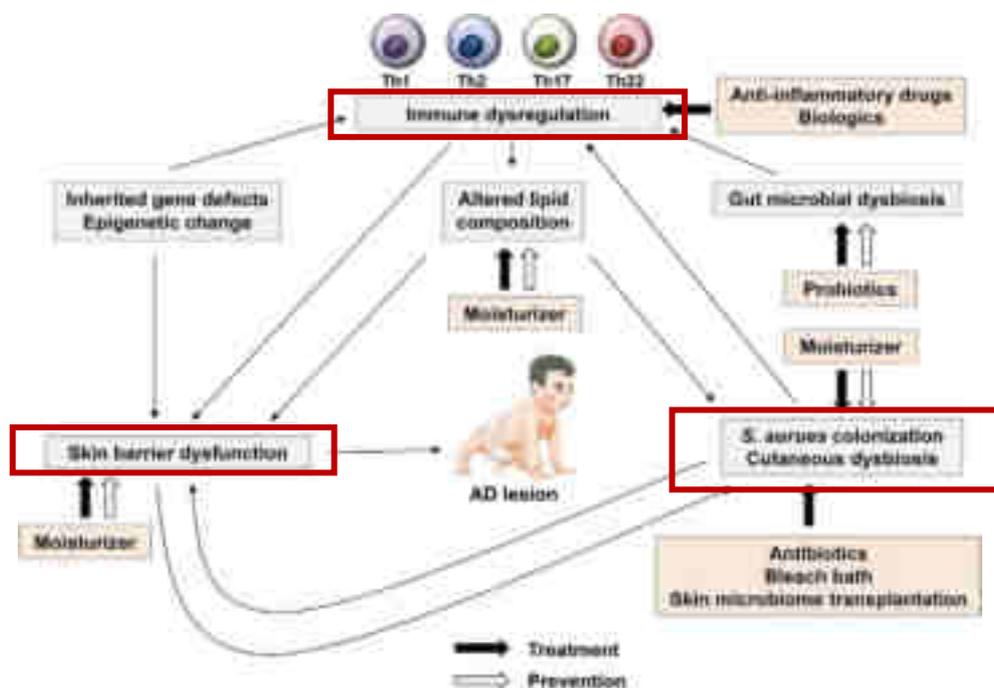
Le risque d'exacerbation de la DA, c'est-à-dire d'aggravation des symptômes, ainsi que l'installation de la marche atopique sont tous deux accentués par les dysbioses cutanées et intestinales (Figure 26) [57].

Ces dysbioses vont provoquer d'une part un dysfonctionnement immunitaire avec la production de cytokines et l'émission de chémokines, tous deux pro-inflammatoires et de l'autres seront responsables d'une altération de la paroi cutanée et intestinale [39] [57].

Les allergènes, provenant de l'environnement de l'alimentation, traversent alors beaucoup plus aisément la paroi cutanée ou intestinale et sont pris en charge par le système immunitaire. Ces mêmes allergènes seront présentés aux lymphocytes T naïfs ce qui favorisent la génération de lymphocytes Th2 spécifiques aux allergènes. Après différenciation, les lymphocytes Th2 produisent des niveaux élevés d'IL-4 et d'IL-13 (cytokines inflammatoires) et vont provoquer la synthèse d'IgE spécifiques par les lymphocytes B. De même, les lymphocytes mémoires interviennent d'une part via les lymphocytes B mémoire exprimant les IgE à leur surface et lymphocytes T mémoire de type Th2 [57] [58].

Pour la marche atopique, ces lymphocytes mémoires jouent un rôle majeur. Grâce à la circulation systémique, les lymphocytes mémoires pourront se disséminer vers les différents organes comme les poumons, la zone nasale ou l'intestin. En étant facilement présents dans le corps suite aux lésions causées par la dermatite atopique, les allergènes spécifiques aux allergies alimentaires, au développement de l'asthme (pollens, particules fines) sont enregistrés précocement par le système immunitaire et les IgE spécifiques stockés si besoin [57] [58].

De façon schématique (Figure 26), on pourrait parler d'un véritable cercle vicieux entre dysbiose et dérégulation immunitaire [35].



**Figure 26 : Interaction entre les composants de la dermatite atopique.** La dysbiose cutanée et provoque une altération de la barrière cutanée qui va renforcer la dysbiose. De même la dysbiose entraîne un dysfonctionnement immunitaire qui altère la barrière cutanée et la composition en lipides renforçant à nouveau la dysbiose [35].

## PARTIE 4 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ET LES IMPACTS SUR LES MICROBIOTES – *exemples basés sur les ETP réalisés en allergologie au NHC de Strasbourg*

La DA étant une pathologie touchant le système immunitaire et pouvant aboutir au développement d'autres pathologies allergiques, les patients sont suivis par un médecin exerçant au sein de l'unité d'allergologie au sein du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg. En complément des rendez-vous médicaux et de la prise en charge médicamenteuse, le service infirmier de l'unité de soin a développé et mis en place un programme d'Education Thérapeutique du Patient à destination des patients atteints de DA. Ce programme se fait sur la base du volontariat du patient et permet d'instaurer un dialogue entre patient et personnel soignant. Il va permettre de rassurer et d'éduquer le patient ou la famille du patient

(principalement les parents) en donnant toutes les cartes en mains pour gérer la DA au quotidien (conseils sur les habitudes de vie, produits à appliquer), de dédramatiser la pathologie et de donner l'occasion aux patients de se confier sur les doutes, inquiétudes et difficultés qui peuvent subsister face à la DA. Les trois premiers chapitres de cette dernière partie ont donc été rédigés grâce aux échanges menés avec le service infirmier et en utilisant comme sources bibliographiques les fascicules et dépliant dispensés aux patients.

## I. Éducation Thérapeutique du Patient

A l'heure actuelle, la prise en charge du patient ne fait plus seulement référence à la prise en charge médicamenteuse mais intègre également la notion de qualité de vie. Le schéma thérapeutique sera différent s'il s'agit d'un adulte ou d'un enfant (Annexe 1 et 2).

Le but est d'avoir une démarche centrée sur le patient, en intégrant ses habitudes de vie, et son cercle familial afin de pouvoir l'accompagner au mieux dans la prise en charge de sa pathologie. Dans cette démarche, des programmes d'**éducation thérapeutique pour le patient (ETP)** ont alors vu le jour. Les ETP se présentent sous différentes formes : vidéos explicatives, ateliers... Leurs objectifs sont multiples et consistent en [59] :

- **Apprentissage d'une autosurveillance, automesure, auto-évaluation** : repérage de signes ou symptômes d'alerte, mesure de la glycémie, de la pression artérielle, de symptômes respiratoires, du poids, des œdèmes, auto-examen des pieds, analyse de résultats d'examen, suite de soins après une chirurgie ambulatoire.
- **Gestion quotidienne des traitements médicamenteux.**
- **Application d'une conduite à tenir face à un signe d'alerte, une crise** : plan de traitement, recours à bon escient à un professionnel de santé, au service des urgences, technique de verticalisation après une chute, développement d'un sentiment de sécurité face à la maladie.
- **Apprentissage d'une pratique ou technique de soin avec ou sans utilisation d'un appareillage** : injection d'insuline, manipulation du débitmètre de pointe, réfection d'un pansement simple, apprentissage des déplacements et/ou changements de position.
- **Changements du mode de vie** : mise en œuvre d'exercices physiques ou d'une activité physique, **d'un équilibre alimentaire.**
- **Adaptation de sa thérapeutique à un autre contexte de vie** : voyage, sport, grossesse.

- **Adaptation à la maladie** : faisabilité d'un projet de vie personnelle, professionnelle, familiale.
- **Préparation à une participation à un programme d'ETP** : expliquer les buts de l'ETP, ses bénéfices, et débiter par l'apprentissage d'une compétence de sécurité.
- **Compréhension de la maladie, mise en lien des problèmes de santé avec les thérapeutiques et les soins.**
- **Compréhension et utilisation des ressources du système de santé pour prendre soin de soi** : accès, compréhension, utilisation, interactions avec les professionnels.
- **Analyse avec le patient de divers incidents.**
- **Soutien des apprentissages ou maintien des compétences d'autosoins ou d'adaptation à la maladie** dans le cadre de l'organisation d'un suivi éducatif régulier après une offre d'ETP initiale.

Au sein du service d'allergologie au Nouvel Hôpital Civil (NHC) de Strasbourg, des ETP sont réalisés par les infirmières du service afin d'accompagner les patients atteints de DA. Ces ETP se font sur la base du volontariat de la part du patient. Ils peuvent se faire de façon individuelle ou bien en petits groupes.

A travers ces ETP, le personnel soignant donnera conseils et clés au patient (ou aux parents si le patient est un enfant) concernant la reconnaissance des signes évocateurs de dermatite atopique et conseils d'hygiène. Le nombre de sessions d'ETP est adapté en fonction de la connaissance du patient face à sa maladie : il y aura donc systématiquement une session dite **initiale**, une session de **renforcement** afin de s'assurer que les informations transmises précédemment ont bien été acquises et une ou plusieurs sessions de **reprise** afin d'insister sur les points nécessaires.

## II. Conseils dermo-cosmétiques

### a. Reconnaître les signes

La dermatite évoluant par poussées, il est important de reconnaître les signes évocateurs de chacune de ces périodes afin que le patient sache comment prendre soin de sa peau lors des périodes de poussées et d'accalmie. En effet, le traitement n'étant pas le même, il est donc important que le patient soit conscient de cela et connaisse les différents produits à appliquer/prendre en fonction de la période concernée. Par exemple, le patient doit savoir

qu'une peau rouge et irritée correspond à une période de poussées, une peau sèche à une période d'accalmie.

De plus, il existe une multitude de facteurs déclenchants les périodes de poussées (sport, alimentation, environnement contenant de nombreux allergènes...). Grâce aux ETP, le personnel soignant s'assure donc que le patient soit bien conscient que l'environnement dans lequel il évolue exerce un impact sur sa pathologie. Le patient doit ainsi "garder les yeux ouverts" sur son environnement afin de gérer au mieux sa pathologie et donc de mieux vivre avec [60] [61].

## b. Lavage

La peau atopique étant déjà très sèche et sensible par nature, il est donc conseillé de limiter la durée et la température de l'eau et de privilégier les douches aux bains. L'effet de l'eau va abîmer les couches superficielles de la peau et exposer le reste de la peau. De plus, il ne faut pas chercher à dégraisser la peau mais à l'hydrater au mieux [60]. Certains produits d'hygiène seront à privilégier. Pour rappel, le pH physiologique de la peau se situe aux alentours de 5,5. Cette valeur garantit en partie un environnement propice au développement des bactéries commensales de la peau [60].

Néanmoins, la plupart des savons que l'on peut retrouver dans les grandes enseignes sont des produits capables d'enlever les graisses et moussent facilement. Ces propriétés font que leur pH est en général aux alentours de 9, bien trop alcalin par rapport à la peau. Pour les peaux atopiques, il faut donc utiliser des savons à pH physiologique afin de s'assurer que le pH du savon est le même que celui de la peau. Enfin, de nombreux savons possèdent des parfums, or ces derniers sont très irritants pour la peau et risquent donc d'altérer la barrière cutanée. La mention "sans parfum" doit systématiquement être indiquée sur le produit lavant. Parmi les produits lavants disponibles, il est possible de citer le savon d'Alep dont la composition est riche en huile, le syndet et les savons et huiles lavantes notamment ceux provenant de la gamme Lipikar du laboratoire La Roche Posay disponibles en parapharmacie. Peu importe le type de produit mentionné, ils auront un effet relipidant et anti-inflammatoire idéal pour préparer et potentialiser l'action des soins émollients [60].

Il est également conseillé de toujours rincer la peau même si la mention présente sur le packaging du produit indique "sans rinçage". Pour se sécher il est préférable de tapoter légèrement la peau plutôt que de la frotter, geste plus agressif, permettant de ne pas altérer la

peau. Des conseils sur la fréquence de lavage peuvent également être dispensés. Il est conseillé de prendre 2 douches par semaine en hiver et 1 douche par jour en été mais en n'appliquant le produit lavant qu'un jour sur deux. Néanmoins, avec l'impact de la société, il n'est pas aisé de respecter ce conseil [60]. De plus, le coût d'achat de ces types de produit est supérieur à celui des produits lavants classiques, ce qui peut également pénaliser les familles les plus modestes.

### c. Habillage

Pour l'habillage, certains tissus et habits seront à privilégier. Il faut préférer les habits en coton ou en lin. La fibre polaire est également bien supportée. En revanche, il faut éviter de porter des vêtements en laine car, c'est bien connu, cette matière est responsable de nombreuses démangeaisons, encore plus insupportables sur peau atopique [60]. Il est également conseillé de couper les étiquettes des vêtements afin d'éviter de potentielles démangeaisons, notamment avec les bodys pour bébés.

Pour la lessive, il faut également sélectionner des produits adaptés. Par exemple, une lessive liquide est moins caustique qu'une lessive en poudre. Comme pour les produits lavants, les parfums utilisés peuvent être plus ou moins irritants. Finalement, il n'est pas conseillé de rajouter un adoucissant dans le linge car cela rajoute un produit chimique supplémentaire [60].

Grâce aux conseils hygiéniques, le personnel soignant sensibilise bien le patient propose différents produits et habitudes de vie tout en le rendant attentif aux effets provoqués à la suite d'un changement de savon ou de lessive [60].

Pour résumer, ci-dessous les différents conseils apportés dans le fascicule "votre enfant a de l'eczéma" dispensé par le NHC de Strasbourg lors des ETP (Figure 27) [60].

## points importants

1) la dermatite atopique est une maladie inflammatoire de la peau, pas toujours de nature allergique.

2) certains événements de la vie de tous les jours la font réagir : si vous arrivez à les identifier alors il est possible de mettre en place des attitudes de prévention.

Problèmes	Solutions à votre portée
Le bébé est trop sec	→ Hydrater par des mouillants sans alcool
Il se gratte la peau	→ Éviter les contacts avec l'eau
Les lésions s'aggravent	→ Éviter avec des produits sans savon
Elle s'écaille facilement	→ Éviter les plats salés, acides, épicés
Yersiniose sur le site	→ Hygiène des mains et vêtements
Négligence des soins d'hygiène	→ Douceur, réhydratation, hydratation
Déséquilibre de la flore digestive	→ Éviter le sucre, l'alcool, le café
Le bébé a des éruptions	→ Éviter de porter les vêtements
Les produits chimiques aggravent	→ Éviter les parfums, les fragrances
Il réagit avec le soleil (brûlures)	→ Laver les vêtements, éviter d'irriter

Figure 27 : Exemple de conseils délivrés par le fascicule « Votre enfant a de l'eczéma ». A chaque problème (colonne de gauche), une solution est délivrée (colonne de droite). Des détails sont fournis dans la suite du guide [60].

### III. Conseils alimentaires

Le lien entre l'alimentation et la DA a été évoqué précédemment puisque les dysbioses intestinales sont responsables d'exacerbation de la dermatite. De même, les allergies alimentaires et la dermatite sont liées puisque font partie de la marche atopique.

On peut distinguer les aliments déconseillés et les aliments apportant des effets bénéfiques. En cas d'allergie alimentaire, certains aliments seront alors interdits afin d'éviter le risque d'anaphylaxie, réponse très importante du système immunitaire.

Plusieurs conseils peuvent être donnés dans le cadre de la prise en charge de la DA [62] :

- **Diminuer sa consommation de lait** de vache, sucres rapides (farine blanche, plats préparés), graisses saturées (viande rouge), produits traités par des pesticides et perturbateurs endocriniens.
- **Privilégier les aliments anti-inflammatoires et anti-oxydants** : fruits et légumes de saison issus de l'agriculture biologique, aliments riches en oméga 3 (poissons, huile d'olive), fruits rouges (baie de goji), fruits à coques (noix, amandes), chocolat noir, légumes verts (brocoli, haricots)

Néanmoins, il faut également sensibiliser le patient sur le fait de ne pas aller trop vite dans le changement pour ne pas se frustrer et revenir à une mauvaise alimentation. Il est important de trouver un équilibre entre la volonté de stopper complètement certains aliments et le désir de se

faire plaisir. La clé réside dans la modération, en évitant les interdictions strictes tout en limitant la consommation excessive afin de maintenir une alimentation saine et satisfaisante.

## IV. Traitement de première intention

### a. Émoullients

Les émoullients sont utilisés lors des périodes de rémissions, c'est-à-dire lorsque la peau est sèche. Un émoullient est une substance chimique ou naturelle qui calme, amollit, adoucit, détend et relâche les tissus tels que la peau, les muqueuses ou les tissus internes. Ils agissent en maintenant un niveau d'hydratation suffisant au niveau des tissus et en les protégeant des agressions extérieures en formant une barrière protectrice. Cela permet d'assurer une fonction anti-grattage. L'application prolongée des émoullients a également un effet bénéfique sur la fréquence et l'intensité des périodes de poussées. De plus, ils permettent de maintenir un pH de la peau aux valeurs physiologiques empêchant ainsi la colonisation du microbiote par des germes pathogènes comme *Staphylococcus aureus* mais également de rendre l'environnement cutané apte à la croissance des germes pathogènes. Cela augmentera ainsi la diversité microbienne. On peut retrouver les émoullients sous différentes formes selon leur pouvoir hydratant : lait, crème, baume et cérat [63].

Les émoullients sont à appliquer 1 à 2 fois par jour en grosse couche sur toute la surface corporelle. Ils sont à appliquer une dizaine de minutes minimum après la douche afin de permettre aux pores de la peau de se refermer. Pour les enfants il est conseillé de faire de l'application de l'émoullient un moment de détente entre parents et enfants afin de rassurer l'enfant [62].

### b. Corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés lors des périodes de poussées, c'est-à-dire sur une peau rouge et inflammée. Puisqu'ils sont appliqués sur la peau, on parle de dermocorticoïdes. Ils sont à appliquer une fois par jour dès l'apparition de l'inflammation et jusqu'à sa disparition [64]. Il existe 4 classes de dermocorticoïdes, de I à IV, la I (*Clobex*®) étant la plus forte et ne devant jamais être appliquée sur le visage. Pour la DA ce sont en général les classes II (*Nérisone*®) et III (*Epitopic*®) qui sont utilisées après l'avis d'un professionnel de santé [65].

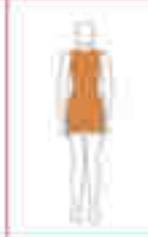
Les dermocorticoïdes agissent de 3 façons différentes [64] :

- **Action anti-inflammatoire** : le médicament va agir sur les médiateurs de l'inflammation, les cellules sanguines et les cellules que l'on retrouve dans les différentes couches de la peau. On pourra alors observer une diminution de l'érythème et de l'œdème grâce à la propriété vasoconstrictive.
- **Activité antimitotique (ou anti-proliférative)** : Les dermocorticoïdes ont une activité antiproliférative sur tous les composants de la peau.
- **Activité immunosuppressive** : Les dermocorticoïdes exercent une activité immunosuppressive locale. Ils permettent de faire disparaître les plaques rouges et suintantes, les plaques rouges et gonflées et les plaques épaisses. Ils calment aussi les démangeaisons causées par ces plaques.

Il faut néanmoins être vigilant sur l'utilisation des dermocorticoïdes car, comme tout médicament, le patient peut être exposé à des effets indésirables. Néanmoins, les effets systémiques sont moins importants voire quasiment absents si le patient respecte bien les règles et la fréquence d'application. En revanche, on peut retrouver certains effets indésirables au niveau local [64].

La quantité de dermocorticoïdes à appliquer varie dans bon nombre de cas. La règle de la phalange (Tableau 7) a donc été établie afin d'orienter les patients. L'unité phalange correspond à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte [66]. Cette quantité ainsi délivrée permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des deux mains d'un adulte. Une unité phalange correspond à 0,5g de produit [66]. En fonction de la zone du corps touchée et de l'âge de l'enfant, la quantité de dermocorticoïdes est adaptée. Par exemple, pour un enfant entre 1 à 2 ans ayant des lésions au niveau de la tête et du cou, seules 1,5 unités phalanges peuvent être appliquées comparé à un enfant entre 6 et 10 ans chez qui on pourra appliquer 2 unités phalanges au niveau de la même zone.

**Tableau 7 : Règle de la phalange.** 1 unité phalange = 0,5g de produit = une phalange adulte. La quantité de dermocorticoïdes est adaptée en fonction de la zone et de l'âge du patient. Exemple : 1,5 unité phalange à appliquer chez un enfant entre 1 à 2 ans ayant des lésions au niveau de la tête et du cou [66].

					
	TÊTE & COU	MEMBRE SUPÉRIEUR & MAIN	MEMBRE INFÉRIEUR & PIED	TRONC (face antérieure)	TRONC (face postérieure) & FESSES
AGE	UNITÉS PHALANGETTES ADULTES NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT				
3 à 6 mois	1	1	1,5	1	1,5
1 à 2 ans	1,5	1,5	2	2	3
3 à 5 ans	1,5	2	3	3	3,5
6 à 10 ans	2	2,5	4,5	3,5	5
12 ans	2,5	4	7	5	7
Adultes	2,5	4	8	7	7

Un travail du personnel soignant auprès des patients est encore à réaliser suite aux inquiétudes que peuvent avoir les patients face à l'utilisation de corticoïdes et leurs effets indésirables (hypertension artérielle, diabète, ostéoporose) bien que ces derniers ne correspondent pas aux corticoïdes par voie orale ou injectables [64].

### c. Wet-wrapping

La technique du Wet-Wrapping, aussi appelé enveloppement humide, est une technique utilisée à l'hôpital mais qui peut se réaliser au domicile du patient après conseil d'un professionnel de santé dans le cas des dermatites atopiques sévères [67]. Les différentes étapes et le rendu final sont illustrés en figure 28.

Cette technique (Figure 28a) consiste en appliquer un émoullient et un dermocorticoïde sur le corps du patient puis d'envelopper l'ensemble dans un premier pansement humide (bande de crêpe) puis d'un second pansement sec. Une fois mis en place (Figure 28b), ce bandage est à garder plusieurs heures, minimum 6 heures. Cela permet de faire bien pénétrer le

dermocorticoïde dans la peau sans pour autant gêner le patient dans ces mouvements. Dans l'idéal, on conseille au patient de le réaliser le soir et de le porter toute la nuit [67].



*Figure 28 : Étapes de réalisation (a) et résultat du wet-wrapping (b). Cette méthode permet une action prolongée des dermocorticoïdes dans les cas de dermatite sévères [67].*

#### d. Anti-histaminique H<sub>1</sub>

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> peuvent également être prescrits en première intention dans la prise en charge de la dermatite atopique [Annexe 1] [68]. On peut citer par exemple l'Aerius® (Desloratadine). Ils n'améliorent pas la DA et ne réduisent pas les poussées mais sont utilisés à visée sédatrice en cas de prurit important pour des durées courtes. Puisque aucune AMM n'est délivrée pour les anti-histaminiques dans le cadre de la DA [68], cette classe médicamenteuse ne sera pas davantage développée.

### V. Traitement de seconde intention

Lorsque les traitements de première intention ne fonctionnent pas, une autre catégorie de médicaments peut être utilisée : les immunosuppresseurs/immunomodulateurs. Ils existent sous formes topiques, orales et injectables.

#### a. Immunosuppresseur topique

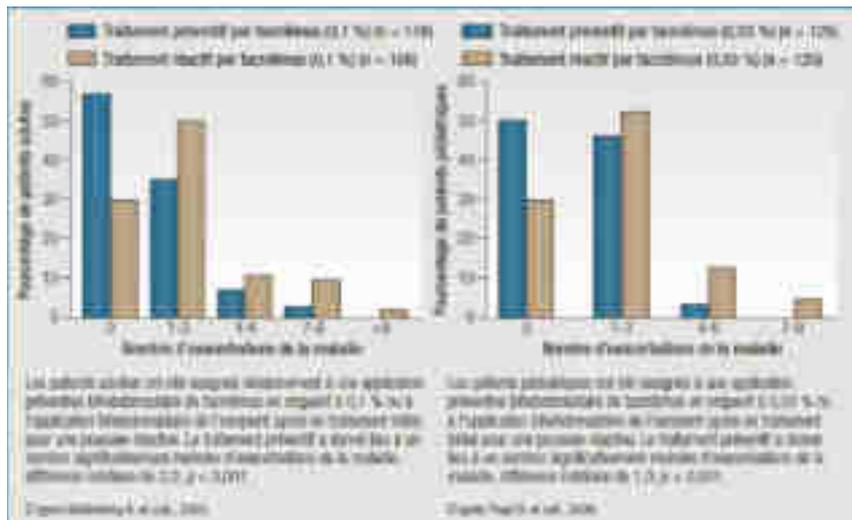
A l'heure actuelle, on trouve sur le marché le **tacrolimus** avec le médicament Protopic®. Il existe deux dosages pour ce type de produit : 0.03% pour l'enfant à partir de 2 ans et 0.1% pour l'adulte. Il s'agit d'un médicament d'exception ne pouvant être prescrit que par un dermatologue. L'utilisation chez l'enfant doit faire suite à un avis spécialisé et n'est donc pas un traitement de seconde intention systématique [68].

Le tacrolimus est issu de la famille des “macrolides” et a été isolé à partir d’une souche de *Streptomyces tsukubaensis*. Ce produit va agir en tant qu’inhibiteur de la calcineurine. Il va agir en amont de la voie d’activation des lymphocytes T en bloquant les facteurs de transcription nécessaires aux LT. Cela va induire une diminution des cytokines pro-inflammatoires, notamment l’IL-2. En revanche, les voies permettant de produire des cytokines régulatrices, comme l’IL-10, ne sont pas touchées par le tacrolimus. Son action immunosuppressive semble donc être due à la synergie entre ses deux propriétés [68].

Le Protopic® est utilisé sous deux formes [68] :

- **Dans les cas de dermatite sévère** : pendant les périodes de poussées en application deux fois par jour jusqu’à disparition des lésions. En revanche, si pas d’amélioration au bout de 2 à 6 semaines il faut stopper le traitement.
- **Dans les cas de dermatite sévère avec de nombreuses exacerbations** : appliquer selon le même schéma que lors des périodes de poussées, puis, lors des périodes de rémission, il est conseillé de faire une application intermittente à faible dose de tacrolimus, deux fois par semaine sur les zones qui ont préalablement été traités et concernées par les poussées cutanées.

Ce schéma thérapeutique a pu faire ses preuves lors de tests menés en Allemagne (Figure 29) [16]. Deux grandes études ont été réalisées sur 12 mois sur deux groupes de patients, un groupe de 257 adultes et un de 125 enfants. Les patients ont été assignés aléatoirement à une application bihebdomadaire par tacrolimus ou par excipient et il en ressort une réduction du nombre d’exacerbations pour les patients du groupe tacrolimus. En effet, plus de 50% des adultes et enfants traités préventivement par le tacrolimus n’ont eu aucune exacerbation tandis que seulement 30% des patients (adultes et enfants) traités par l’excipient n’ont eu aucune exacerbation. Les résultats montrent également que pour un nombre élevé d’exacerbations (> 9 pour les adultes et entre 7-9 pour les enfants), ce sont uniquement les patients avec l’excipient qui sont concernés [16].



**Figure 29 : Intérêt du tacrolimus dans la dermatite atopique.** L'application préventive bihebdomadaire de tacrolimus a réduit le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une intervention thérapeutique chez les patients atteints de dermatite atopique. Plus de 50% des adultes et enfants traités préventivement par le tacrolimus (colonne bleue) n'ont eu aucune exacerbation face à 30% des patients traités par l'excipient (colonne brune) qui n'ont eu aucune exacerbation. Seuls les patients traités par l'excipient sont concernés par un nombre élevé d'exacerbations [16].

Concernant les effets indésirables, une sensibilité ou intolérance au produit peut être possible, se matérialisant par une sensation de brûlure au niveau du site d'application. De plus, des études sur les souris ont montré que l'exposition aux UV suite à l'application de tacrolimus favorise l'apparition de cancers cutanés, il est donc déconseillé de s'exposer au soleil dans les heures suivant l'application du produit [68].

## b. Immunosuppresseur oral

### i. Ciclosporine

La ciclosporine a obtenu une AMM pour traiter la DA sévère dans les cas d'échec thérapeutique des traitements classiques et ne peut être utilisée que chez l'adulte [68]. La ciclosporine exerce un effet anti-inflammatoire car elle est responsable de l'inhibition de la production et/ou la libération des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-2 ou le facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF) tandis qu'elle régule positivement la libération des cytokines anti-inflammatoires. De plus, la ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire et empêche donc d'obtenir des LT matures et fonctionnels [69]. En revanche, il faut être extrêmement prudent avec l'utilisation de ce médicament car il peut provoquer de nombreux effets indésirables (hypertension artérielle, hépatotoxicité) et agit comme inhibiteur du cytochrome 3A4 et peut interagir avec de nombreux autres médicaments en augmentant leur concentration dans le sang [69].

La dose cible est de 2,5 à 5 mg/kg par jour répartie en deux prises. Dès que des effets bénéfiques sur la dermatite atopique apparaissent alors la dose est progressivement diminuée. Le traitement dure en général de 8 semaines mais peut aller jusqu'à 1 an de traitement [16] [69].

## ii. Utilisation hors AMM

Deux médicaments peuvent être prescrit dans le cadre des dermatites atopiques sévères chez l'adulte mais leur utilisation sera hors AMM ce qui fait que leur utilisation sera peu répandue. C'est le cas du méthotrexate et de l'azathioprine, immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn mais encore dans le traitement de certains cancers. Du fait des effets indésirables que peuvent provoquer ce type de médicaments, la surveillance du patient est extrêmement rapprochée [16].

## VI. Traitement de troisième intention

### a. Anticorps monoclonal

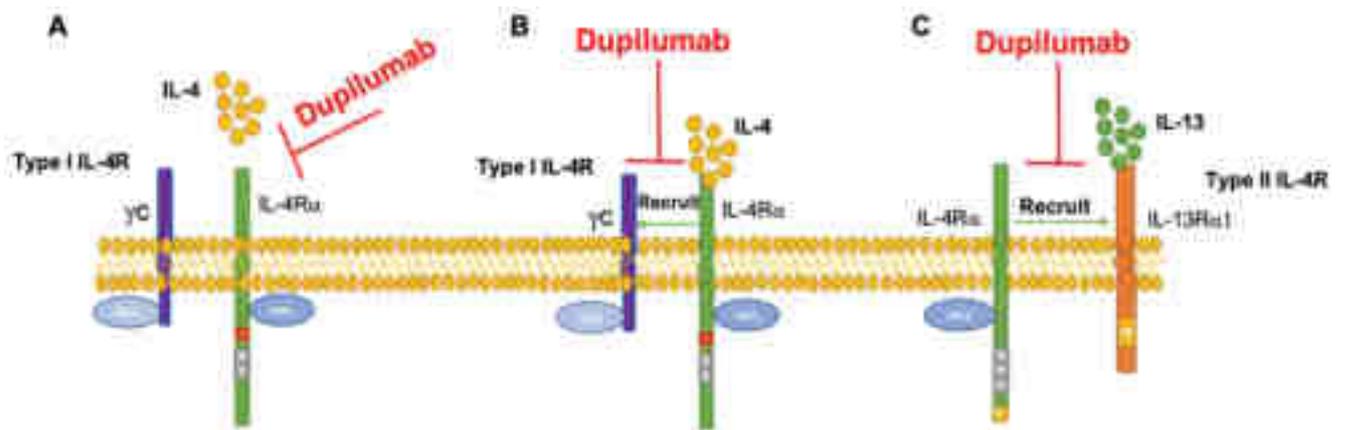
#### i. Dupilumab

Le dupilumab est commercialisé sous le nom de Dupixent®. Il est indiqué dans le traitement de la DA et dans le traitement de fond des formes d'asthme sévère [68]. Il peut aussi être utilisé dans le traitement de la polypose nasale chez l'adulte en complément des corticoïdes par voie nasale, et dans le cas de maladies inflammatoires chroniques, que ce soit de la peau avec le prurigo nodulaire ou de l'œsophage comme l'œsophagite à éosinophile [70].

Le dupilumab est un anticorps monoclonal dit humain, c'est-à-dire que l'ensemble de sa structure est une immunoglobuline d'origine humaine, sans greffe d'origine murine. Il s'agit d'une immunoglobuline de type IgG4. Il va agir en inhibant la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13, toutes deux des interleukines pro-inflammatoires majeures des réactions de types 2 [70].

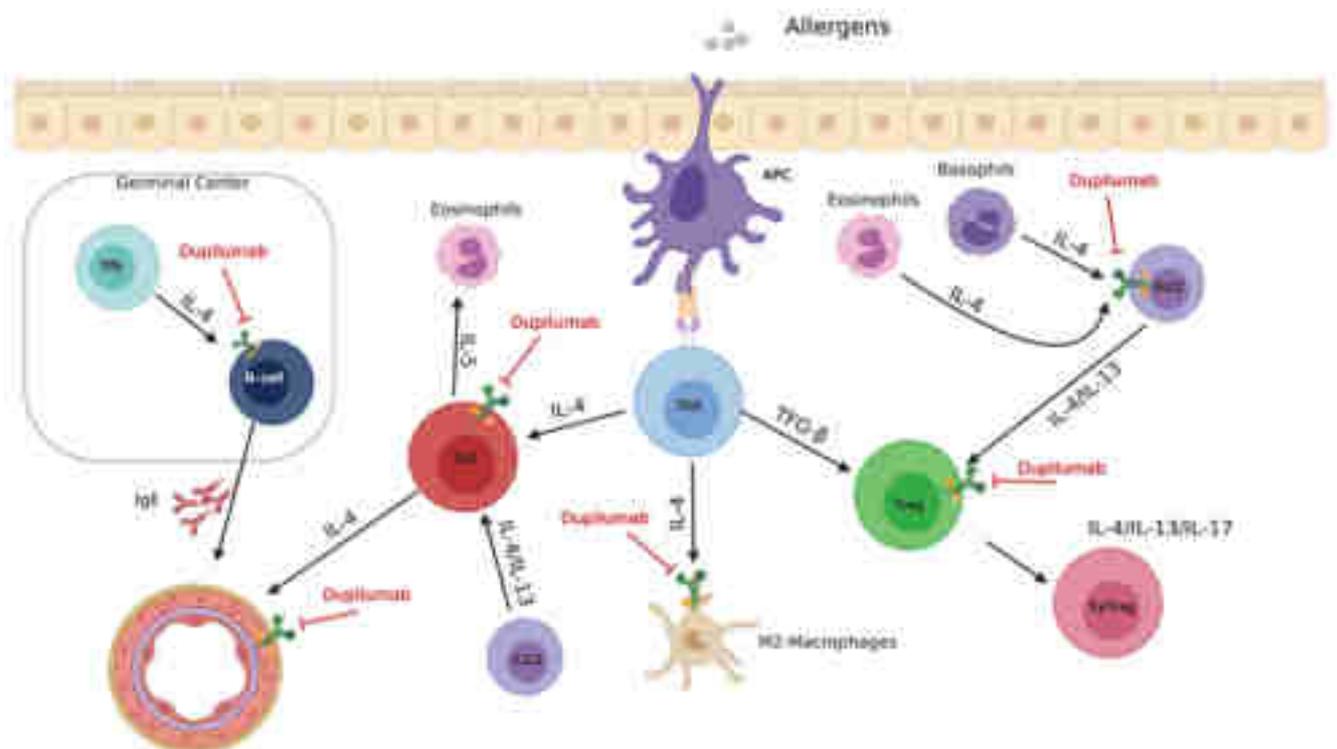
3 hypothèses de mode d'action sont possibles (Figure 30) [71] :

- il empêche la liaison de l'IL-4 et son récepteur IL-4R $\alpha$  (A)
- il empêche la liaison des 2 parties, IL-4R $\alpha$  et  $\gamma$ c (B)
- il empêche la liaison entre la liaison entre les récepteurs IL-4R $\alpha$  et IL-13R $\alpha$  (C)



**Figure 30 : Mode d'action probables du Dupilumab.** Il empêche la liaison de l'IL-4 et son récepteur IL-4Ra (A), empêche la liaison de l'IL-4Ra et  $\gamma C$  (B) ou empêche la liaison entre les récepteurs IL-4Ra et IL-13Ra1 (C) [71].

Grâce à l'action du dupilumab, on observe une inhibition conséquente de la réponse Th2, une réduction de la différenciation des LT en LTreg, une diminution de la production d'IgE par les LB, et une prévention des atteintes à l'endothélium vasculaire. Ces effets bénéfiques résultent de la modulation de l'activité des interleukines IL-4 et IL-13 (Figure 31) [71].



**Figure 31 : Effets du Dupilumab** Le dupilumab inhibe la différenciation des lymphocytes Th2, la transformation des cellules Treg en cellules ex-Treg et la production d'IgE par les cellules B. Il peut également prévenir le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire lié à l'IL-4 et inhiber l'induction des ILC2 par les éosinophiles et les basophiles [71].

Le dupilumab se présente sous la forme d'une seringue préremplie où l'injection s'effectue en sous-cutanée. Le protocole thérapeutique est adapté en fonction du patient (adulte ou enfant) et

du poids du patient. Il consiste systématiquement en l'injection d'une dose initiale suivie de plusieurs injections d'entretien espacées selon les caractéristiques du patient (Tableau 8) [70] :

**Tableau 8 : Posologie du Dupixent en fonction des patients d'après les recommandations du VIDAL. La posologie est adaptée en fonction de l'âge et du poids du patient [70].**

Adulte		1 dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg le même jour), puis 1 dose de 300 mg toutes les 2 semaines
Adolescent [12 ; 17] ans	Pesant moins de 60 kg	1 dose initiale de 400 mg (2 injections de 200 mg le même jour), puis 1 dose de 200 mg toutes les 2 semaines
	Pesant 60 kg ou plus	1 dose initiale de 600 mg (2 injections à 300 mg le même jour), puis 1 dose de 300 mg toutes les 2 semaines
Enfant [6 ; 11] ans	Pesant entre 15 kg et moins de 60 kg :	1 dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg espacées de 15 jours)  Puis 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines, en commençant le traitement d'entretien 15 jours après la 2 <sup>e</sup> injection de la dose initiale
	Pesant plus de 60 kg	1 dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg le même jour), puis 1 dose de 300 mg toutes les 2 semaines
Enfant [6 mois ; 5 ans]	Pesant entre 5 kg et moins de 15 kg	1 dose initiale de 200 mg, puis 1 dose de 200 mg toutes les 4 semaines
	Pesant entre 15 kg et moins de 30 kg	1 dose initiale de 300 mg, puis 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines

L'utilisation du dupilumab a déjà fait ses preuves, notamment dans la sévérité de la dermatite atopique. Une étude a mesuré la sévérité de la pathologie en se servant du score EASI. Les

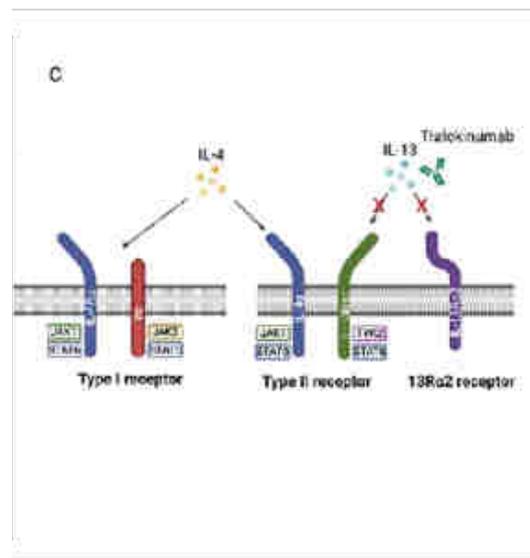
résultats ont montré que pour les patients traités par dupilumab, la sévérité du score EASI diminue significativement comparé aux personnes non traitées par dupilumab [16] [71].

Une autre étude a également montré qu'un an après le début du traitement, 64% des patients ayant reçu une injection hebdomadaire et 65% des patients ayant reçu des injections plus espacées, présentent une amélioration du score EASI face à 22% des patients sous placebo [71].

Concernant les effets indésirables, le Dupixent® peut provoquer des réactions au point d'injection, conjonctivite, herpès buccal, douleur articulaire, augmentation de certains globules blancs (appelés éosinophiles) dans le sang. Peu fréquemment des atteintes du visage (rougeur, oedème) et dans de rare cas des chocs anaphylactiques ont été retrouvés [70].

## ii. Tralokinumab

Le tralokinumab est commercialisé sous le nom d'Adtralza®. Il est indiqué dans les cas de DA sévère à modérée chez les patients à partir de 12 ans et sans tenir compte du poids du patient [72]. Il s'agit également d'un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline IgG4 qui agit comme un inhibiteur de l'IL-13. Il a une forte affinité pour cette dernière, ce qui empêche la liaison de l'IL-13 avec son récepteur et donc les réponses inflammatoires dépendantes de cette liaison (Figure 32) [73].



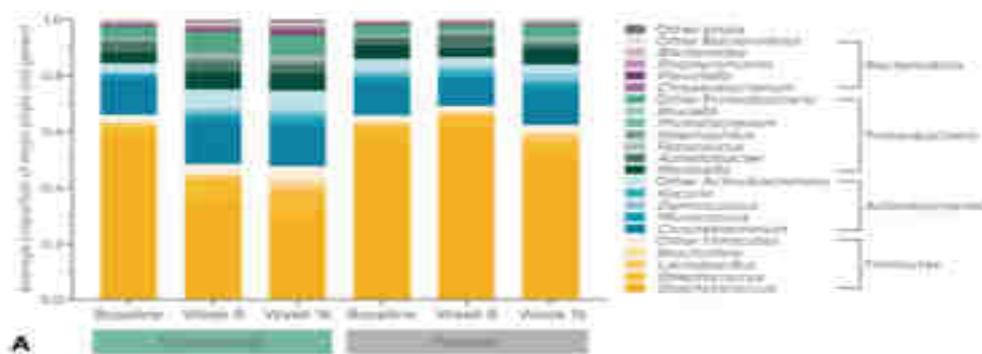
**Figure 32 : Mode d'action du tralokinumab.** Il empêche l'IL-13 de se lier aux récepteurs IL-13Rα1 et IL-13Rα2 et interfère avec la signalisation médiée par l'IL-13 en aval de l'hétérodimérisation IL-4Rα/IL-13Rα1 tout en interférant avec la régulation endogène de l'IL-13 [73].

Tout comme le Dupixent®, le médicament se présente sous la forme d’une seringue pré-remplie pour injection sous-cutanée avec l’injection d’une dose initiale suivie d’un traitement d’entretien [74] [76]. Le schéma thérapeutique est le suivant [72] :

- **Dose initiale** : 600mg à administrer en 1 jour en répartissant la dose en plusieurs site d’injection
- **Dose d’entretien** : 300mg à administrer en 1 jour et espacer les injections toutes les 2 semaines. Possibilité de répartir la dose en plusieurs sites d’injection. Arrêter le traitement si pas de réponse après 16 semaines d’utilisation

Pour rappel, une diversité bactérienne au sein du microbiote cutané et une colonisation limitée de *Staphylococcus aureus* permet de prévenir l’apparition de la DA. Une étude a mesuré la diversité bactérienne sur des patients atteints de DA modérée à sévère après avoir suivi un protocole thérapeutique comprenant une dose de charge initiale (tralokinumab 600 mg ou placebo) puis une dose de tralokinumab sous-cutané ou un placebo toutes les 2 semaines pendant les semaines 0 à 16. Les résultats montrent (Figure 33) que l’abondance relative des principaux genres et phyla est restée stable dans la peau lésionnelle des participants du groupe placebo tandis que l’abondance du genre *Staphylococcus* a été réduite pour le groupe traité par le trakolizumab, que ce soit en semaine 8 (réduction de 38,9 %) ou semaine 16 (réduction de 47,5 %) [75].

De plus, la diversité bactérienne est beaucoup plus importante dans le groupe traité par trakolizumab que dans le groupe de placebo en semaine 8 et ont conservé des proportions similaires en semaine 16 [75].



**Figure 33 : Intérêt du tralokinumab dans la dermatite atopique.** L’abondance relative des phylas est mesurée avant le traitement et en semaine 8 et 16 après traitement. L’abondance relative des principaux phyla est restée stable dans la peau lésionnelle des participants du groupe placebo tandis que l’abondance du genre *Staphylococcus* a été réduite pour le groupe traité par le trakolizumab : semaine 8 (38,9 %) ou semaine 16 (47,5 %) [75].

Concernant les effets indésirables, les plus fréquents sont des infections des voies respiratoires supérieures (rhumes ordinaires), des réactions au site d'injection, des conjonctivites et des conjonctivites allergiques [72].

#### b. Inhibiteurs des Janus (Jak) kinase

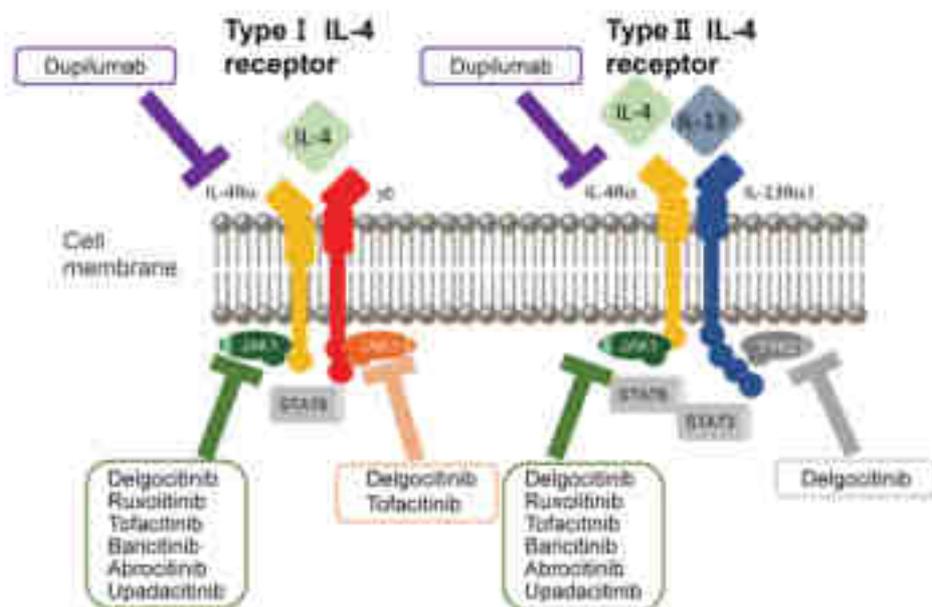
Pour finir, une dernière catégorie de médicaments est présente sur le marché dans le cas des dermatites sévères n'ayant pas répondu aux traitements de première intention et aux immunosuppresseurs [76]. Ce sont les inhibiteurs des Janus (abrégé Jak) kinase. Ces médicaments existent sous forme topique ou orale. Pour les reconnaître, ils portent tous le suffixe -inib.

Les Jak kinases sont des enzymes qui interviennent majoritairement dans l'activation des signaux inflammatoires produits par les cytokines via la voie JAK/STAT. Il existe plus de 50 cytokines différentes utilisant la voie de signalisation JAK-STAT, dont les cytokines IL-2, IL-6, IL-13 [77].

Les Jak kinases se localisent au niveau de la membrane cellulaire du côté intracellulaire. Lorsqu'elles sont activées, elles stimulent les STAT (protéines), déclenchant ainsi le processus de différenciation cellulaire et initiant les réponses immunitaires [77].

Les inhibiteurs de Jak agissent au niveau de l'enzyme en inhibant son action ce qui va empêcher l'activation des STAT (Figure 34) [77] :

- Le Delgocitinib, un inhibiteur topique, empêche l'activation de STAT3 ce qui va améliorer la fonction de la barrière cutanée et permet de favoriser la production de filaggrine et de facteurs naturels d'hydratation.
- Le Baricitinib, quant à lui, est un inhibiteur oral sélectif et réversible des JAK 1 et JAK 2. Il agit en inhibant le signal de transduction des cytokines de type Th2 comme l'IL-4, IL-5 et IL-13.



**Figure 34 : Mode d'action des JAK kinases.** Ils agissent à deux endroits différents : empêche l'activation de STAT3 (delgocitinib) et inhibe le signal de transduction des cytokines de type Th2 (baricitinib) [77].

Le score EASI a encore une fois été utilisé et a montré que les patients traités par delgocitinib présentent une amélioration de 54.2% face à une amélioration de 4.8% pour le groupe placebo. En ce qui concerne le baricitinib, des études ont également révélés que l'amélioration du score EASI varie favorablement avec l'utilisation des inhibiteurs de Jak kinase. En effet, une amélioration de 48% a été constatée chez les patients traités, comparativement à 23% dans le groupe ayant reçu un placebo [16].

Concernant les effets indésirables, ces médicaments peuvent provoquer des troubles cardiovasculaires majeurs, caillots sanguins, infections graves, cancers, voire le décès. C'est pour cela qu'ils ne sont proposés qu'aux patients de moins de 65 ans sans antécédents de troubles cardiovasculaire et n'ayant pas fumé durant de longues périodes [76].

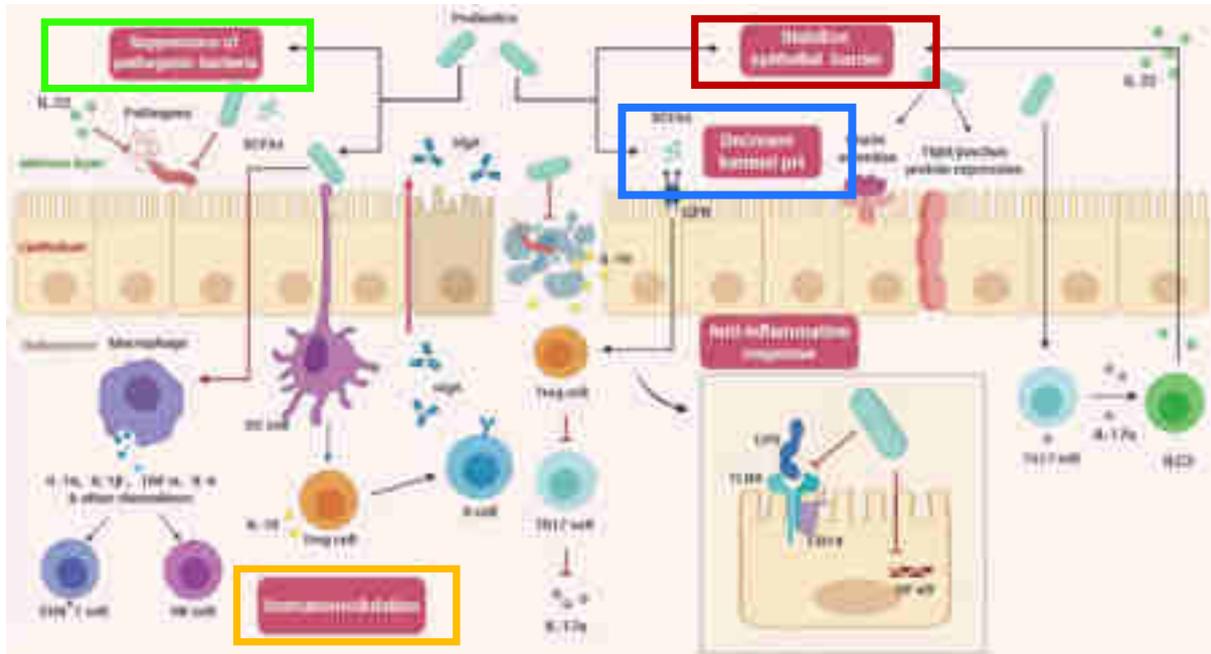
## VII. Méthodes complémentaires

### a. Probiotiques

L'OMS décrit les probiotiques comme étant " des organismes vivants, qui, quand administrés en certaines quantités, confèrent un bénéfice à l'hôte". Avec le développement de l'axe intestin-peau et les nombreuses études indiquant un rôle du microbiote intestinal, le potentiel des probiotiques est de plus en plus mis en lumière pour le traitement de pathologies cutanées, dont la dermatite atopique.

Les genres les plus utilisés pour fabriquer les produits sont les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium* pour les bactéries et pour les levures on retrouve l'espèce *Saccharomyces Boulardii* [78].

Les probiotiques vont agir via différents modes d'action qui sont représentés en figure 35. Chez les patients atteints de dermatite atopique, une dysbiose intestinale est présente. La prise de probiotique permet alors de "rapporter" les MO commensaux qui vont entrer en **compétition avec les germes pathogènes et les neutraliser**. De plus, les métabolites bénéfiques pour le microbiote, comme les amino-acides ou les acides gras à courtes chaînes, vont pouvoir être synthétisés en plus grande quantité. Ces métabolites exercent des effets **immunomodulateurs** en favorisant la différenciation des lymphocytes T régulateurs de type Th1, c'est-à-dire limitant les réponses inflammatoires. Les métabolites permettent également de **diminuer la valeur du pH intestinal** le rendant nocif pour les germes pathogènes et participent à **l'intégrité de la paroi intestinale**, empêchant ainsi le passage de germes et/ou toxines dans l'organisme. Enfin, les probiotiques vont favoriser la production des IgA, immunoglobulines sécrétées par les cellules de Peyer qui sont dirigées contre les MO pathogènes [78].



**Figure 35 : Effets des probiotiques sur l'organisme.** Les probiotiques supprime les germes pathogènes en entrant en compétition et en inhibant leur croissance (vert). Ils exercent des effets immunomodulateurs (jaune) en limitant les réponses inflammatoires. Ils permettent de diminuer la valeur du pH intestinal (vert) et garantissent l'intégrité de la barrière épithéliale (rouge) via la production des métabolites bénéfiques tels que les SCFAs [78].

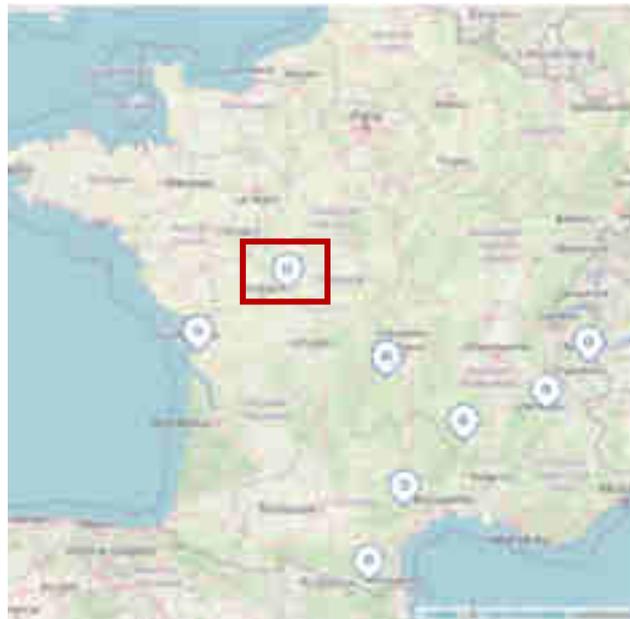
De plus, les probiotiques sont également conseillés à la femme enceinte car permet de limiter le risque de développement de DA chez le fœtus : Par exemple, la prise de *B.breve* et *B.longum*

par des femmes enceintes a permis de diminuer significativement le risque de développer la DA par l'enfant [78]. Néanmoins il est nécessaire de nuancer ces résultats car la DA est multifactorielle. Il faut toujours garder en tête que l'environnement et les modes de vie peuvent également impacter les résultats [78].

#### b. Cures thermales

Les cures thermales apportent des effets bénéfiques sur la santé des patients. Effectivement, outre leur impact sur la peau, des ateliers sont organisés pour que les patients se sentent accompagnés et puissent mieux appréhender leur pathologie. Des cures thermales peuvent également être prescrites par un dermatologue et une cure par an d'une durée de 18 jours est prise en charge par la sécurité sociale [79].

Il existe de nombreux centres de cures en France répartis sur la moitié sud du territoire (Figure 36). Parmi tous ces centres, la station thermale de La Roche-Posay dans la région Nouvelle Aquitaine est la référence française, voire européenne, du thermalisme dermatologique [79].



**Figure 36 Répartition des centres thermaux en France.** De nombreux centres se situent dans la moitié sud de la France. La station thermale de la Roche-Posay est la référence française (rouge) [79].

Les soins thermaux prodigués lors d'une cure de trois semaines durent environ deux heures par jour et sont suivis d'une période de repos. Les patients bénéficient quotidiennement de bains, douches et pulvérisations d'eau thermale (Tableau 9) [80].

**Tableau 9 : Soins dispensés lors d'une cure thermale chez La Roche Posay d'après le site de la station thermale ainsi que leurs effets sur la peau [80].**

	Soins	Propriétés
<b>Soins essentiels/ fondamentaux</b>	Douche filiforme	Appliquée chaque matin, sans douleur, ciblé sur les zones comportant des lésions importantes.
	Pulvérisations	Apaisent et déposent un pansement silicaté calcique sur la peau. Action anti-inflammatoire et antiprurigineuse
	Bains simples ou aérogazeux	Action décongestionnante et relaxante. Ayant un effet émollient, anti-inflammatoire et sédatif
	Cure de boisson	Assure l'élimination des toxines et une action diurétique
<b>Soins complémentaires (selon la pathologie)</b>	Enveloppe dermatologique	Soins hydratants et émollients luttant contre les sécheresses sévères
	Masque apaisant, compresses d'eau	Application de compresses d'eau thermale au niveau des zones fortement inflammatoires. Soins apaisants et cicatrisants et antiprurigineux
	Héliothérapie naturelle	Traitement par les rayons solaires. Combine les effets de l'eau et ceux des UV.

Les eaux thermales ont en effet une composition riche en sels minéraux et oligo-éléments leur conférant des propriétés apaisantes, adoucissantes et anti-irritantes mais permettant également de favoriser le microbiote cutané [80].

### c. Photothérapie

L'orientation vers des techniques de photothérapie est apparue dans les années 1890. Les premiers essais de photothérapies ont vu le jour lorsque le Docteur Morrison et son équipe ont remarqué que l'état des patients les plus exposés aux rayons du soleil était meilleur que celui des patients moins exposés. Ils ont donc essayé de traiter les patients en administrant du psoralène et en les exposant aux UV, obtenant des résultats positifs [24].

A l'heure actuelle on distingue plusieurs types de photothérapie pour soigner la dermatite atopique :

- Lumière naturelle
- Photothérapie UVB à bande étroite (311-313nm)
- Photothérapie UVB à bandes large (270-350nm)
- Photothérapie UVA seule (320 and 400nm) OU PUVA (avec du psoralène en per os)
- Photothérapie UVA-UVB
- Photothérapie UVA1 (340-400nm)

Parmi ces techniques possibles, les photothérapies par UVA et UVA-UVB présentent de nombreux effets indésirables et ne seront donc pas fréquemment utilisées. On privilégiera en général la photothérapie UVB à large bande [24].

Les connaissances sur les effets indésirables et dangereux des UV étant bien connus dans le monde médical, des recommandations avant démarrage de la photothérapie ont été établies [24]. Par exemple, il est précisé que la photothérapie est à proposer uniquement si les patients ne répondent pas aux traitements médicaments de première et seconde intention. Il est obligatoire de réaliser les sessions de photothérapies sous la supervision d'un professionnel de santé et d'un physicien spécialiste en photothérapie.

Le protocole de photothérapie est lui aussi adapté en fonction du patient (Tableau 10). En général, le personnel soignant se base sur le type de peau, allant de type I pour des peaux très claire à VI pour des peaux très foncées, ou alors en fonction de la dose érythémateuse minimale (DEM ou MED), qui correspond à la plus petite quantité de lumière capable de déclencher après 24h un coup de soleil à l'endroit de l'exposition [24].

**Tableau 10 : Lien entre doses appliquée selon la dose érythémateuse minimale (MED) (a) et le type de peau (b). La dose est adaptée au patient de sorte à limiter au maximum les effets indésirables possibles [24].**

<b>According to MED:</b>	
Initial UVB	50% of MED
Treatments 1 -20	Increase by 10% of initial MED
Treatment ≥ 21	Increase as ordered by physician

<b>Dosing Guidelines for Narrowband UVB</b>			
<b>According to skin type:</b>			
Skin Type	Initial UVB dose (mJ/cm <sup>2</sup> )	UVB Increase After Each Treatment (mJ/cm <sup>2</sup> )	Maximum dose (mJ/cm <sup>2</sup> )
I	110	15	2000
II	220	25	2000
III	260	40	2000
IV	440	45	2000
V	250	40	2000
VI	400	25	2000

Les effets indésirables que peuvent faire survenir cette technique sont l'apparition de brûlures

et d'érythèmes dans les 12 à 24h suivant la photothérapie, l'apparition de prurit. Des effets à long terme peuvent également se manifester comme le vieillissement accéléré de la peau ou l'apparition de mélanome. Néanmoins, avec les précautions et l'encadrement de cette méthode tous les effets indésirables cités ne sont que très rarement rencontrés [24].

## Conclusion

Les microbiotes sont de véritables écosystèmes dont les éléments et les composants communiquent à la fois entre eux mais également avec l'hôte permettant de maintenir ce dernier en bonne santé. La composition des microbiotes est unique et n'est pas figée dans le temps. Ces changements peuvent être dus à de nombreux facteurs pouvant aboutir à des dysbioses. Ces dysbioses jouent un rôle dans le développement et l'aggravation des pathologies, notamment au niveau de la dermatite atopique. L'entrée des pathogènes dans l'organisme sera facilitée à travers la peau par une dysbiose cutanée et à travers la paroi intestinale par une dysbiose intestinale. S'en suivra alors un dérèglement du système immunitaire provoquant des réponses inflammatoires.

La prise en charge des patients atteints de DA ne concerne pas uniquement le traitement médicamenteux mais cherche aussi à améliorer la qualité de vie du patient. De nombreux conseils et habitudes de vie sont dispensés par le personnel soignant, à travers l'Éducation Thérapeutique du Patient, afin de permettre au patient de mieux appréhender sa pathologie. Les nombreux conseils d'hygiène et alimentaire permettent de lutter contre les effets de la DA et ciblent très souvent les microbiotes. L'application de soins topiques exerce ainsi une activité de restauration du microbiote cutané, de même que des conseils alimentaires permettant de repeupler le microbiote intestinal. Grâce à ces observations, de nouvelles approches sollicitant le microbiote semblent se développer et être en passe de devenir des thérapies de demain.

Les industries cosmétiques ont d'ailleurs bien intégré cette notion et font du microbiote cutané la pierre angulaire d'une nouvelle génération de produits cosmétiques. On parle même de **Révolubiome** [81]. De nombreux laboratoires cosmétiques travaillent à commercialiser des produits contenant ces éléments issus du monde des biotiques :

- **La Roche-Posay**, avec le développement de produits spécifiques au sein des gammes Lipikar, Tolériane et Effaclar.

- **Lancôme** et son projet Advanced Génifique lancé en 2019 : une nouvelle version du sérum anti-age, enrichie de 7 prébiotiques et fractions de probiotiques qui rééquilibre le microbiome pour une peau qui récupère plus vite, paraît plus forte et visiblement plus jeune
- **Gallinée cosmétique**, marque cosmétique prônant l'utilisation de pré et probiotique au sein de leurs produits

Enfin, le microbiote intestinal n'est pas en reste et une approche thérapeutique est en cours d'essai pour le traitement de la DA : **la Transplantation du microbiote fécal (TMF)** [82]. Cette méthode consiste à administrer une préparation de matière fécale issue d'un sujet sain à un patient atteint d'une pathologie liée à une altération du microbiote intestinal, en vue d'exercer des effets thérapeutiques. A l'heure actuelle, la seule indication pour une transplantation fécale est l'infection récidivante à *Clostridium difficile*. Dans le cadre de la DA, les recherches n'en sont encore qu'à un stade précoce, avec de nombreux tests réalisés sur des modèles murins et seulement une étude menée sur l'Homme a été trouvée sur les bases de données en ligne et datant de décembre 2021 [82].

Les patients sélectionnés pour une TMF sont tous âgés de plus de 18 ans, atteints de DA sévère à modérée depuis plus de trois ans avec un score SCORAD supérieur ou égal à 25. D'autre part, les patients ne doivent pas être touchés par d'autres pathologies cutanées, ni avoir consommé d'antibiotique ni avoir réalisé une séance de photothérapie. A cela s'ajoute, pour les patientes femmes, la condition de ne pas être enceinte. Au total, 15 patients ont été enrôlés, dont 9 qui sont allés au bout de l'étude [82].

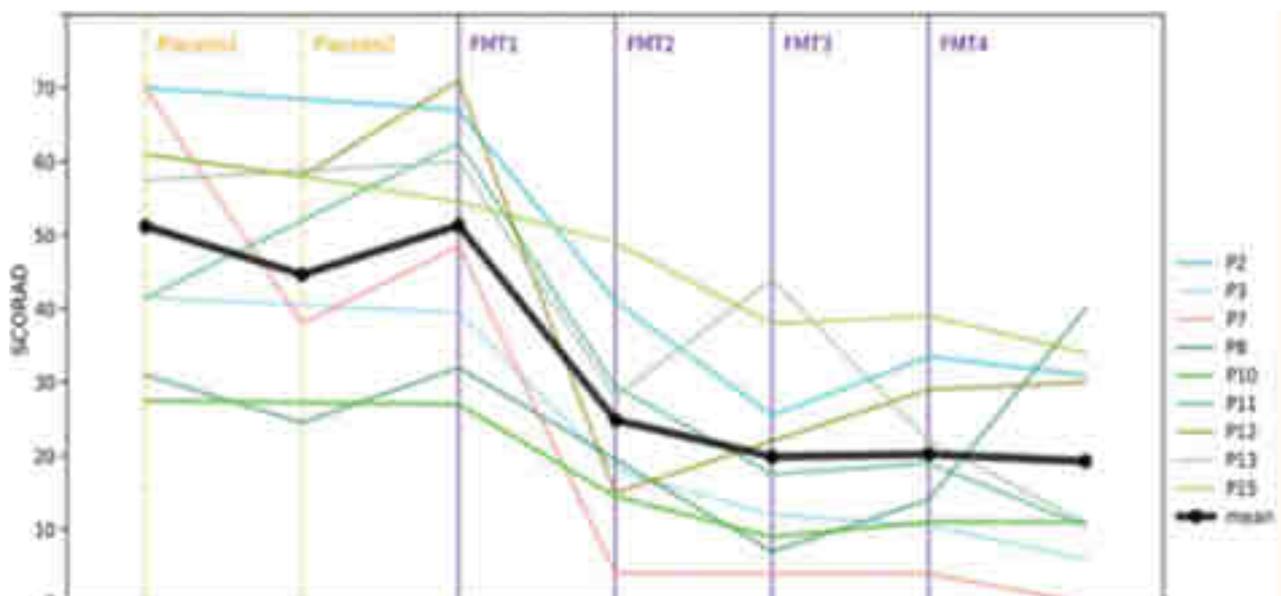
Les donneurs, quant à eux, sont au nombre de trois et sont des personnes en bonne santé et sans pathologies sous-jacentes, âgés entre 18 et 50 ans avec un IMC entre 18.5 et 24.9 kg/m<sup>2</sup>. De même, ils ne devaient pas avoir consommé d'antibiotiques dans les trois derniers mois [82].

Pour cette étude, la TMF s'est faite par injection de gélule, à raison d'une prise toutes les deux semaines en commençant par 2 cycles de placebos puis 4 cycles de transplantation fécale. Les patients ont ensuite été surveillés deux semaines après la fin de tous les cycles (S12) jusqu'à six semaines après (S18) [82].

Le score SCORAD, la fréquence d'application hebdomadaire de dermocorticoïdes et la composition du microbiote sont les trois paramètres étudiés dans cet essai. Les analyses ont été

faites au début de l'étude, avant chaque transplantation fécale puis à un et huit mois après la dernière transplantation fécale [82].

Avant le traitement, le SCORAD moyen des patients était de  $51.2 \pm 16.2$  avec 4 patients se trouvant dans la catégorie modérée (25-50) et 5 dans la catégorie sévère (>50). L'usage de dermocorticoïde était de  $10.4 \pm 3.5$  applications par semaine. Suite à l'étude, les résultats ont montré (Figure 37) [82] qu'il n'y a pas eu de changement significatif du score SCORAD à la suite des deux transplantations placebo. En revanche, il s'est significativement amélioré à la suite de la première transplantation fécale puisqu'on observe une amélioration de  $59.2 \pm 34.9\%$  avec une amélioration de 77% pour le patient numéro 7 (courbe rouge). Enfin, une nouvelle amélioration a été observée semaine 18 soit 2 mois après la dernière transplantation fécale avec une amélioration de l'ordre de  $85.5 \pm 8.4\%$ . De même, la fréquence d'application des dermocorticoïdes (non schématisé ici) a diminué que ce soit tout au long et après l'étude [82].



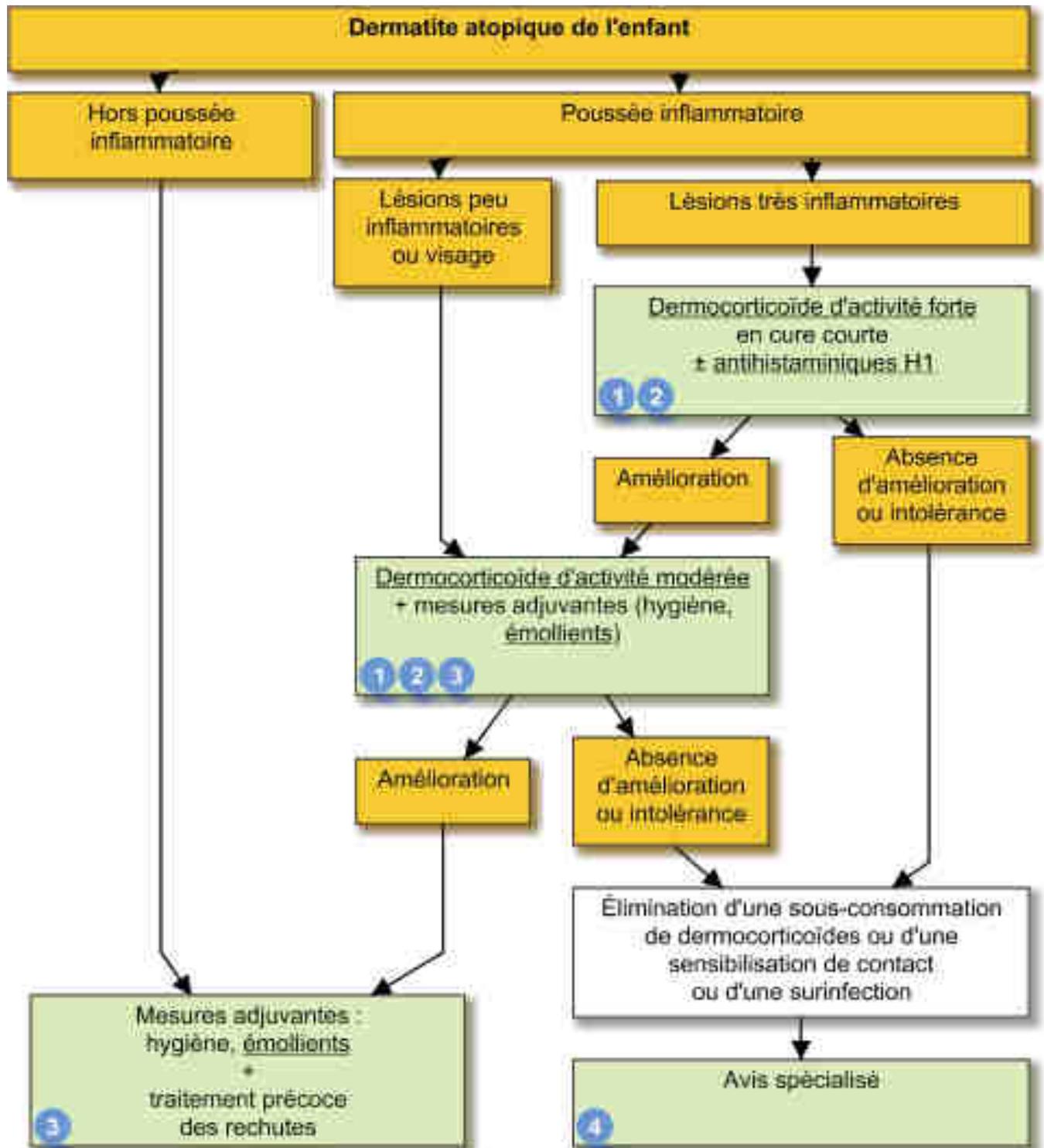
**Figure 37 : Évolution des mesures SCORAD des patients pendant la durée de l'étude en fonction des traitements par placebo et des TMF. La ligne noire représente le SCORAD moyen des patients. La ligne verticale indique les traitements par placebo et les TMF [82].**

La TMF, dans le cadre de la dermatite atopique semble donc être une solution thérapeutique envisageable même si plusieurs études supplémentaires sont encore à réaliser afin de s'assurer de l'efficacité - sûreté - qualité de ce genre de stratégie thérapeutique. Il en va de même avec toutes ces avancées et émergence de nouveaux produits cosmétique qui doivent engendrer en parallèle un véritable travail au niveau du cadre réglementaire afin de contrôler au mieux l'utilisation de ces types de produits et donc la sécurité des patients/utilisateurs [83].

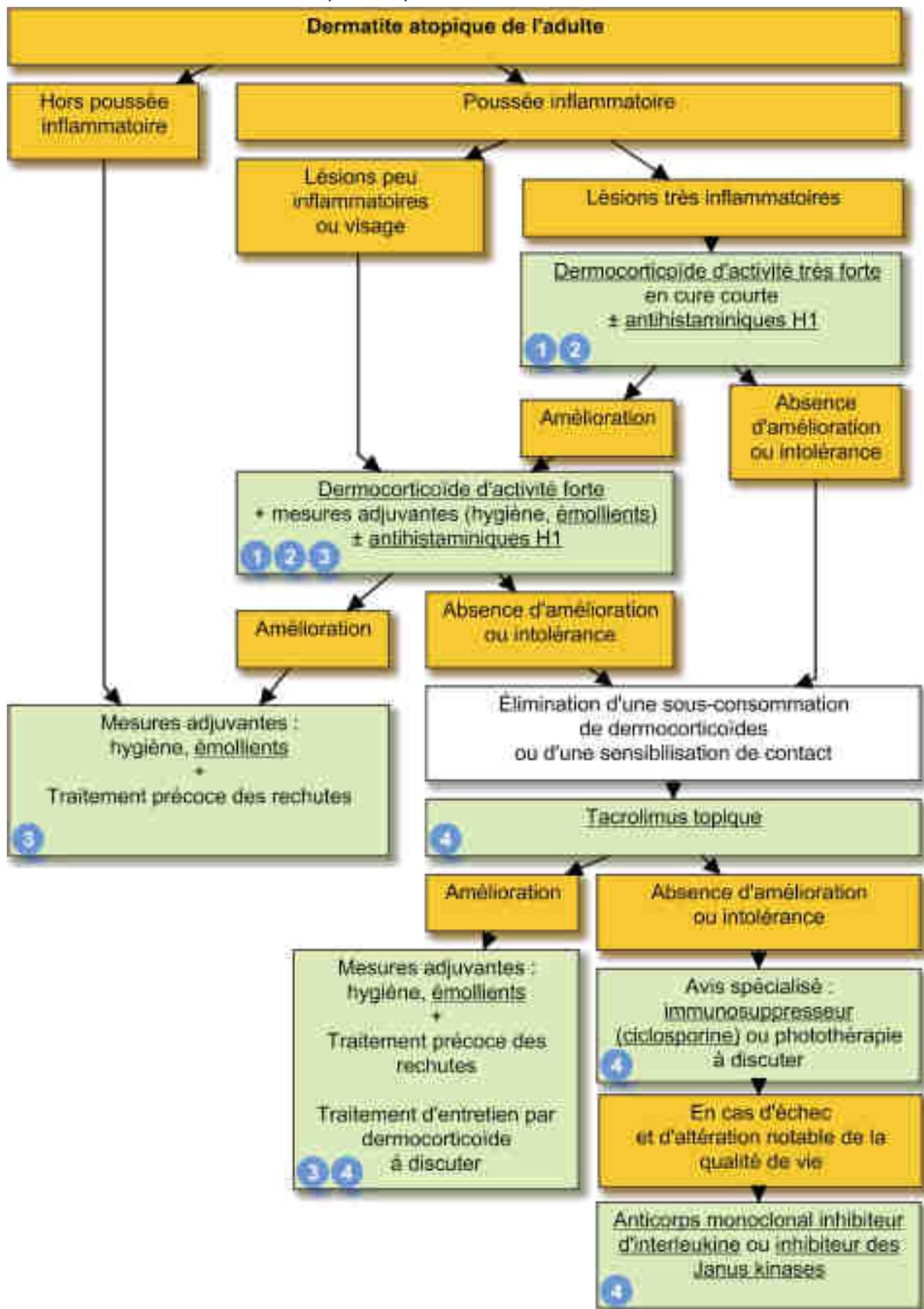
Pour finir, la connaissance de la DA et l'implication du microbiote cutané prend de plus en plus de place dans la sphère scientifique et médicale. Les avancées et découvertes issues des recherches pendant les prochaines années permettront encore de développer ces connaissances et améliorer la prise en charge et la qualité de vie du patient.

# Annexes

## Annexe 1 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'enfant



## Annexe 2 : Schéma thérapeutique de la DA chez l'adulte



# Bibliographie

1. « Fonction de la peau - A propos de la peau | EUCERIN ». <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/comprendre-la-peau/structure-et-fonction-de-la-peau> (27 septembre 2023).
2. Sanford, James A., et Richard L. Gallo. 2013. « Functions of the skin microbiota in health and disease ». *Seminars in immunology* 25(5): 370-77.
3. Grice, Elizabeth A., et Julia A. Segre. 2011. « The skin microbiome ». *Nature reviews. Microbiology* 9(4): 244-53.
4. Flowers, Laurice, et Elizabeth A. Grice. 2020. « The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward ». *Cell host & microbe* 28(2): 190-200.
5. Liang, Guanxiang, et Frederic D. Bushman. 2021. « The human virome: assembly, composition and host interactions ». *Nature Reviews. Microbiology* 19(8): 514-27.
6. Dominguez-Bello, Maria G. et al. 2010. « Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107(26): 11971-75.
7. « Gender differences in skin: A review of the literature - ScienceDirect ». <https://www-sciencedirect-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S1550857907800611?via%3Dihub> (5 janvier 2024).
8. Robert, Clémence et al. 2022. « Influence of Sex on the Microbiota of the Human Face ». *Microorganisms* 10(12): 2470.
9. Townsend, Elizabeth C., et Lindsay R. Kalan. 2023. « The dynamic balance of the skin microbiome across the lifespan ». *Biochemical Society Transactions* 51(1): 71-86.
10. Robert, Clémence et al. 2022. « Influence of Sex on the Microbiota of the Human Face ». *Microorganisms* 10(12): 2470.
11. Gupta, Vinod K., Sandip Paul, et Chitra Dutta. 2017. « Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity ». *Frontiers in Microbiology* 8: 1162.
12. Flohr, C., D. Pascoe, et H.c. Williams. 2005. « Atopic Dermatitis and the ‘Hygiene Hypothesis’: Too Clean to Be True? ». *British Journal of Dermatology* 152(2): 202-16. doi:[10.1111/j.1365-2133.2004.06436.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06436.x).
13. Miyano, Takuya, Alan D. Irvine, et Reiko J. Tanaka. 2022. « Model-Based Meta-Analysis to Optimize Staphylococcus aureus-Targeted Therapies for Atopic Dermatitis ». *JID Innovations* 2(3). [https://www.jidinnovations.org/article/S2667-0267\(22\)00017-0/fulltext](https://www.jidinnovations.org/article/S2667-0267(22)00017-0/fulltext) (12 juillet 2022).
14. Écale, Florine. « Mise en place de modèle de microbiotes intestinal et cutané in vitro pour l'étude de leur interaction avec les xénobiotiques », Thèse de doctorat, Université de Poitiers, 2021
15. Zoio, Patrícia, Sara Ventura, Mafalda Leite, et Abel Oliva. 2021. « Pigmented Full-Thickness Human Skin Model Based on a Fibroblast-Derived Matrix for Long-Term Studies ». *Tissue Engineering. Part C, Methods* 27(7): 433-43.
16. Baudrimont, Mme Isabelle. « Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement ».
17. Becker, Marie. « Dermatite atopique: prise en charge et conseils à l'officine ».
18. Nutten, Sophie. 2015. « Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors ». *Annals of Nutrition and Metabolism* 66(Suppl. 1): 8-16.
19. « Atopic Dermatitis in the Pediatric Population: A Cross-Sectional, International Epidemiologic Study ». 2021. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 126(4): 417-428.e2.
20. Ricard, Adeline. « État des lieux en 2021 de la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant en médecine de premier recours ».

21. Kim, Jihyun, Byung Eui Kim, et Donald Y. M. Leung. 2019a. « Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications ». *Allergy and Asthma Proceedings* 40(2): 84-92.
22. Descargues, Pascal et al. 2005. « Spink5-Deficient Mice Mimic Netherton Syndrome through Degradation of Desmoglein 1 by Epidermal Protease Hyperactivity ». *Nature Genetics* 37(1): 56-65.
23. Masson, Elsevier. « Identification et caractérisation de deux nouvelles mutations du gène *SPINK5* associées à une forme atténuée du syndrome de Netherton ». *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1269411/identification-et-caracterisation-de-deux-nouvelle> (6 août 2023).
24. Sidbury, Robert et al. 2014. « GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 71(2): 327-49.
25. Casterline, Benjamin W., et Amy S. Paller. 2021. « Early development of the gut microbiome: Therapeutic opportunities ». *Pediatric research* 90(4): 731-37.
26. « Tabac et alcool - Dermatite atopique (Eczéma atopique) - Dermatite atopique ». <https://www.dermatite-atopique.fr/vivre/la-dermatite-atopique-le-tabac-et-lalcool/> (17 juillet 2023).
27. Kantor, Robert, Ashley Kim, Jacob Thyssen, et Jonathan I. Silverberg. 2016. « Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 75(6): 1119-1125.e1.
28. « Comprendre la dermatite atopique | Fondation Eczéma ». <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique> (29 septembre 2023).
29. « Les différentes localisation de l'eczéma | Fondation Eczéma ». <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/comprendre/localisations> (3 août 2023).
30. Frazier, Winfred, et Namita Bhardwaj. 2020. « Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment ». *American Family Physician* 101(10): 590-98
31. « Dermatite atopique (eczéma) - Troubles dermatologiques ». *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-ecz%C3%A9ma> (29 septembre 2023)
32. « Outils pour évaluer la dermatite atopique | Campus Sanofi ». <https://campus.sanofi.fr/fr/ressources/comment-evaluer-la-dermatite-atopique> (1 août 2023).
33. « Dermatite atopique : évaluer son impact ». <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/dermatite-atopique-evaluer-son-impact.html> (2 août 2023).
34. « Les évolutions possibles de l'eczéma ». 2023. *Association Française de l'eczéma*. <https://www.associationeczema.fr/les-evolutions-possibles-de-leczema/> (27 octobre 2023).
35. Edslev, S, T Agner, et P Andersen. 2020. « Skin Microbiome in Atopic Dermatitis ». *Acta Dermato Venereologica* 100(12): adv00164.
36. Faergemann, Jan. 2002. « Atopic Dermatitis and Fungi ». *Clinical Microbiology Reviews* 15(4): 545.
37. Pauline Soulas-Sprauel « Immunité innée et adaptative ». Cours d'immunologie DFSP2 Faculté de Pharmacie de Strasbourg, 2020
38. « Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC6436881/> (27 octobre 2023).
39. Cisneros, Bulmaro et al. 2022a. « Immune System Modulation in Aging: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets ». *Frontiers in Immunology* 13: 1059173.
40. Du, Jianguang et al. 2022a. « FOXP3 exon 2 controls Treg stability and autoimmunity ». *Science immunology* 7(72): eabo5407.

41. Tiffany, Connor R., et Andreas J. Bäumlér. 2019. « Dysbiosis: from fiction to function ». *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 317(5): G602-8.
42. Tsuge, Mitsuru et al. 2021. « Current Insights into Atopic March ». *Children* 8(11): 1067.
43. « Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC9311318/> (27 octobre 2023).
44. Biard, Noémie. 2016. « Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson ». other. Université de Lorraine. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734070> (15 septembre 2023).
45. Céline Dupieux – « Le microbiote intestinal » <https://www.crioac-lyon.fr/wp-content/uploads/documents/diu/2018/Le-microbiote-intestinal.pdf> ( 20 septembre 2023)
46. Landman, C., et E. Quévrain. 2016. « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique ». *La Revue de Médecine Interne* 37(6): 41823.
47. Arumugam, Manimozhiyan et al. 2011. « Enterotypes of the Human Gut Microbiome ». *Nature* 473(7346): 174.
48. Manos, Jim. 2022. « The human microbiome in disease and pathology ». *Apmis* 130(12): 690705.
49. Cresci, Gail A., et Emmy Bawden. 2015. « The Gut Microbiome: What we do and don't know ». *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 30(6): 73446.
50. Jandhyala, Sai Manasa et al. 2015. « Role of the normal gut microbiota ». *World Journal of Gastroenterology : WJG* 21(29): 87878803.
51. « Scratching the surface: Alterations of skin microbiota in the initiation of eczematous dermatitis | Science Translational Medicine ». <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aac499> (27 octobre 2023).
52. Leung, D. et al. 2018. « Amendment history : Erratum ( April 2004 ) New insights into atopic dermatitis ». [https://www.semanticscholar.org/paper/Amendment-history-%3A-Erratum-\(April-2004-\)-New-into-Leung-Boguniewicz/89031f249c859c0e75f853d0f122a96996dd9f69](https://www.semanticscholar.org/paper/Amendment-history-%3A-Erratum-(April-2004-)-New-into-Leung-Boguniewicz/89031f249c859c0e75f853d0f122a96996dd9f69) (27 octobre 2023).
53. Sadowsky, Rachel L., Pranvera Sulejmani, et Peter A. Lio. 2023. « Atopic Dermatitis: Beyond the Skin and Into the Gut ». *Journal of Clinical Medicine* 12(17): 5534.
54. Li, Jiali et al. 2021. « Immunological Modulation of the Th1/Th2 Shift by Ionizing Radiation in Tumors (Review) ». *International Journal of Oncology* 59(1): 50.
55. Kiecka, Aneta, Barbara Macura, et Marian Szczepanik. 2023. « Modulation of allergic contact dermatitis via gut microbiota modified by diet, vitamins, probiotics, prebiotics, and antibiotics ». *Pharmacological Reports* 75(2): 236-48.
56. « La dermatite atopique : une réponse inflammatoire de type 2 | Campus Sanofi ». <https://campus.sanofi.fr/fr/contenus-scientifiques/dermatologie/mieux-comprendre/2021/la-dermatite-atopique-une-reponse-inflammatoire-de-type-2> (27 octobre 2023).
57. « Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC6021588/> (6 septembre 2022).
58. Lee, So-Yeon, Eun Lee, Yoon Mee Park, et Soo-Jong Hong. 2018. « Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis ». *Allergy, Asthma & Immunology Research* 10(4): 354-62.
59. HAS – [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/demarche\\_centree\\_patient\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/demarche_centree_patient_web.pdf) (27(27)octobre 2023)
60. « Votre enfant à de l'eczéma - Association Française de l'eczéma ».
61. « Eczéma ou dermatite atopique : causes et symptômes ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique> (23 juillet 2023).

62. « Eczéma et diversification alimentaire de bébé | Fondation Eczéma ». <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/etre-accompagne/conseils-pratiques/diversification-alimentaire-du-bebe-risque-atopique> (27 octobre 2023).
63. Sala-Cunill, A et al. 2018. « Basic Skin Care and Topical Therapies for Atopic Dermatitis: Essential Approaches and Beyond ». *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 28(6): 379-91.
64. « Comment bien appliquer son dermocorticoïde ? | Fondation Eczéma ». <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/etre-accompagne/conseils-pratiques/comment-bien-appliquer-son-dermocorticoide> (27 octobre 2023).
65. « Dermo-corticoïdes : l'essentiel à savoir - Ordoscopie.fr ». <https://ordoscopie.fr/lessentiel-sur-les-dermocorticoïdes/> (27 octobre 2023).
66. « L'unité phalangette dans l'eczéma ». 2020. *Eczéma atopique*. <https://www.mag-da.fr/l-unite-phalangette-dans-l-eczema/> (11 janvier 2024).
67. « Eczéma et wet wrapping - Association Française de l'eczéma ». <https://www.associationeczema.fr/eczema-et-wet-wrapping/> (4 novembre 2023).
68. « Recommandations Dermatite atopique de l'adulte ». VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html> (11 janvier 2024).
69. « Ciclosporine - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html> (27 octobre 2023).
70. « DUPIXENT 200 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/dupixent-200-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-201892.html> (27 octobre 2023).
71. Harb, Hani, et Talal Chatila. 2020. « Mechanisms of Dupilumab ». *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 50(1): 5-14.
72. « Tralokinumab : substance active à effet thérapeutique - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tralokinumab-100118.html> (27 octobre 2023).
73. Number 1, STL Volume 28. 2023. « Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis ». <https://www.skintherapyletter.com/atopic-dermatitis/tralokinumab/> (27 octobre 2023).
74. « Traitement de l'eczéma par biothérapie : le TRALOKINUMAB ». 2022. *Association Française de l'eczéma*. <https://www.associationeczema.fr/traitement-de-leczema-par-biotherapie-le-tralokinumab/> (27 octobre 2023).
75. « Tralokinumab treatment improves the skin microbiota by increasing the microbial diversity in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Analysis of microbial diversity in ECZTRA 1, a randomized controlled trial - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S0190962222031504?via%3Dihub> (27 octobre 2023).
76. « Actualité - Inhibiteurs de Janus kinase et traitement des maladies inflammatoires chroniques : restrictions d'utilisation pour diminuer le risque d'effets indésirables graves ». ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/inhibiteurs-de-janus-kinase-et-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-restrictions-dutilisation-pour-diminuer-le-risque-deffets-indesirables-graves> (27 octobre 2023).
77. « Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/scd-rproxy.u-strasbg.fr/science/article/pii/S1323893021001398?via%3Dihub> (27 octobre 2023).
78. Fang, Zhifeng et al. 2021. « Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review ». *Frontiers in Immunology* 12: 720393
79. « Eau thermale et dermatite atopique - Association Française de l'eczéma ». <https://www.associationeczema.fr/eau-thermale-et-dermatite-atopique/> (27 octobre 2023).

80. « Centre Thermal La Roche-Posay | L'eau Thermale ». <https://centrethermal.laroche-posay.fr/Eau-Thermale-La-Roche-Posay> (27 octobre 2023).
81. « LBiome™ - LBiome - Pioneer In Postbiotics ». 2021. <https://www.lbiome-postbiotic.com/lbiome/> (27 octobre 2023).
82. « Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis - PMC ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pmc/articles/PMC8926506/> (27 octobre 2023).
83. MARQUIER. 2023. « Cosmétiques et microbiome : un cadre réglementaire... en construction ! » *Cosmed*. <https://www.cosmed.fr/cosmetiques-et-microbiome-un-cadre-reglementaire-en-construction/> (27 octobre 2023).

## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SEYLLER

Prénom : Bénédicte

Né le 22 janvier 1998 à Strasbourg

### **PLACE DU MICROBIOTE DANS LES PATHOLOGIES CUTANÉES, EXEMPLE DE LA DERMATITE ATOPIQUE**

Date et lieu de la soutenance : à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

#### **RESUME**

Ces dernières années ont montré l'implication du microbiote cutané dans de nombreuses pathologies cutanées et notamment dans le cadre de la dermatite atopique. Le microbiote correspond à l'ensemble des flores microbiennes qui composent physiologiquement notre organisme. Néanmoins l'équilibre entre tous les composants peut vaciller faisant apparaître diverses pathologies. Les dysbioses microbiennes et leur impact sur le système immunitaire favorisent ainsi l'apparition de dermatite atopique. Cette pathologie touche de plus en plus de personnes dans le monde entier, notamment via l'expansion et l'industrialisation des villes qui est toujours plus forte. Puisqu'un dérèglement du microbiote est responsable de pathologies, les recherches sont de plus en plus orientées à faire du microbiote un allié dans la prise en charge des patients, que ce soit par la prise de probiotique, des soins appliqués sur la peau ou le développement de transplantation de microbiote fécal.

#### **Mots clés**

Microbiote cutané – Dermatite atopique – dysbiose – axe intestin/peau – flore microbienne – système immunitaire

**Directeur de Thèse** : Monsieur Emmanuel BOUTANT