



**HAL**  
open science

# L'interrelation entre le microbiote intestinal et le microbiote cutané : l'équilibre ou le déséquilibre de ces écosystèmes et leur impact sur la physiopathologie cutanée

Jéromine Gaspérini

► **To cite this version:**

Jéromine Gaspérini. L'interrelation entre le microbiote intestinal et le microbiote cutané : l'équilibre ou le déséquilibre de ces écosystèmes et leur impact sur la physiopathologie cutanée. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03952812

**HAL Id: dumas-03952812**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03952812v1>**

Submitted on 23 Jan 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 2 DÉCEMBRE 2022

PAR

Madame GASPÉRINI Jérôme

Née le 7 février 1995 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

### TITRE :

**L'INTERRELATION ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET  
LE MICROBIOTE CUTANÉ :  
L'ÉQUILIBRE OU LE DÉSÉQUILIBRE DE CES ÉCOSYSTÈMES  
ET LEUR IMPACT SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE CUTANÉE**

### JURY :

Président : Pr Philippe PICCERELLE

Membres : Dr Alexandrine BERTAUD

Dr Sami CORCOS

Dr Claire CÉRINI

Dr Pascal PRINDERRE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

<p align="center"><b>DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE</b> Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE</p>
---

<p align="center"><b>PROFESSEURS</b></p>
--

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANTS CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON
BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## **MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUE A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIF MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN  
**F. DIGNAT-GEORGE**



# Remerciements

Monsieur le **Professeur Philippe Piccerelle**, je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous m'avez accompagnée pendant de nombreuses années, en particulier durant le Master Dermo-cosmétique et pour la rédaction de cette thèse. La richesse de votre enseignement m'a permis d'acquérir un socle solide et diversifié de connaissances.

Madame le **Docteur Alexandrine Bertaud**, je vous suis extrêmement reconnaissante de m'avoir guidée et soutenue durant l'année de Master et pour la rédaction de la thèse. Votre bienveillance et votre écoute m'ont permis d'avancer sereinement dans ce travail.

Monsieur le **Docteur Sami Corcos**, je te remercie de m'avoir formée au sein de l'entreprise TransPlantes. Tu m'as apporté une vision exhaustive du métier de pharmacien, par tes convictions et les différentes missions réalisées parmi lesquelles tu alternes. Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Madame le **Docteur Claire Cérini**, je tiens à vous remercier pour votre accueil chaleureux lorsque je vous ai parlé de ma thèse. Vous m'avez transmis votre savoir pour construire cette thèse.

Monsieur le **Docteur Pascal Prinderre**, vous m'avez accompagnée depuis la 4<sup>ème</sup> année de pharmacie dans le parcours industrie. Vous m'avez mise à l'épreuve dès notre première rencontre en entretien, ce qui m'a permis de repousser mes limites à de nombreuses reprises. Votre confiance m'a permis d'avancer dans des périodes plus ardues. Merci de siéger dans ce jury pour la fin de mon parcours pharmaceutique.

A ma famille et à mes amis,

Merci pour votre soutien durant toutes ces années d'études, vous avez considérablement contribué à mon épanouissement et à ma réussite.

***« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »***

# SOMMAIRE

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>6</b>
<b>CHAPITRE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL .....</b>	<b>8</b>
<b>I. GENERALITES : L'APPAREIL DIGESTIF .....</b>	<b>8</b>
A. Description du tractus gastro-intestinal .....	8
1. Anatomie.....	8
2. Histologie .....	10
B. Fonctions du tractus digestif .....	13
1. Mouvement du bol alimentaire .....	13
2. Digestion et absorption des nutriments.....	13
3. Immunité.....	14
4. Fonction neuroendocrine.....	16
<b>II. LE MICROBIOTE .....</b>	<b>17</b>
A. Définitions et analyse du microbiote.....	17
1. L'analyse du microbiote .....	17
2. Les microbiotes .....	18
B. Développement et modulation du microbiote.....	18
1. Mode d'accouchement .....	18
2. Mode d'alimentation .....	19
3. Lieu de naissance .....	19
4. Antibiothérapie .....	20
5. Enfance et âge adulte.....	21
C. Le microbiote du tractus digestif.....	21
D. Le microbiote intestinal.....	23
1. Taxonomie.....	23
2. Composition .....	25
3. Répartition .....	26
<b>III. ROLE DU MICROBIOTE INTESTINAL NORMAL (A L'EQUILIBRE) .....</b>	<b>28</b>
A. Fonction barrière .....	28
1. Direct.....	28
2. Indirect.....	29
B. Fonctions métaboliques .....	30
1. Métabolisme des glucides.....	30
2. Métabolismes des protéines.....	30
3. Métabolisme des lipides .....	31
4. Métabolisme des gaz.....	31
C. Fonctions immunitaires .....	32
<b>IV. DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE : LA DYSBIOSE .....</b>	<b>33</b>
A. Définition .....	33
B. Pathologies intestinales associées à la dysbiose .....	33
1. Diabète et obésité.....	33
2. Maladie de Crohn & Rectocolite hémorragique (MICI).....	34
3. Syndrome de l'Intestin Irritable .....	34
<b>V. RELATION ENTRE L'INTESTIN ET LE CERVEAU .....</b>	<b>36</b>
A. Le système nerveux .....	36
B. Nerf vague .....	37
C. Axe cerveau-intestin-microbiote .....	38

<b>CHAPITRE 2 : LE MICROBIOTE CUTANE .....</b>	<b>39</b>
<b>I. GENERALITES SUR LA PEAU .....</b>	<b>39</b>
A. Description anatomique & physiologique de la peau.....	39
1. L'épiderme .....	40
2. Le derme et la jonction dermo-épidermique (JDE) .....	44
3. L'hypoderme .....	47
4. Les annexes cutanées.....	48
B. Propriétés de la peau.....	50
1. Barrière de protection du milieu extérieur .....	50
2. Fonction sensorielle .....	51
3. Fonction d'échange .....	52
4. Fonction métabolique .....	52
<b>II. MICROBIOTE CUTANE .....</b>	<b>54</b>
A. Evolution spatiale du microbiote cutané.....	54
B. Développement du microbiote .....	55
C. Taxonomie .....	55
D. Composition bactérienne .....	57
E. Répartition.....	57
<b>III. ROLE DU MICROBIOTE CUTANE.....</b>	<b>59</b>
A. Fonction barrière .....	59
B. Fonction immunitaire .....	60
<b>IV. RUPTURE D'EQUILIBRE : DYSBIOSE CUTANEE.....</b>	<b>61</b>
A. Dermatite atopique .....	61
B. Acné.....	62
<b>CHAPITRE 3 : INFLUENCE DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LE MICROBIOTE ET LA PHYSIOPATHOLOGIE CUTANEE.....</b>	<b>63</b>
<b>I. AXE DE COMMUNICATION ENTRE LES MICROBIOTES.....</b>	<b>63</b>
A. Axe intestin-peau.....	65
B. Axe cerveau-peau .....	66
C. Axe cerveau-intestin-peau.....	67
<b>II. LA DYSBIOSE INTESTINALE ASSOCIEE A LA PHYSIOPATHOLOGIE CUTANEE .....</b>	<b>68</b>
A. L'acné.....	68
B. La dermatite atopique .....	69
<b>CHAPITRE 4 : AMELIORATION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE CUTANEE .....</b>	<b>71</b>
<b>I. VOIE ORALE .....</b>	<b>71</b>
A. Régime alimentaire.....	71
1. Modification de l'entérotypes par l'alimentation .....	71
2. Acné .....	73
3. Dermatite atopique.....	74
B. Compléments alimentaires.....	75
1. Probiotiques .....	75
2. Phytothérapie .....	77
3. Zinc.....	79
<b>II. VOIE CUTANEE .....</b>	<b>80</b>
A. Probiotique par voie topique pour l'acné.....	80
B. Niacinamide.....	81
C. Zinc .....	82
D. Cannabidiol (CBD).....	82
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>85</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>93</b>

# Table des illustrations

FIGURE N°1 : HISTOLOGIE DU TRACTUS DIGESTIF (13).....	10
FIGURE N°2 : L'ECOSYSTEME DYNAMIQUE ET COMPLEXE DE L'EPITHELIUM INTESTINAL (16) .....	12
FIGURE N° 3 : DESCRIPTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE DE L'INTESTIN (21).....	15
FIGURE N°4 : DIVERSITE DU MICROBIOTE DANS LE TRACTUS DIGESTIF : COMPOSITION EN BACTERIES, CHAMPIGNONS (EUKARYA) ET VIRUS (44).....	22
FIGURE N°5 : TAXONOMIE DES BACTERIES DU MICROBIOTE INTESTINAL (42) .....	24
FIGURE N°6 : PHYLUMS ET GENRES BACTERIENS DOMINANTS DANS L'INTESTIN (46).....	27
FIGURE N°7 : LES DIFFERENTES COUCHES DE L'EPIDERME (4).....	41
FIGURE N°8 : CRETES EPIDERMQUES ET PAPILLES DERMQUES (4) .....	45
FIGURE N°9 : TOPOGRAPHIE DE L'INTERRELATION DES DIFFERENTS TYPES DE MICRO-ORGANISMES DU MICROBIOTE CUTANE (11) .....	54
FIGURE N° 10 : INTERRELATION ENTRE LES PRINCIPAUX MICROBIOTES ASSOCIANT LEURS PATHOLOGIES PROBABLES (6).....	64
FIGURE N°11 : L'EQUILIBRE (A GAUCHE) ET LE DESEQUILIBRE (A DROITE) DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SON IMPACT SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE (81) .....	69

# Abréviations

<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamine (Sérotonine)
<b>AA</b>	Acides Aminés
<b>ACh</b>	AcétylCholine
<b>ADN</b>	Acide DésoxyRibonucléique
<b>AG</b>	Acide Gras
<b>AGCC</b>	Acides Gras à Chaîne Courte
<b>CBD</b>	Cannabidiol
<b>CG</b>	Charge Glycémique
<b>CPA</b>	Cellule Présentatrice d'Antigène
<b>DA</b>	Dermatite Atopique
<b>EI</b>	Épithélium Intestinal
<b>GALT</b>	Gut Associated Lymphoid Tissu
<b>H<sub>2</sub></b>	Hydrogène (gaz)
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IgA</b>	Immunoglobuline A
<b>IG</b>	Index Glycémique
<b>IGF-1</b>	Insulin-Like Growth Factor 1
<b>IL</b>	Interleukine
<b>JDE</b>	Jonction Dermo-Épidermique
<b>LB</b>	Lymphocytes B
<b>LT</b>	Lymphocytes T
<b>MICI</b>	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
<b>MEC</b>	Matrice ExtraCellulaire
<b>NA</b>	Noradrénaline
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote
<b>NFM</b>	Natural Moisturizing Factor

**NN** Nouveau-Né

**NV** Nerf Vague (Nerf X)

**PAM** Peptides Antimicrobiens

**PAMP** Pathogen Associated Molecular Pattern

**PRR** Pattern Recognition Receptor

**PS** PhytoSphingosine

**SII** Syndrome de l'Intestin Irritable

**SNC** Système Nerveux Central

**SNE** Système Nerveux Entérique

**SNP** Système Nerveux Périphérique

**TG** Triglycérides

**TGFβ** Transforming Growth Factor β

**TNFα** Tumor Necrosis Factor α

**UV** Rayons Ultra-violets

**VDR** Vitamine D Receptor

# Introduction

Un écosystème est un ensemble comprenant des êtres vivants et leur environnement (biotope)(1). Le microbiote est l'écosystème qui comprend l'ensemble des micro-organismes (bactéries, champignons, virus et parasites) vivant en symbiose dans notre corps. Il est issu du grec *micro*, « petit », et *bios*, « vie » (2). Pour chaque zone spécifique, un microbiote particulier est défini.

Notre génome, ensemble des gènes du corps humain, est constitué par seulement 1% de cellules humaines. Les bactéries représentent les 99% restants de notre patrimoine génétique. Notre santé dépend donc, principalement, des bactéries et de leur équilibre (quantité et répartition). Cela permet de maintenir l'intégrité physique et mentale. L'état du microbiote, intestinal en particulier, influe sur de nombreux mécanismes physiologiques.

En effet, lorsque l'équilibre du microbiote est altéré, on parle d'un état de dysbiose. Cet état entraîne une moins bonne résistance aux maladies et au processus inflammatoire. La dysbiose est définie comme un changement anormal de la composition du microbiote et de sa fonction, souvent associé à une pathologie (1). Celle-ci peut entraîner de nombreux désagréments : du simple ballonnement intestinal au développement d'un diabète de type 2 ou d'une maladie de Crohn.

Par opposition, l'eubiose (ou normobiose) est l'état *normal* de composition du microbiote qui n'implique aucune pathologie (3,4). Elle est difficile à définir car la composition *normale* varie d'un individu sain à un autre. Chaque être humain possède une signature du microbiote qui lui est propre. Différents facteurs l'influencent (5).



Je me suis intéressée au microbiote intestinal depuis le début de mes études pharmaceutiques. Mon intérêt dans ce domaine s'est accru lorsque j'ai réalisé des préparations de microbiote fécal ainsi qu'une greffe expérimentale sur un patient. J'ai réalisé un poster à ce sujet à la fin de mon stage hospitalier de 5<sup>ème</sup> année de pharmacie filière industrie.

Souhaitant développer mon expertise de pharmacienne dans la cosmétologie, je me suis penchée sur la notion de microbiote cutané. En effet, celui-ci est encore peu étudié en comparaison du microbiote intestinal. La littérature scientifique développe plusieurs hypothèses : l'existence d'une corrélation entre les déséquilibres affectant les différents microbiotes (6). Cette interrelation n'étant pas encore bien définie, j'ai choisi d'explorer l'interaction entre le microbiote intestinal et le microbiote cutané et ainsi vérifier le lien entre dysbioses intestinale et cutanée.

Afin de répondre à cette problématique, à l'aide d'une analyse bibliographique, nous allons présenter successivement le microbiote intestinal, le microbiote cutané, l'influence qu'exerce le microbiote intestinal sur le microbiote cutané et les solutions qui améliorent la peau en agissant sur les liens des microbiotes entre eux.

# Chapitre 1 : Le microbiote intestinal

## I. Généralités : L'appareil digestif

### A. Description du tractus gastro-intestinal

Le système digestif comprend le tube digestif ainsi que les organes annexes, dont le foie, la vésicule biliaire et le pancréas.

Le tractus gastro-intestinal permet le passage des aliments au travers de l'organisme. Les nutriments (vitamines et minéraux entre autres) du bol alimentaire sont absorbés par nos cellules qui les transforment en énergie pour le fonctionnement du corps. Il s'étend de la bouche à l'anus, en passant successivement par l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon), le gros intestin (appendice, cæcum, côlon) et enfin le rectum. Le tube digestif possède des fonctions différentes selon la zone anatomique.

#### 1. Anatomie

L'œsophage mesure 25 cm. Il se situe entre le pharynx et l'estomac. C'est un conduit musculo-membraneux qui transporte le bol alimentaire de la cavité buccale à l'estomac. Le reflux du contenu de l'estomac est normalement évité grâce à l'activité tonique du sphincter inférieur de l'œsophage (7,8).

L'estomac est lié à l'œsophage par la jonction œsogastrique (ou cardia). Il comprend également le fundus, le corps et la portion pylorique (antre et canal) qui s'ouvre vers le duodénum. Il permet le stockage, le broyage chimique et la délivrance progressive des aliments sous forme de « chyme ». Grâce à l'acide chlorhydrique, sécrétion spécifique de l'estomac, le pH avoisine 2 dans l'estomac assurant ainsi la digestion chimique (7,9).

a) Intestin grêle

L'intestin grêle mesure 7 à 8 mètres de long. Il s'étend depuis la région pylorique de l'estomac jusqu'à la valve iléo-cæcale au niveau du gros intestin. Il comprend trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. (7)

Le duodénum, portion initiale de l'intestin grêle, a une longueur de 20 à 25 cm. Il possède la lumière la plus large de l'intestin grêle et son diamètre diminue en aval. La bile, provenant de la vésicule biliaire, et les sucs pancréatiques issus du pancréas, se déversent dans le duodénum.

Le jéjunum possède une largeur interne inférieure au duodénum mais supérieure à l'iléon. Sa paroi est plus épaisse que l'iléon. Sur la muqueuse interne, il possède de nombreux replis proéminents qui circonscrivent sa lumière.

L'iléon possède la largeur et la paroi la plus fine de l'intestin grêle. Il s'abouche au niveau de la jonction entre le cæcum et le côlon ascendant.

Le jéjunum et l'iléon mesurent en tout 4 à 8 m de longueur. Ils n'ont pas de frontière précise entre eux (10).

b) Côlon

Le côlon, mesurant environ 1,5 m chez l'adulte, est divisé en 4 segments : le côlon ascendant, transverse, descendant et sigmoïde. Il est positionné après le cæcum. L'iléon s'abouche à lui. Le rectum et le canal anal lui succèdent pour évacuer les fèces.

Son diamètre interne est plus grand que celui de l'intestin grêle. Le côlon sigmoïde a, cependant, un diamètre interne inférieur au côlon ascendant (11).

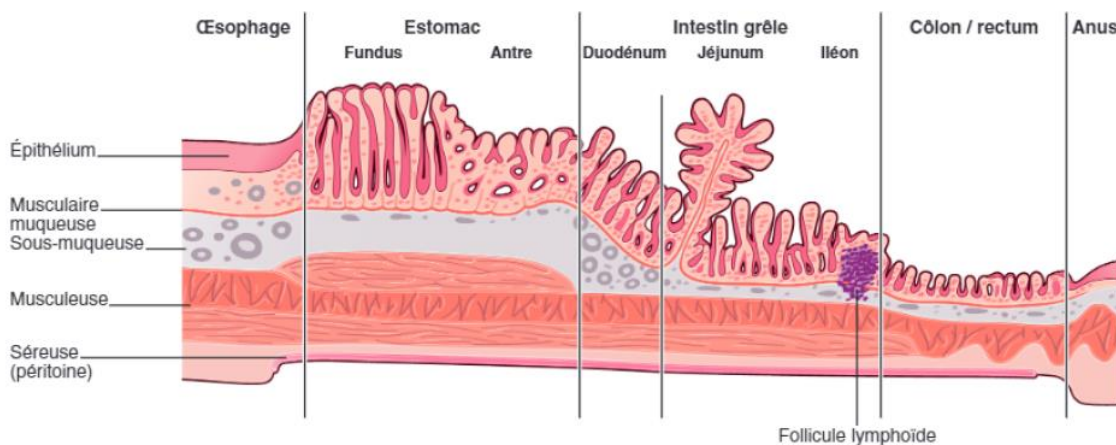
## 2. Histologie

Les couches qui composent le tractus digestif sont différentes en fonction de la localisation et dépendent de la fonction exercée (12).

L'ensemble du tractus digestif est composé de 4 couches ; celles-ci sont décrites sur la **FIGURE N°1**.

De l'intérieur vers l'extérieur et débutant avec la lumière du tube digestif :

- La muqueuse, avec l'épithélium, le chorion et la musculaire muqueuse
- La sous-muqueuse, où se trouve le plexus nerveux de Meissner
- La musculuse, contenant les cellules « pacemaker » qui contrôle le rythme du péristaltisme (plexus nerveux myentétique d'Auerbach et des cellules de Cajal)
- La séreuse (adventice ou sous-séreuse), un tissu conjonctif dans le péritoine riche en adipocytes.



**FIGURE N°1 : HISTOLOGIE DU TRACTUS DIGESTIF (13)**

La muqueuse de l'intestin grêle a une architecture qui est organisée en 2 grandes structures : les villosités et les cryptes. Les villosités sont des expansions en doigts de gant du chorion, recouvertes par un épithélium unistratifié. L'épithélium de revêtement se prolonge dans le chorion pour former les cryptes de Lieberkühn.

Plusieurs types cellulaires composent l'épithélium des cryptes et des villosités (10):

- Les entérocytes (majoritaires),
- Les cellules caliciformes,
- Les cellules neuroendocrines ou entéro-endocrines (rares),
- Les cellules de Paneth,
- Les cellules M,
- Les cellules Tuft,
- Les cellules souches.

Les entérocytes sont des cellules constituées d'une bordure en brosse présentant des microvillosités. Ces cellules sont qualifiées d'absorbantes car elles jouent un rôle fondamental dans l'absorption de l'eau et des nutriments.

Les cellules caliciformes produisent une couche de mucus qui est stabilisée par la sécrétion de mucines et de peptides. Cette couche de mucus, présente tout le long du tractus gastro-intestinal, assure un rôle protecteur. Son épaisseur est maximale dans l'iléon terminal et dans le côlon. A cet emplacement, la couche de mucus comprend une partie interne de mucines très serrées, stériles et accrochées à l'épithélium et une partie externe composée de mucines plus lâches (peptides anti-microbiens (PAM) et Immunoglobuline A (IgA) solubles).

Les cellules entéro-endocrines sécrètent de nombreuses hormones essentielles à l'homéostasie intestinale comme la sérotonine (motilité intestinale), la somatostatine (inhibiteur des sécrétions exocrines et endocrines du tractus digestif) ou le peptide YY (hormone impliquée dans la satiété) (14).

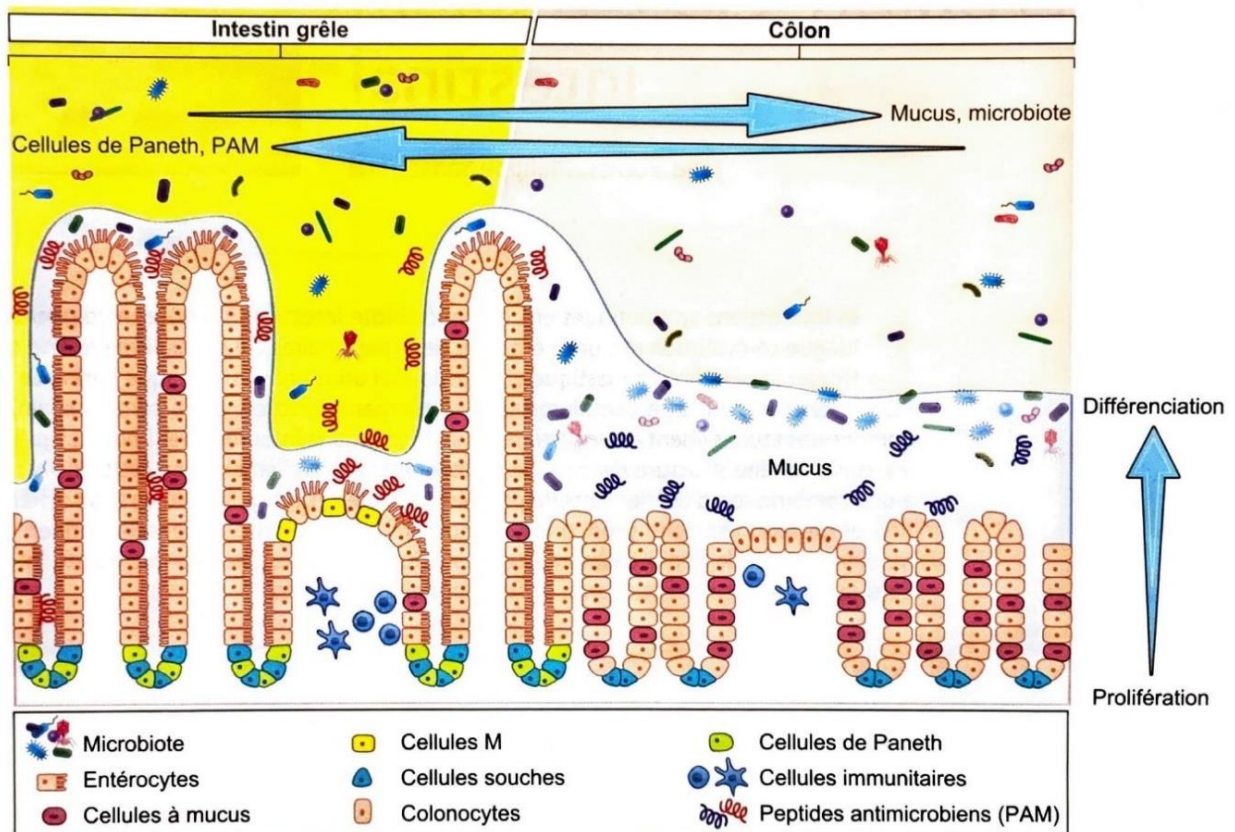
Les cellules de Paneth, uniquement dans le fond des cryptes du grêle, sécrètent des facteurs de prolifération pour les cellules souches ainsi que des peptides antimicrobiens (PAM), dont les défensines et les lysosymes, assurant une certaine « stérilité des fonds de cryptes ».

Les cellules M participent à la surveillance immunitaire car elles sont disposées au niveau des plaques de Peyers. Elles permettent d'échantillonner les différents éléments présents dans la lumière du tractus et ainsi éduquer le système immunitaire sous-jacent en favorisant un environnement tolérogène contre les antigènes alimentaires et envers le soi.

Les cellules Tuft sécrètent des  $\beta$ -endorphines mais leurs fonctions sont encore inconnues.

Les cellules souches localisées dans les cryptes donnent naissance à ces différents types cellulaires. Elles sont liées entre elles par des jonctions serrées formant une barrière relativement imperméable. Elles assurent aussi le renouvellement intégral de l'épithélium en 4 à 5 jours. Un défaut d'intégrité dans l'épithélium intestinal (EI) induit une perméabilité accrue provoquant de nombreuses pathologies, dont celui du syndrome de l'intestin irritable (cf partie IV.B.).

La muqueuse colique est semblable à la muqueuse de l'intestin grêle mais les villosités sont absentes. Seules les cryptes sont présentes. Les mêmes types cellulaires sont retrouvés, à l'exception des entérocytes qui, avec un emplacement différent, prennent le nom de colonocytes possédant aussi une fonction absorbante (liquides et minéraux)(15).



**FIGURE N°2 : L'ECOSYSTEME DYNAMIQUE ET COMPLEXE DE L'EPITHELIUM INTESTINAL (16)**

## **B. Fonctions du tractus digestif**

### **1. Mouvement du bol alimentaire**

L'appareil digestif exerce un grand nombre de fonctions essentielles pour l'organisme. La plus importante est l'activité motrice, nommée péristaltisme intestinal, grâce à la progression ordonnée des aliments puis des résidus alimentaires. C'est la musculature qui permet le brassage et la propulsion du bol alimentaire. La digestion, étroitement liée à l'activité motrice, est une réduction de taille des molécules permettant le franchissement de la membrane intestinale. Les nutriments deviennent ainsi assimilables par l'organisme (7,17).

Lors d'une prise alimentaire, la bouche assure la mastication qui est un broyage mécanique grossier et les enzymes digestives présentes dans la salive assurent la mise en route d'une digestion chimique. Après la déglutition, le bol alimentaire passe par l'œsophage pour atteindre l'estomac. Les sucs gastriques vont dégrader le broyat qui devient le « chyme ». L'intestin grêle transforme le chyme en chyle. Dans le côlon, seule la partie non digestible des aliments arrivent entraînant ainsi la formation de fèces qui survient grâce à la réabsorption hydrosodée par les colonocytes. Puis, vient l'évacuation finale des restes alimentaires par le rectum et le canal anal (défécation) (7,17).

### **2. Digestion et absorption des nutriments**

La principale zone de digestion et d'absorption des nutriments est l'intestin grêle. A ce niveau, les villosités offrent une surface optimale pour les échanges organiques. Les enzymes pancréatiques et les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes initient le processus de digestion intestinale. Les glucides et les protéines sont transportés par les entérocytes, les lipides traversent par diffusion passive, les oses et les acides aminés passent par le système porte ; ces trois mécanismes décrivent une partie du phénomène d'absorption par les microvillosités des entérocytes. L'absorption de l'eau et des minéraux de résidus alimentaires est majoritairement réalisée dans le côlon. Tout le reste est éliminé dans les selles (18).

### 3. Immunité

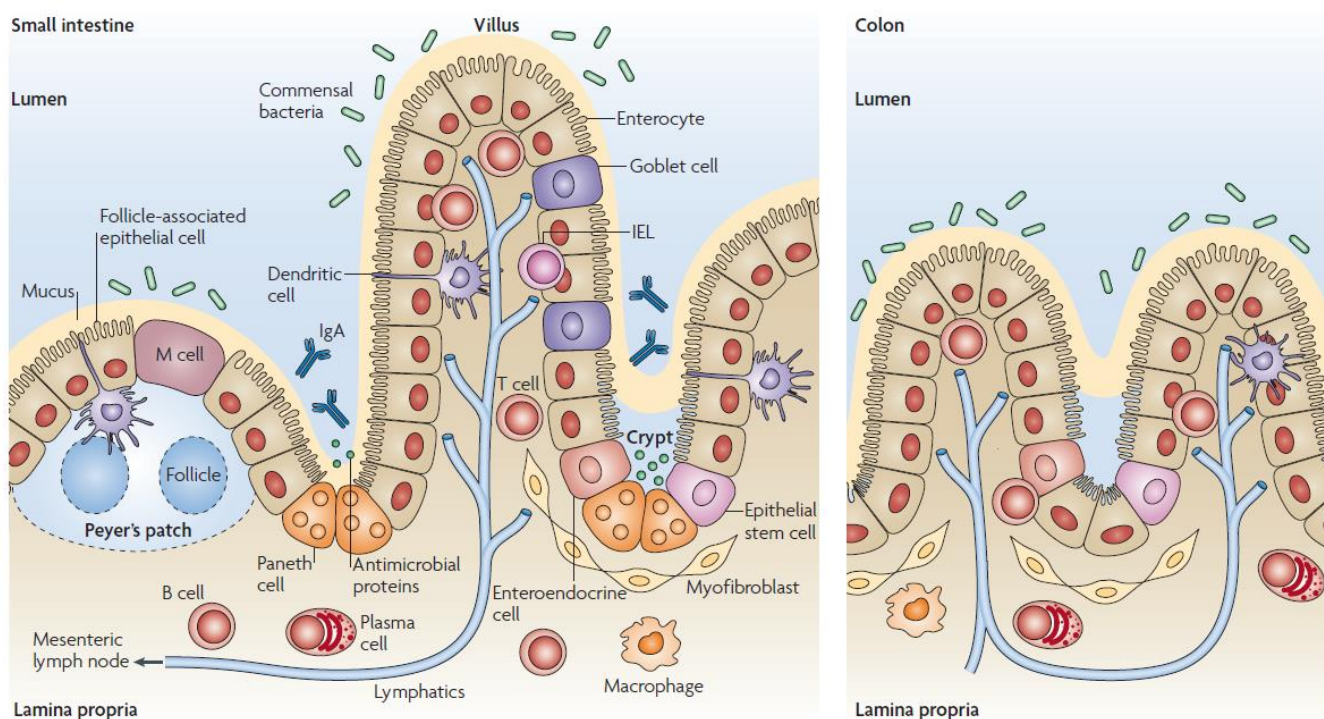
Le système digestif possède, comme tous les autres organes, deux composantes : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'intestin grêle assure l'absorption de nutriments, issus de l'extérieur, tout en maintenant une ligne de défense contre les agressions potentielles provenant de la nourriture. Les jonctions serrées et le mucus constituent la barrière physique tandis que les PAM représentent la barrière chimique contre les pathogènes.

Tous les micro-organismes possèdent des motifs associés aux pathogènes (*Pathogen Associated Molecular Pattern*, PAMP) qui s'unissent à des récepteurs reconnaissant ces motifs (*Pattern Recognition Receptor*, PRR). Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), certaines cellules immunitaires (cellules dendritiques) et les cellules de l'épithélium intestinal expriment des PRRs, qui sont les récepteurs de l'immunité innée. L'activation des PRRs induit une sécrétion de PAM et de cytokine pro-inflammatoires, notamment par les entérocytes, les cellules de Paneth et les cellules caliciformes, ainsi que le recrutement des polynucléaires neutrophiles et de macrophages.

Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, GALT) constitue le principal support du système immunitaire gastro-intestinal. Il est capable de discriminer les agents pathogènes des bactéries commensales. Le GALT regroupe les plaques de Peyer (uniquement au niveau de l'intestin grêle) et les follicules lymphoïdes isolés, principaux sites inducteurs de la réponse immunitaire adaptative. Les plaques de Peyer se composent d'un ensemble de lymphocytes B (LB) et de lymphocytes T (LT) appelé follicules lymphoïdes agrégés et sont recouvertes d'un épithélium particulier contenant des cellules M. Après le transport d'antigènes de micro-organismes commensaux de la lumière intestinale, le système immunitaire sous-jacent induit des signaux tolérogènes et réprime la réponse immunitaire lorsque les antigènes échantillonnés ne sont pas néfastes pour l'organisme (aliments, cellules du soi). Le système immunitaire peut aussi induire une réponse immunitaire forte lorsqu'il s'agit d'un antigène de pathogènes.



La réponse immunitaire adaptative passe par les LB et les LT. Lorsque les LB sont activés, ils peuvent se différencier en plasmocytes et produisent des IgA. Lorsque les LT sont activés, plusieurs types d'interleukine (IL) et d'interféron (IFN) seront sécrétés avec des actions pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires qui dépendront notamment de la présence de cytokines issues du microenvironnement et des cellules adjacentes (19,20).



**FIGURE N° 3 : DESCRIPTION DU SYSTEME IMMUNITAIRE DE L'INTESTIN (21)**

#### **4. Fonction neuroendocrine**

Les cellules entéro-endocrines représentent moins de 1% des cellules de l'épithélium intestinal. Elles produisent de nombreuses hormones permettant une communication entre la lumière intestinale et le reste de l'organisme.

Parmi elles, les cellules entéro-chromaffines produisent du 5-Hydroxytryptamine (5-HT). L'intestin produit 95 % de la sérotonine (appellation commune du 5-HT) de l'organisme, alors que dans le cerveau, le système nerveux central n'en produit que 5% (22). Ce 5-HT entérique est une molécule de signalisation polyfonctionnelle pour le développement de l'enfant et à l'âge adulte : neurotransmetteur, hormone endocrine et facteur de croissance. La sérotonine agit sur le péristaltisme intestinal, la neurogenèse entérique (formation de neurones intestinaux), la croissance et le maintien de la muqueuse ainsi que sur les phénomènes inflammatoires (liste non exhaustive)(23,24).

## II. Le microbiote

### **A. Définitions et analyse du microbiote**

Le terme microbiome fait référence à l'ensemble des constituants moléculaires (dont le métagénome et le métabolome) qui caractérisent un microbiote. L'ensemble des génomes constituant le microbiote du corps humain est défini comme le métagénome. Le métabolome est l'ensemble des métaboliques produit par le microbiote (5).

Pour rappel, le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes vivant en symbiose à l'intérieur et l'extérieur du corps humain. Les bactéries, les champignons (micromycètes), les virus et les parasites sont les multiples composants du microbiote. Les bactéries sont les organismes les plus étudiés du microbiote à ce jour car ils sont présents en plus grand nombre. De nombreuses études récentes s'intéressent de plus en plus au rôle des champignons dans le tractus digestif.

#### **1. L'analyse du microbiote**

La métagénomique est une technique d'analyse permettant de séquencer tous les génomes des micro-organismes présents dans un consortium microbien sans les isoler. Cette méthode a révolutionné les connaissances dans le domaine de la microbiologie et en particulier la compréhension de la composition du microbiote intestinal (25).

En effet, auparavant on utilisait une méthode de culture des bactéries. Celle-ci présente toutefois un inconvénient majeur : seulement 30% des bactéries dominantes du microbiote sont cultivables. L'avènement du séquençage à haut débit n'a cependant pas encore permis d'élucider la totalité de la composition du microbiote ainsi que toutes ses fonctionnalités (5,12).

## **2. Les microbiotes**

Il existe plusieurs microbiotes ; leur composition est hétérogène et dépend de la localisation corporelle. Les principaux sont :

- Le microbiote intestinal (26),
- Le microbiote vaginal (chez la femme)(27),
- Le microbiote cutané (28),
- Le microbiote oro-pharyngé (dont le microbiote buccal),
- Le microbiote pulmonaire (4),
- Le microbiote urinaire (29).

L'état *normal* de chaque microbiote est encore inconnu, notamment car il existe une variabilité interindividuelle très importante. Entre plusieurs témoins sains, on retrouve plusieurs genres et phylums similaires mais les espèces présentes et leur proportion restent très variables (5).

## **B. Développement et modulation du microbiote**

Il existe des contradictions dans la littérature scientifique, notamment sur la stérilité ou non des nouveau-nés (NN). Selon une étude (30), le développement du microbiote commencerait *in-utero* pour le fœtus. Alors que d'autres avancent l'idée qu'*in-utero* le fœtus est stérile et que la colonisation massive démarre à la naissance au contact d'un univers riche et varié (31).

### **1. Mode d'accouchement**

Un autre point important est le mode d'accouchement et par conséquent l'environnement. Lors d'un accouchement par voie basse, le contact avec la *flore* vaginale et intestinale entraîne la toute première colonisation de la peau et du tube digestif de l'enfant. Les bifidobactéries et les entérobactéries (d'origine fécale) s'implantent majoritairement par rapport aux lactobacilles (d'origine vaginale) dans l'intestin du NN.

Si la naissance a lieu par césarienne, cette première colonisation n'a pas lieu et l'on remarque des différences du développement des microbiotes (32). Les travaux de Maria-Gloria Dominguez-Bello montrent quand même l'importance d'une exposition volontaire post-natale aux bactéries d'origine vaginale pour les naissances par césarienne (33). En effet, il semblerait qu'un mode d'accouchement par césarienne provoque une colonisation par des bactéries pathogènes de l'environnement hospitalier du NN dans le premier mois de vie (32). Un lien de causalité avec le développement des pathologies à l'âge adulte reste à déterminer. Au sein de la littérature scientifique, il y a des divergences concernant les conséquences de ces pratiques d'accouchement. Certaines équipes suggèrent que cette différence s'estompe après seulement 1 mois sans actions correctives. D'autres équipes montrent que le déséquilibre persiste, amenant même à une fréquence plus importante de pathologies allergiques (dermatite atopique) et métaboliques (diabète etc...)(34).

## **2. Mode d'alimentation**

Le choix du mode d'alimentation appartient à chaque mère. Cependant, le bénéfice de l'allaitement maternel est reconnu par de nombreuses études, notamment sur le microbiote intestinal. En effet, la composition du lait maternel est en constante adaptation aux besoins de l'enfant, ce qui apporte un avantage nutritif pour le développement. De plus, la composition du lait maternel favorise l'établissement d'un microbiote dominant bénéfique chez le NN. Plusieurs composants sont responsables de la colonisation dominante de *Bifidobacterium* (31).

## **3. Lieu de naissance**

Dans les pays industrialisés, les conditions d'hygiène périnatale sont plus strictes que dans les pays en voie de développement. L'augmentation de maladies allergiques pourrait être aujourd'hui reliée à cette hygiène surabondante, cela est décrit par la « théorie de l'hygiène » (35). En effet, le système immunitaire n'est pas stimulé de façon adéquate par les bactéries commensales entraînant un retard dans l'établissement du microbiote transmis par la mère(36). L'environnement conditionnerait alors l'installation précoce du microbiote.

La génétique et le mode de vie occidental ont eu un impact important sur le microbiote. Une étude met en évidence une diversité bactérienne bien plus importante chez les enfants des populations non occidentales, vivant dans des tribus (environnement rural), que chez les enfants nés aux Etats-Unis (37). Cette diversité entraîne une meilleure résistance et résilience face aux agressions extérieures.

#### **4. Antibiothérapie**

Les antibiotiques ont sauvé de nombreuses vies au cours du siècle dernier. La découverte, en 1927, par Alexander Fleming des pénicillines a permis de soigner des maladies infectieuses, mortelles auparavant(38). Cependant, même si les antibiotiques apportent un effet bénéfique contre des bactéries pathogènes, elles ravagent les populations bactériennes commensales. La recherche récente montre notamment que les antibiotiques utilisés dans les premières années de vie ont un impact sur la santé de l'adulte. Précédemment, l'importance du microbiote après la naissance a été évoquée. La prise d'antibiotique, avant l'âge de trois ans, altère le microbiote en provoquant dans la petite enfance un risque accru d'asthme, de rhinite allergique de dermatite atopique et de maladie cœliaque (39). L'obésité a été associée à une dysbiose intestinale. Des travaux suggèrent que l'exposition aux antibiotiques, durant la première année de vie, augmente le risque de développer un surpoids durant la préadolescence et par la suite une obésité (40,41).

Le mécanisme associant la dysbiose et l'épidémie d'obésité infantile n'est pas encore élucidé. Il existe des conséquences à long terme et il est nécessaire de faire d'autres études pour développer des stratégies qui permettront de limiter les effets d'une antibiothérapie précoce lorsqu'elle est absolument indispensable (41). De plus, l'obésité n'est pas le seul facteur de risque, car l'augmentation de masse grasse entraîne une résistance à l'insuline (diabète de type 2) et un taux plus important de maladies cardiovasculaires (40), en particulier si l'antibiothérapie intervient durant les 6 premiers mois de vie.

## 5. Enfance et âge adulte

La stabilisation du microbiote de l'enfant apparaît à l'âge de 3 ans. A partir de cette période, le microbiote ressemble fortement à celui de l'adulte (37,42). Les prédispositions délétères acquises pendant l'enfance sembleraient difficiles à corriger dès la puberté. Cependant, l'évolution du microbiote va dépendre de l'environnement (génétique, physiologie, alimentation etc..). L'âge joue un rôle particulier : en effet, quelle que soit la région du monde étudiée, il est observé une diminution de la richesse du microbiote. Selon certaines études, le microbiote adulte diffère peu de la personne âgée (> 65 ans), mais cela reste des cas isolés concernant certains pays. Le taux d'oestrogènes non ovariens, chez l'homme et la femme ménopausée, semble corrélé à une richesse et une diversité plus importante du microbiote. Chez l'adulte, le phyla Firmicutes est majoritaire par rapport à celui des Bacteroidetes. Au-delà de 65ans, la tendance s'inverse et les Bacteroidetes deviennent majoritaires (43).

Le développement du microbiote dépend d'une multitude de facteurs. Sa variation induit des fonctions particulières qui impactent la physiologie humaine. Il faut maintenant définir la composition *normale* du microbiote pour aborder par la suite les pathologies.

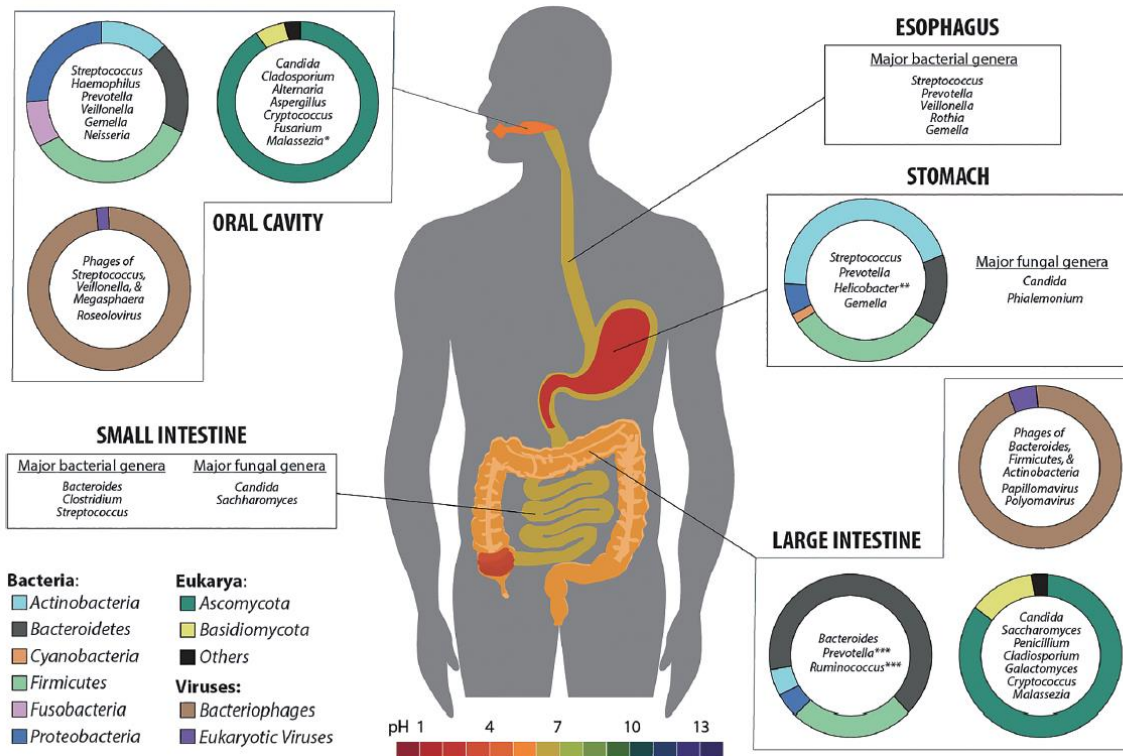
### C. Le microbiote du tractus digestif

L'écosystème symbiotique du tube digestif évolue le long du tractus et s'adapte aux différents changements physiques, chimiques et biologiques. La recherche exhaustive du microbiote utilise majoritairement des échantillons de selles et porte sur les bactéries (*Bacteria*) qui sont les principales résidentes de l'intestin. La connaissance du microbiote reste insuffisante dans d'autres régions du tractus digestif mais également pour les autres groupes composant le microbiote, comme les archées (*Archaea*), les champignons (*Fungi*), les virus et les parasites.

Une revue scientifique a analysé la bibliographie internationale pour réunir toutes les connaissances autour du microbiote du tractus digestif ; la **FIGURE N°4** en est un résumé.

La recherche évolue en permanence et les prochaines études se pencheront certainement sur la composition des différentes parties du tractus digestif et les autres groupes de micro-organismes.

Cela permettra une meilleure compréhension des implications des microbiotes, notamment sur les pathologies de l'appareil digestif ainsi que les répercussions éventuelles sur l'ensemble de l'organisme.



**FIGURE N°4 : DIVERSITE DU MICROBIOTE DANS LE TRACTUS DIGESTIF : COMPOSITION EN BACTERIES, CHAMPIGNONS (EUKARYA) ET VIRUS (44)**



## **D. Le microbiote intestinal**

On nomme souvent « microbiote » (à cause du vocabulaire général) les populations bactériennes qui peuplent l'organisme. A ce jour, les recherches sont essentiellement menées sur les bactéries, comme détaillé dans la partie précédente. Dès à présent dans ce rapport, sera nommé « microbiote » les populations bactériennes qui peuplent le corps humain.

Le microbiote intestinal humain abrite environ  $10^{14}$  bactéries. Cela représente 10 fois plus que le nombre de cellules eucaryotes de l'organisme (36,43). La composition du microbiote intestinal dominant est à ce jour bien connue mais son fonctionnement précis n'est pas encore élucidé (5).

### **1. Taxonomie**

Les espèces connues pour être présentes dans le microbiote intestinal, avec un rôle bénéfique ou délétère, sont répertoriées dans la **FIGURE N°5**. Une partie de la taxonomie des bactéries intestinales y est décrite. La classification se fait dans l'ordre suivant : phylum, classe, ordre, famille, genre, espèces et enfin souches. Cette classification par la suite de décrire des tendances, en fonction non plus des espèces bactériennes mais au niveau des genres et des phylums (3).

Il existe un core (noyau commun) du microbiote avec 95% de genres bactériens communs à tous les individus. Toutefois, chaque individu porte une signature personnelle dans son microbiote dominant. C'est une combinaison d'espèces stables avec un profil moléculaire spécifique (19).

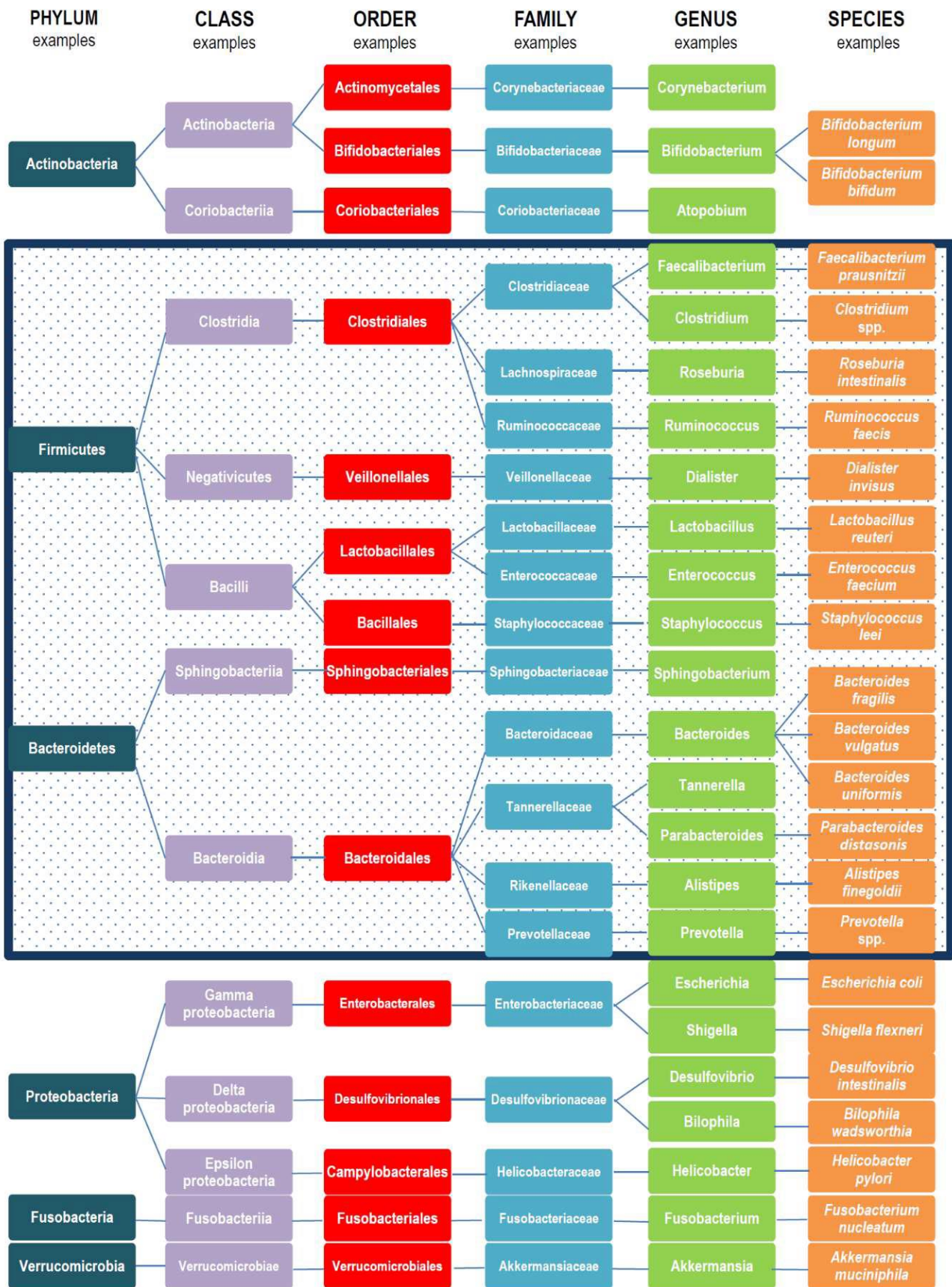


FIGURE N°5 : TAXONOMIE DES BACTERIES DU MICROBIOTE INTESTINAL (42)

## 2. Composition

Il existe plusieurs phylums dominants dans le microbiote intestinal (ordre décroissant) :

- Firmicutes (14 à 31 %),
- Bacteroidetes (9 à 42 %),
- Actinobacteria (0,7 à 10 %),
- Proteobacteria (0,4 à 1%),
- Verrucomicrobia.

Les phyla Firmicutes et Bacteroidetes représentent plus de 70% de la composition totale du microbiote intestinal.

Le phylum Firmicutes, bactéries Gram-positifs, comprend les genres dominants Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus (trois genres cultivables du microbiote fécal), Butyrivibrio, Streptococcus et Lactobacillus. Ce phylum comprend les espèces Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus albus, Ruminococcus flavefaciens et Clostridium leptum (45).

Le phylum Bacteroidetes, bactéries Gram-négatifs, comprend les genres dominants Bacteroides (cultivable à partir de selles) et Prevotella.

Dans le phylum Actinobacteria, le genre prédominant est Bifidobacterium (3,5).

Les entérobactéries, appartenant au phylum Proteobacteria, regroupent un ensemble d'espèces avec un potentiel pathogène (sous certaines conditions), comme Escherichia coli, Shigella flexneri et Helicobacter pylori.

Enfin au sein du phylum Verrucomicrobia, Akkermansia muciniphila est l'espèce prédominante. Son déficit ou sa surabondance joue un rôle important dans certaines pathologies (cf partie IV.B.2.).

### 3. Répartition

La répartition bactérienne varie selon la localisation dans l'intestin. Plus le pH se basifie, plus le nombre de bactéries et leur diversité augmentent. Comme le décrit la **FIGURE N°6**, la concentration bactérienne atteint son maximum dans le côlon, notamment dans le transverse, car le pH avoisine 7 et que c'est une zone sans oxygène. La plupart des bactéries commensales sont anaérobies strictes. C'est également dans le côlon que la stabilité des groupes bactériens est supérieure en comparaison de l'iléon. La quantité de bactérie passe de  $10^1$  dans l'estomac à  $10^{12}$  dans le côlon, en passant progressivement de  $10^3$  au sein du duodénum à  $10^7$  dans l'iléon.

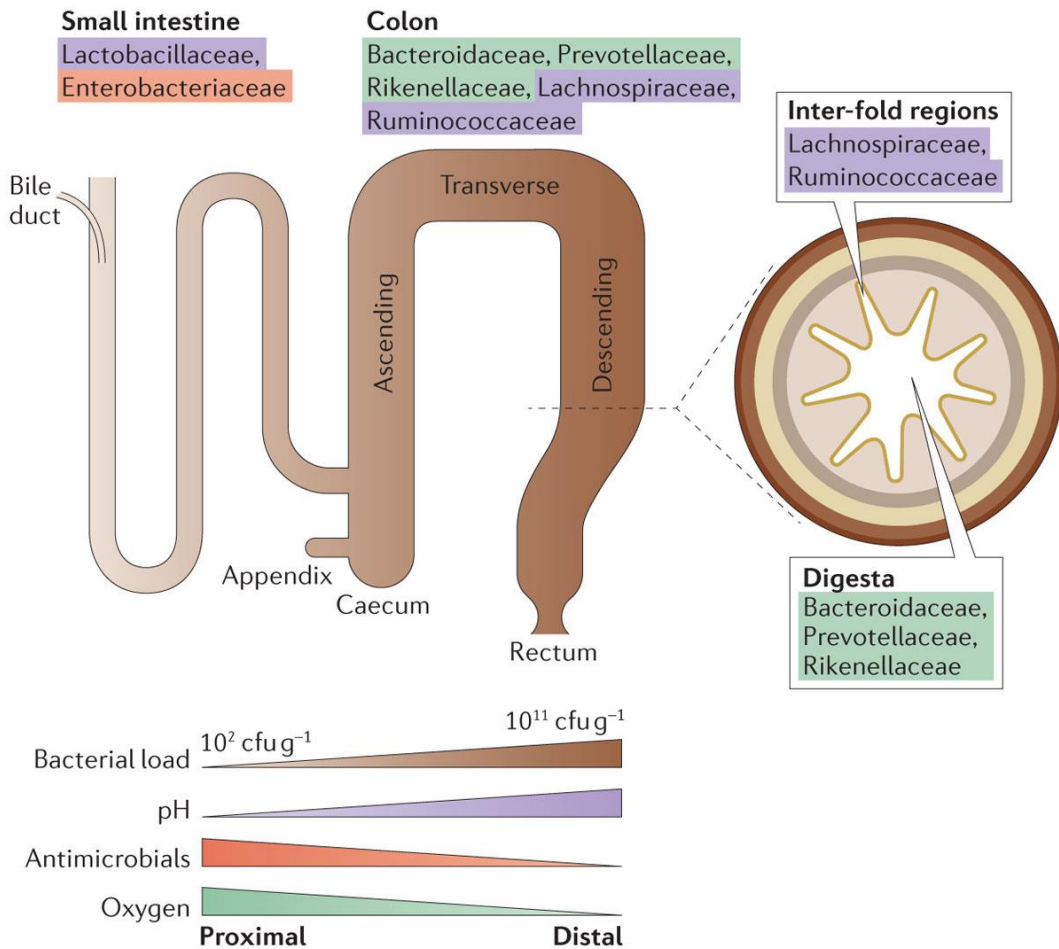
C'est pour cela d'ailleurs que les échantillons de selles contiennent un nombre important de bactéries. Cela permet d'étudier de manière non exhaustive les genres et phylums bactériens (46).

La grande majorité des bactéries se situent dans la lumière intestinale, mais les genres *Enterococcus*, *Clostridium* et *Lactobacillus* (phyla Firmicutes) prennent place au sein de la couche de mucus et à la surface de l'épithélium intestinal. Ces genres rentrent aussi dans la composition des selles, accompagnées de *Streptococcus*, *Ruminococcus* (phyla Firmicutes), *Bacteroides* (phyla Bacteroidetes), *Bifidobacterium* (phyla Actinobacteria) et certaines entérobactéries (phyla Proteobacteria) (47).

Dominant gut phyla:

Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia

Predominant families in the:



Nature Reviews | Microbiology

**FIGURE N°6 : PHYLUMS ET GENRES BACTERIENS DOMINANTS DANS L'INTESTIN (46)**

La composition et la répartition bactérienne induisent des fonctions spécifiques, réalisables uniquement par le microbiote. Son rôle est défini par la localisation et son intégrité est nécessaire pour remplir ses fonctions.

### III. Rôle du microbiote intestinal normal (à l'équilibre)

L'eubiose est l'état d'équilibre du microbiote. Il possède un rôle de protection, une fonction métabolique et est en étroite relation avec le système immunitaire.

#### **A. Fonction barrière**

##### **1. Direct**

Le microbiote intestinal induit un effet « barrière » direct par deux mécanismes principaux.

Le premier mécanisme est un effet protecteur face aux micro-organismes pathogènes et à la prolifération incontrôlée de certains commensaux. Il existe une compétition entre les bactéries commensales et pathogènes pour les sites d'adhérence et les nutriments. A l'équilibre, les bactéries commensales occupent des niches écologiques participant à l'organisation du milieu intestinal. Après un traitement antibiotique, de nombreux sites d'adhérences sont libérés et les bactéries pathogènes peuvent plus facilement s'y installer. L'infection par la bactérie *Clostridium difficile* en est l'exemple parfait car elle s'installe souvent après une antibiothérapie. L'adhérence de la bactérie est tellement importante que malgré plusieurs tentatives d'élimination, cette bactérie induit des infections récidivantes. Le développement d'un traitement par transplantation de greffe fécale semble être une solution car l'apport d'un microbiote sain empêche la récurrence d'infection à *Clostridium difficile* (48).

Le second mécanisme direct est la production de bactériocines par les bactéries. Ces molécules sont des toxines qui tuent ou inhibent la croissance de certaines souches bactériennes. Les bactériocides participent à la régulation de la prolifération des bactéries commensales et assurent le rôle d'effet « barrière » en s'attaquant aux bactéries pathogènes.

## 2. Indirect

Le microbiote possède également un effet « barrière » indirect qui passe par les cellules de l'hôte. Il est nécessaire que le microbiote et l'épithélium intestinal (EI) aient une distance suffisante pour éviter une activation de l'immunité innée et donc une inflammation. Lors d'une agression de l'épithélium intestinal, le microbiote participera au phénomène de cicatrisation (49,50).

La couche de mucus interne (côlon), formé par l'assemblage de mucines, empêchent les bactéries d'être au contact direct de l'EI et de créer une inflammation. Le microbiote intervient dans la régulation des gènes codant pour les mucines, modulant ainsi la quantité de mucus sécrété.

Les entérocytes, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth produisent des PAM, dont les défensines, grâce à une stimulation des PRR par les bactéries intestinales. Les PAM se logent dans la couche de mucus externe renforçant l'écart entre les bactéries et l'EI.

Le microbiote induit la production d'IgA sécrétoires par les plasmocytes de la lamia propria et qui atteignent la lumière intestinale par translocation au travers des cellules M. Ces IgA sécrétoires limitent le contact des bactéries avec la surface épithéliale et neutralisent les antigènes délétères, favorisant leur élimination dans les selles.

Les jonctions serrées situées entre les cellules de l'EI assurent l'étanchéité de la paroi intestinale. Elles empêchent le passage des bactéries mais aussi des molécules issues de la digestion. Lorsqu'elles sont altérées, la diffusion de grosses molécules au travers de l'EI entraîne une inflammation. C'est l'une des altérations qui participe à la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable (*cf* partie IV.B.3.).

Dès que les PRR des cellules de la surface épithéliale détectent les bactéries, la réparation tissulaire et le renouvellement de l'EI seront favorisés (49,50).

## **B. Fonctions métaboliques**

Le microbiote intestinal obtient son énergie par les glucides et les protéines. Ces substrats proviennent des fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur, parvenant au côlon qui réalise la majorité de fonctions métaboliques.

### **1. Métabolisme des glucides**

Une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidase), enzymes non produites par l'hôte, dégradent les différents polymères osidiques en fragments plus petits (oligosides, oses etc.). Les principales espèces de bactéries coliques produisant ces enzymes dites « fibrolytiques » appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. La voie de la glycolyse est ensuite utilisée pour convertir les glucides en pyruvate. Au cours des processus de fermentations, le pyruvate s'avère être un métabolite central. La fermentation transforme le pyruvate, par l'intermédiaire de plusieurs voies métaboliques, en acides gras à chaînes courtes (AGCC). Ces produits finaux de la fermentation sont l'acétate, le propionate, produits majoritairement par des espèces du genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*, et le butyrate qui est principalement synthétisé par les espèces du genre *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* (51,52).

### **2. Métabolismes des protéines**

La biodégradation des protéines en peptides et en acides aminés (AA) est une source majeure d'azote pour les bactéries coliques. Les genres bactériens *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* possèdent une activité protéolytique. Grâce à la coopération du microbiote, les bactéries, dans l'incapacité ou presque de fermenter les glucides, utilisent les peptides et les AA comme source d'énergie. L'hydrolyse des protéines apportent le carbone et l'azote dont les bactéries ont besoin. La fermentation des protéines génère, comme la fermentation glucidique, des AGCC par des réactions d'oxydation et de réduction, dont la désamination et la décarboxylation.



Néanmoins, à l'inverse de la métabolisation glucidique, de nombreux métabolites potentiellement toxiques sont aussi synthétisés : phénols et indoles, issus de la dégradation des AA aromatiques, ammoniacque et amines (51,52).

### **3. Métabolisme des lipides**

La plupart des lipides sont absorbés dans l'intestin grêle. Les lipides parvenant au côlon ont des origines multiples : lipides non absorbés par l'intestin grêle (proportion dépendante de l'alimentation), desquamation des colonocytes, lipides bactériens. Plusieurs espèces bactériennes sont capables d'hydrolyser des triglycérides à chaînes longues grâce à l'action des lipases qu'ils possèdent. Le cholestérol est, quant à lui, métabolisé en coprostanol par le microbiote puis sera éliminé dans les selles car il n'est pas absorbé. Ce mécanisme a un potentiel protecteur face aux maladies cardiovasculaires, mais seulement une fraction de la population possède la souche bactérienne (*Bacteroides* souches D8) capable de cette transformation (51–53).

### **4. Métabolisme des gaz**

L'hydrogène (H<sub>2</sub>) est le gaz principal formé, en quantité importante, lors des différents processus fermentaires dans le côlon. Pour maintenir une fermentation efficace, l'hydrogène doit être évacué. L'excrétion du H<sub>2</sub> par les voies pulmonaires et anales (gaz rectaux) sont les voies minoritaires. La méthanogenèse est le processus de synthèse du méthane, par les archées méthanogènes, à partir de l'hydrogène. C'est un processus majeur d'élimination du méthane. Toutefois, seule une fraction de la population (30 à 50%) abrite des archées méthanogènes. Les alternatives à la méthanogenèse sont la production d'acétates par les bactéries acétogènes et la synthèse de sulfures par des espèces du genre *Desulfovibrio* (phyla Proteobacteria). Le sulfure possède malheureusement un potentiel délétère pour les colonocytes (51,52).

## **C. Fonctions immunitaires**

La colonisation progressive de l'intestin par le microbiote, puis les interactions permanentes entre les cellules de l'hôte sont indispensables au développement et au maintien d'un système immunitaire efficient (*cf* partie II.B.). Il est nécessaire d'éduquer tôt le système immunitaire à reconnaître les bactéries commensales (tolérogénèse) car sinon il risque de les voir comme des envahisseurs entraînant ainsi le développement de maladies auto-immunes.

La présence et la qualité de la couche de mucus, repoussant le microbiote assez loin de l'épithélium, dépend de sa stimulation par les bactéries. Les gènes codant pour les mucines sont régulés par des bactéries. De plus, les PAM logés dans le mucus contrôle la composition et la ségrégation spatiale du microbiote. La diminution des PAM est associée à la dysbiose car le déséquilibre entre les bactéries commensales (ratio Firmicutes/Bacteroidetes) induit et maintient une inflammation de l'intestin.

Les AGCC synthétisés par les bactéries sont le substrat énergétique des cellules de l'EI. Ainsi son renouvellement dépend de la production d'AGCC. Le rôle de barrière assuré par l'épithélium est donc modulé par le microbiote. Les AGCC sont aussi impliqués dans le développement et la fonctionnalité des LT, notamment les LT régulateurs. L'homéostasie intestinale dépend des LT effecteurs et LT régulateurs, il est donc primordial pour le microbiote de moduler leur réponse.

Le butyrate semble être l'un des médiateurs diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires.

L'installation dès la naissance du microbiote permet le développement et la maturation du système immunitaire. En effet, chez les souris axéniques (exemptes de tous micro-organismes), l'immunité est quasiment inexistante. Elles sont donc très sensibles aux infections à cause d'une diminution de la taille et de la fréquence des plaques de Peyers, sites effecteurs de la réponse immunitaire intestinale (54).

## IV. Déséquilibre du microbiote : La dysbiose

### A. Définition

La dysbiose est définie comme une altération de composition et d'activité métabolique du microbiote. Le microbiote possède une capacité de résilience qui peut être dépassée, à la faveur de stress intenses et prolongés, induisant ainsi une dysbiose.

Cependant, l'établissement de la dysbiose dépend aussi de nombreux facteurs : l'alimentation, le style de vie, la prise d'antibiotiques (55). Il est avéré qu'il existe une corrélation entre la dysbiose intestinale et le développement de nombreuses maladies (45,56). Des recherches montrent que la présence de certaines espèces spécifiques de bactéries peut avoir un effet pathogène. Dans ce cas l'organisme est fragilisé. D'autres espèces, comme *Faecalibacterium prausnitzii*, semblent avoir un effet bénéfique, notamment avec une action anti-inflammatoire(57,58).

### B. Pathologies intestinales associées à la dysbiose

#### 1. Diabète et obésité

Selon l'Inserm, l'obésité correspond à un excès de masse grasse et à une modification du tissu adipeux, entraînant des inconvénients pour la santé et pouvant réduire l'espérance de vie. Cette pathologie est fortement associée à la résistance à l'insuline et au diabète de type 2. L'obésité s'accompagne d'un état inflammatoire chronique et la composition du microbiote est largement différente (59). Le ratio est Bacteroidetes/Firmicutes chez une personne saine alors que pour une personne obèse c'est l'inverse (60). En effet, selon W.Peters, l'importante proportion de Firmicutes est problématique car cette catégorie absorbe une quantité plus élevée de calories par rapport aux autres groupes bactériens (61). Le changement d'alimentation associé à la prise de probiotiques semble être une piste prometteuse (62).

## **2. Maladie de Crohn & Rectocolite hémorragique (MICI)**

La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Ces pathologies sont caractérisées par une inflammation évoluant par phases de poussées et de rémissions. Les causes sont multifactorielles, impliquant des facteurs génétiques, environnementaux, des anomalies structurales, fonctionnelles et immunitaires du tractus digestif. Les symptômes les plus fréquents sont les douleurs abdominales et les diarrhées fréquentes, souvent sanglantes. Chez ces patients, le microbiote est aussi largement différent : diminution de la diversité, augmentation d'espèces pro-inflammatoires (entérobactéries) et réduction de Firmicutes (56). Certaines espèces bactériennes, comme *Bacteroides fragilis* (genre *Bacteroides*) et *Escherichia coli* (genre entérobactéries), sont présentes en plus grande quantité, réduisant la tolérance face aux bactéries pathogènes. Alors que des espèces comme *Akkermansia muciniphila* (phyla *Verrucomicrobiota*), *Clostridium leptum* et *Faecalibacterium prausnitzii* (phyla firmicutes) ayant des propriétés anti-inflammatoire sont diminuées (63).

## **3. Syndrome de l'Intestin Irritable**

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble fonctionnel chronique. Cette pathologie du système gastro-intestinal présente une forte prévalence (4 à 5 % de la population), plus accentuée chez les femmes (2,5 fois). Les symptômes les plus fréquemment observés sont des selles fréquentes, accompagnées d'une modification de la consistance et de la forme (parfois diarrhéiques) ainsi que des douleurs abdominales. Certains patients présentent une alternance entre constipation et diarrhée. La dysbiose intestinale joue un rôle dans le déclenchement et le maintien des symptômes.

Le mécanisme physiopathologique inclut :

- L'altération :
  - Quantitative et qualitative du microbiote (dysbiose),
  - De la motilité intestinale (diarrhée ou constipation),
  - De la perméabilité intestinale (mauvaises jonctions entre les entérocytes),
  - Des fonctions immunitaires (état inflammatoire de bas grade) ;
- L'hypersensibilité viscérale coliques par une suractivation des nocicepteurs intestinaux.

L'augmentation d'entérobactéries, avec notamment l'espèce *Escherichia Coli*, induit une production élevée de TNF- $\alpha$  et d'IL-6 provoquant une inflammation et réduit la production d'IL-10 qui apportent des propriétés anti-inflammatoire (64).

Tandis que *Faecalibacterium prausnitzii* (phyla firmicutes), les genres *Prevotella*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, ayant un effet anti-inflammatoire, sont diminués.

La réduction des lactobacilles est inconstante et dépend des études. La supplémentation *per os* de l'espèce *Lactobacillus Rhamnosus* a cependant montré une amélioration de la qualité de vie pour certains patients (65).

Le SII est associé à des symptômes extra-intestinaux récurrents, notamment des troubles psychiatriques comme l'anxiété et la dépression (66).

La dysbiose intestinale a une responsabilité dans les différents types de pathologies évoquées. Elle induit également des pathologies d'origine extra-intestinales. Le domaine de la recherche se penche de plus en plus sur les effets d'une dysbiose intestinale sur le cerveau et son fonctionnement. La partie suivante va détailler les liens entre le cerveau et l'intestin, en particulier les voies de communication ainsi que les effets délétères de la dysbiose.

## V. Relation entre l'intestin et le cerveau

### A. Le système nerveux

Le système nerveux est ainsi constitué par :

- Le système nerveux central (SNC), dont
  - o Le cerveau,
  - o La moelle épinière,
- Le système nerveux périphérique (SNP), dont
  - o Les nerfs crâniens (nerf vague),
  - o Le système nerveux somatique (mouvements, sensations),
  - o Le système nerveux autonome,
    - Orthosympathique (sympathique),
    - Parasympathique,
  - o Le système nerveux entérique (SNE).

Le système sympathique s'active en cas d'alerte ou d'un signal de stress. C'est une réponse « combat-fuite » (fight-or-flight) qui s'enclenche. La survie dépend de la réaction du corps. Les muscles se contractent et la digestion est ralentie. Les nerfs favorisent la libération de noradrénaline, un neurotransmetteur précurseur de l'adrénaline.

Le système parasympathique crée le relâchement et une relaxation générale dans le corps. L'esprit peut se concentrer sur des activités plus ludiques. Cela est associé au moment de l'alimentation et de la reproduction (feed and breed). L'acétylcholine est le neurotransmetteur de cette voie de signalisation.

Le système nerveux entérique (SNE) est un vaste ensemble de neurones situé au niveau de l'intestin, d'où le nom de *deuxième cerveau*. L'interaction avec un microbiote optimal dès la naissance induit son développement et sa maturation. Parmi les fonctions qu'il régule et contrôle, il y a la digestion et le péristaltisme. Il reçoit les informations par l'intermédiaire du nerf vague. En cas de stress, il est capable de retrouver un état d'équilibre.

D'ailleurs, la notion de psychobiotique vient de cette capacité à revenir à l'homéostasie par le SNE en utilisant des probiotiques spécifiques (67).

## **B. Nerf vague**

Le nerf vague (NV), nerf pneumogastrique ou nerf X est le dixième nerf des douze nerfs crâniens. Il prend naissance dans le tronc cérébral et c'est le plus étendu de tous les nerfs. Le mot vague vient du latin *vagus* qui signifie « vagabond, errant, indéfini ». Comme il régule de nombreuses fonctions automatiques de l'organisme, sa nature généraliste lui a valu cette appellation. Pourtant, il reçoit 80% d'informations et il n'en transmet que seulement 20%. La communication passe par la sécrétion de plusieurs neurotransmetteurs, dont l'acétylcholine (ACh) et la noradrénaline (NA).

En réponse au stress ou à des toxines, les cellules immunitaires de l'épithélium intestinal envoient un signal au GALT. Le système sympathique est enclenché entraînant la sécrétion de NA, précurseur de l'adrénaline. Ce neurotransmetteur permet au NV d'activer l'inflammation par l'intermédiaire des cellules immunitaires. Lorsque le système immunitaire s'emballe, le rôle du NV est de diminuer l'inflammation, en particulier dans l'intestin, pour revenir à l'homéostasie. Quand le stress ou l'envahisseur est généré, le système parasympathique emprunte la voie cholinergique anti-inflammatoire via le NV qui sécrète de l'ACh, permettant la diminution de l'inflammation. Cependant, une inflammation chronique intestinale fragilise la production de ce neurotransmetteur. Le système n'est plus régulé et l'activité du NV est modifiée entraînant une détérioration du tonus vagal. Parmi les modifications induites, il y a l'altération de la progression du bol ayant pour effet des constipations et des diarrhées.

Le NV est un relais de transmission direct et rapide entre le microbiote intestinal et le cerveau. La circulation sanguine et la composante hormonale transmettent aussi des signaux dans les deux sens. Lorsque les bactéries produisent une molécule ou ont un besoin particulier, l'information est envoyée au cerveau par le NV. Une fringale est, par exemple, un signal envoyé par les bactéries et relayé par le NV, pour obtenir certains glucides ou lipides (68).

### **C. Axe cerveau-intestin-microbiote**

Le microbiote intestinal est l'acteur-clé de l'axe intestin-cerveau. Il joue un rôle dans le développement et la maintenance des fonctions cérébrales. La communication est bidirectionnelle : l'intestin et le microbiote envoient des informations et des molécules d'intérêts (sérotonine) au cerveau et le cerveau entraîne des cascades de réactions cellulaires pour moduler le microbiote (69).

L'état du microbiote a des répercussions sur la santé physique (maladies auto-immunes) mais aussi sur la santé mentale (maladies psychiatrique et neurodégénératives). Le niveau d'anxiété, l'humeur et le stress peuvent être corrélés avec l'état du transit intestinal ainsi qu'à la fréquence et l'intensité des douleurs abdominales selon certaines études. Le comportement peut être affecté par la modulation du microbiote intestinal (70). En effet, des souris dépressives abreuvées avec la bactérie *Lactobacillus Rhamnus* montrent une diminution des symptômes de la dépression. Cependant, si le NV est sectionné, l'allègement des symptômes de la dépression disparaît. Cette étude met en évidence que le microbiote est capable d'orienter la réponse du cerveau et que la communication de l'axe cerveau-intestin-microbiote dépend du NV (71).

Les états de stress psychologiques et physiques peuvent également affecter durablement la composition et l'activité métabolique du microbiote intestinal (72).



# Chapitre 2 : Le microbiote cutané

## I. Généralités sur la peau

La peau est l'enveloppe du corps humain. C'est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps. La peau est un élément/organe complexe qui permet d'assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant et de protéger notre organisme des agressions extérieures (73). Chez l'être humain, la peau est l'organe le plus étendu, avec une surface de 2 m<sup>2</sup> chez un adulte et pèse entre 4 et 5 kg (74,75).

### A. Description anatomique & physiologique de la peau

La peau occupe une place stratégique et privilégiée ; elle est l'interface indispensable entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme (76). De nombreuses pathologies sont liées à son altération.

Sur le plan anatomique, la peau est constituée de deux parties principales (73) :

- La peau :
  - o La partie superficielle externe qui constitue l'épiderme,
  - o La partie interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme ;
- L'ensemble peau et phanères (ongles et poils) constitue le tégument (du latin *tegumentum*, couverture). Il comprend aussi les glandes (sudoripares et sébacées).

Sur le plan structural, la peau est constituée de trois tissus superposés (74) :

- Le plus externe est l'épiderme (du grec « *epi* », dessus et « *derma* », la peau),
- Le tissu intermédiaire est le derme,
- Le tissu le plus profond est l'hypoderme (du grec « *hypo* », en dessous).

Sa structure de base, d'une part, et de ses annexes d'autre part, est identique partout, mais dans le détail, il existe d'importantes variations en fonction du lieu étudié (75). Ces différences expliquent que la composition du microbiote cutané évolue selon les parties du corps. Ces différences seront détaillées dans la partie II.

## 1. L'épiderme

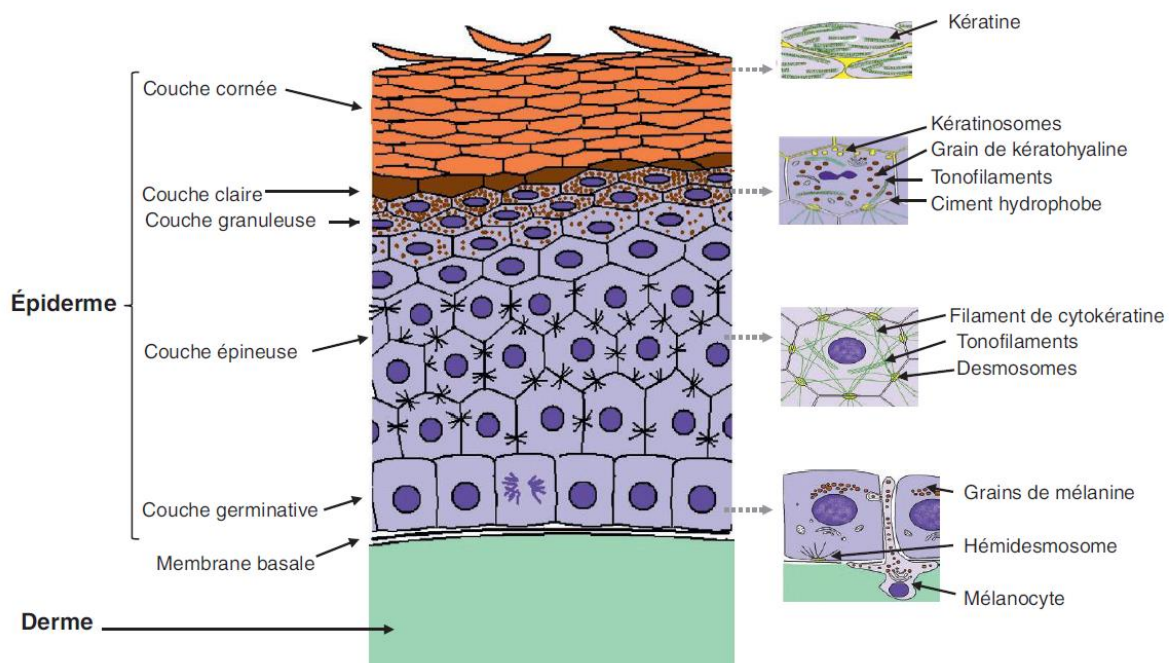
L'épiderme est un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié et kératinisé. Son épaisseur varie entre 0,05 à 1,5 mm selon la zone du corps. Il est en constant renouvellement. Les nombreuses assises cellulaires apportent le terme de stratifié ; les cellules les plus superficielles sont plates donc on utilise le terme de pavimenteux. Il est composé de quatre populations cellulaires différentes : les kératinocytes, qui représentent la plus grande population cellulaire (85 à 90 % des cellules), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (74,76).

### a) Les kératinocytes

Les kératinocytes sont répartis en 4 ou 5 couches superposées, selon la localisation (d'où l'utilisation de l'expression stratifié). Le processus de stratification, rigoureusement contrôlé, aboutit à la formation d'une barrière imperméable à l'eau (74).

Comme le décrit la **FIGURE N°7**, on distingue, de la surface vers la profondeur (74) :

- La couche cornée ou *stratum corneum*,
- La couche claire ou *stratum lucidum* (uniquement pour la peau épaisse),
- La couche granuleuse ou *stratum granulosum*,
- La couche épineuse ou *stratum spinosum*,
- La couche basale (ou germinative) ou *stratum basalis* (ou *germinativum*).



**FIGURE N°7 : LES DIFFERENTES COUCHES DE L'ÉPIDERME (76)**

La différenciation des kératinocytes se fait au fur et à mesure de leur éloignement de la jonction dermo-épidermique (JDE) ; les cellules produisent et se remplissent de kératine. Les kératinocytes basaux deviennent des kératinocytes cornés, correspondant à la phase finale de différenciation des kératinocytes. Ce mouvement est dit centrifuge.

Lors de leur migration vers la surface, les kératinocytes subissent des modifications biochimiques et morphologiques, dont la perte de leur noyau. Le processus de kératinisation est le plus important de ces changements car les cellules synthétisent la kératine, une protéine qui assure la résistance de la peau à l'égard des frictions mécaniques (74).

Trois semaines sont nécessaires pour que le kératinocyte migre à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'aux couches cornées. Ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques, comme le psoriasis (74,77). Au fur et à mesure de leur montée dans le *stratum corneum*, les kératinocytes perdent cette fonction de prolifération pour entrer dans une phase de différenciation qui, au final, aboutit à la couche cornée qui assure la fonction indispensable de barrière cutanée (73).

Les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire tandis que les desmosomes unissent les kératinocytes entre eux ; ces desmosomes se transforment en cornéodesmosomes au niveau de la couche cornée.

La couche basale de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes. Ils sont directement en contact avec la JDE sur laquelle ils s'accrochent (77). Les kératinocytes basaux comprennent 3 populations indistingables morphologiquement, mais différentes fonctionnellement :

- Les cellules souches de l'épiderme,
- Les cellules amplificatrices se divisant avant d'entrer dans le compartiment de différenciation,
- Les cellules post-mitotiques qui restent en position basale (77).

La couche cornée est constituée de la différenciation finale des kératinocytes : les cornéocytes. Le *stratum corneum* est la seule des couches qui desquame. Chaque cornéocyte desquamé est remplacé par un kératinocyte nouvellement synthétisé. L'épiderme se renouvelle de façon permanente empêchant, à long terme, l'introduction de micro-organisme pathogènes ou le dépôt de substances nocives ou allergènes (74).

#### b) Mélanocytes

Les mélanocytes, représentant moins de 1% de la population des cellules épidermiques, induisent la coloration de la peau. La pigmentation assure la photoprotection, grâce à la production de mélanines.

La mélanogénèse est le processus de synthèse et de distribution ou transfert des mélanines dans l'épiderme. Les mélanines (et les caroténoïdes) sont des pigments responsables de la couleur de la peau, des poils et des cheveux ; la génétique est le facteur principal influant sur ce paramètre.

On distingue les eumélanines, étant des pigments brun-noir et les phéomélanines, étant des pigments jaune-orange. La répartition entre phéomélanines et eumélanines est à l'origine du phototype (77).

La pigmentation mélanique humaine dépend de deux composantes :

- La pigmentation constitutive, sur les zones de peau non exposées au soleil (dépend de l'âge et des hormones),
- La pigmentation facultative ou induite, communément appelée bronzage, qui résulte de l'exposition de la peau aux rayons ultra-violetts (UV).

Le principal rôle des mélanines est la photoprotection. En effet, elles ont la propriété d'absorber le rayonnement qui n'a pas été réfléchi par la peau. L'absorption des rayonnements, et donc des photons, génère de la chaleur. Par ailleurs, les mélanines, en particulier les eumélanines, neutralisent les radicaux libres qui se forment sous l'influence des UV. Cependant, la synthèse de vitamine D est rendu plus difficile car la quantité d'UV qui arrivent sur la peau est diminué à cause d'elles (74).

### c) Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans participent au bon fonctionnement du système immunitaire cutané. Elles représentent la troisième population cellulaire de l'épiderme. Ces cellules appartiennent au groupe des cellules dendritiques, spécialisées dans la capture, le transport et la présentation d'antigènes aux LT dans les ganglions lymphatiques. En stimulant les LT naïfs, ces cellules sont capables de provoquer une réponse immunitaire secondaire ainsi que la prolifération des LT mémoires (74,77).

Les cellules de Langerhans sont considérées les macrophages de l'épiderme. Leur nombre augmente donc au cours de désordres cutanés d'origine immunitaire (74,77).

#### d) Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel jouent un rôle de mécanorécepteurs dans l'épiderme et sont impliquées dans la fonction tactile. Elles représentent la population la plus minoritaire de l'épiderme. Ces cellules neuro-épithéliales sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles ont également un rôle neuro-endocrine car elles produisent des neuromédiateurs (dont la sérotonine).

Le rôle et le mode d'action des cellules de Merkel restent encore mal connus (74).

## **2. Le derme et la jonction dermo-épidermique (JDE)**

Le derme est un tissu conjonctif fibreux, élastique et dense. Il est beaucoup plus épais que l'épiderme, avec une épaisseur variant de 0,6 à 4 mm. Comme décrit précédemment, la JDE est la zone d'adhérence qui relie le derme et l'épiderme. Celle-ci constitue une surface d'échange considérable entre les deux tissus (2). Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène de 0,5 à 1 µm d'épaisseur, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques" (Voir **FIGURE N°8**). La JDE se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanées (follicules pilosébacés et glandes sudoripares) (77).

Le derme constitue le support solide de la peau. Les fibroblastes, cellules résidentes principales du derme, sécrètent la matrice extracellulaire (MEC). Le derme renferme le système vasculaire de la peau, alors que l'épiderme en est dénué, et assure un rôle important dans la thermorégulation. Des fibres nerveuses, des récepteurs sensoriels et des acteurs du système immunitaire y prennent également place. L'une des fonctions essentielles du derme est le processus de réparation. Il est important de préciser que les annexes cutanées sont implantées dans le derme (74).

On peut subdiviser le derme en deux zones distinctes (74) :

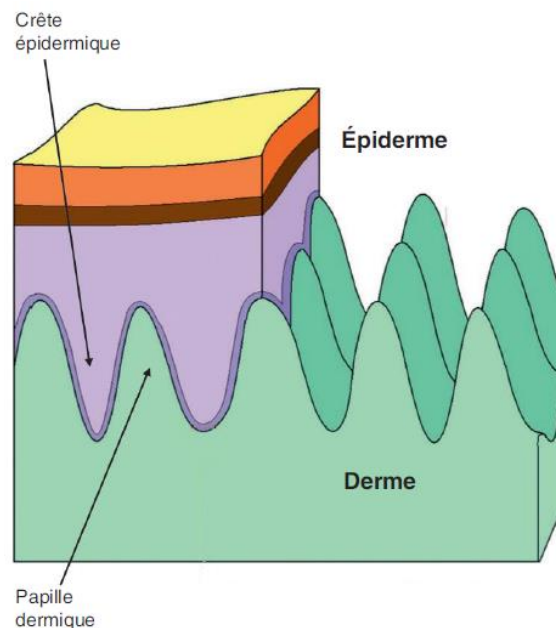
- Le derme papillaire, zone en contact direct avec la JDE,
- Le derme réticulaire, zone plus profonde.

#### ❖ Derme papillaire

A la surface de la JDE, le derme papillaire forme, en regard des crêtes épidermiques, des papilles dermiques (Voir **FIGURE N°8**). C'est un tissu conjonctif assez lâche. Ces papilles renferment du collagène de type I et III et des fibres élastiques, orientées perpendiculairement par rapport à la JDE. Cette zone est richement vascularisée et innervée. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme (74,76).

#### ❖ Derme réticulaire

La couche profonde, le derme réticulaire, constitue la majeure partie du derme en contact direct avec l'hypoderme. Son appellation provient de l'agencement entrelacé des fibres de collagènes. Dans ce tissu conjonctif dense s'entrecroisent des fibres plus épaisses (collagènes) en faisceaux et des fibres élastiques. Le derme réticulaire contient aussi des vaisseaux sanguins, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales (74,76).



**FIGURE N°8 : CRETES EPIDERMQUES ET PAPILLES DERMQUES (76)**

#### a) Les cellules résidentes du derme

Le derme est essentiellement composé de fibroblastes. Les terminaisons nerveuses sensibles s'insèrent dans le derme papillaire (corpuscules de Meissner, de Pacini ou de Ruffini). Des cellules impliquées dans la défense non spécifique et dans la surveillance immunitaire sont également retrouvées. Il s'agit de divers types de leucocytes, des cellules dendritiques dermiques ainsi que des mastocytes et des macrophages (74).

Les fibroblastes sont une population cellulaire hétérogène d'origine mésenchymateuse. Ils possèdent plusieurs fonctions :

- La synthèse et l'entretien de la MEC ainsi que sa destruction par sécrétion de collagénases et protéases,
- La défense anti-infectieuse et anti-virale par la sécrétion de chimiokines et d'interféron  $\alpha$ .

L'activité principale du fibroblaste est l'entretien de la MEC. Elle est modulée par des facteurs de croissance et des cytokines. L'Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) stimule la production de collagène et de protéoglycannes, notamment au cours de la cicatrisation des plaies. L'IL-6 stimule aussi la synthèse de collagène mais inhibe la prolifération cellulaire des fibroblastes. Enfin, le Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ) stimule la synthèse des constituants de la MEC (collagène, élastine, fibronectine, protéoglycannes) et inhibe leur protéolyse. Il joue ainsi un rôle essentiel dans la réparation tissulaire (74).

#### b) La matrice extracellulaire (MEC)

La MEC est composée d'une substance fondamentale, de composants fibreux et de glycoprotéines de structure (74).



La substance fondamentale est essentiellement constituée de protéoglycanes, mais aussi de glycosaminoglycanes. Ces deux substrats forment un gel souple très hydraté au travers duquel les métabolites peuvent diffuser. Le derme résiste aux forces de compression grâce à la pression de turgescence créée par la MEC. Le glycosaminoglycane le plus abondant est l'acide hyaluronique ou hyaluronane.

Les composés fibreux comprennent le collagène et l'élastine. Le collagène compose la plupart des MEC des tissus conjonctifs. Dans toutes les MEC des tissus conjonctifs, le collagène est la composante principale. C'est la protéine la plus abondante du corps humain. Sa fonction principale est de stocker les forces de tension. Elle est inextensible. Pour exemple, le cuir n'est rien d'autre que du collagène rendu imputrescible par tannage. L'élastine assure la fonction de fibres élastiques pour la peau. Contrairement au collagène, elle est très extensible. Elle possède une résistance physique exceptionnelle aux attaques chimiques et physiques.

Parmi les glycoprotéines de structure, on trouve la fibronectine, glycoprotéine volumineuse et multifonctionnelle et la ténascine (74).

### **3. L'hypoderme**

L'hypoderme est constitué d'une couche de graisse de réserve, le tissu adipeux blanc sous-cutané (aussi appelé tissu sous-cutané). Il est nommé blanc par opposition au tissu adipeux brun (production de la chaleur) et sous-cutané par opposition au tissu adipeux profond (viscéral/intra-abdominal). Il est situé sous le derme et se compose d'un tissu conjonctif lâche contenant des adipocytes et des fibres de collagène.

La localisation anatomique de cette couche de la peau est un véritable caractère sexuel secondaire. Chez l'homme, il est prépondérant au niveau de la partie haute de l'abdomen et des épaules ; on parle de forme androïde. Chez la femme, il se concentre dans la partie basse de l'abdomen, des hanches, des fesses et des cuisses (« culotte de cheval ») ; on parle de forme gynoïde.

Chez un individu de poids moyen, le tissu adipeux blanc représente 15 à 20% du poids corporel. Il intervient dans le stockage et la libération des lipides. C'est un organe endocrinien qui synthétise et sécrète des adipokines. Celles-ci agissent au niveau local ou par voie systémique et influencent tous les autres organes impliqués dans la physiologie corporelle. Cette couche hypodermique joue également un rôle fondamental dans la thermorégulation par le caractère isolant de la graisse. De surcroît, elle protège l'organisme des chocs (73,74,76).

#### **4. Les annexes cutanées**

Les annexes cutanées comprennent les glandes et les phanères. Il existe deux types de glandes : les glandes sudoripares qui excrètent la sueur et les glandes sébacées qui excrètent le sébum. Les phanères (du grec « phaneros », apparent) sont les poils, les cheveux, et les ongles (73,74,76,78).

##### a) Les glandes cutanées

La sueur est sécrétée par les glandes sudoripares. Elle permet, entre autres, de refroidir l'organisme et de maintenir l'hydratation minimale du *stratum corneum* (extensibilité et élasticité cutanée).

Ils existent deux types de glandes sudoripares :

- Eccrine, présente sur tout le corps,
- Apocrine, présente uniquement dans des zones spécifiques.

Les glandes eccrines sécrètent une sueur totalement limpide. Elles sont responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale. Elles sont totalement indépendantes des follicules pilosébacés. De plus, elles font partie de la catégorie des glandes exocrines avec un canal excréteur directement abouché à l'extérieur.

Les glandes apocrines produisent une sueur avec un aspect plus laiteux et visqueux. Elles sont annexées aux follicules pilosébacés notamment au niveau des plis axillaires, des plis inguinaux et des plis inter-fessiers. La sécrétion débouche dans le conduit pilosébacé en aval de la glande sébacée.

Le rôle principal des glandes sébacées est la sécrétion de sébum. Elles sont réparties sur toute la surface du corps, sauf au niveau des paumes et des plantes. Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituants ainsi le follicule pilosébacé (73,74,76,78).

#### b) Les phanères

Le follicule pileux humain est une structure anatomique complexe dont le fonctionnement est cyclique. La structure folliculaire est donc régulièrement régénérée. Les poils ont un rôle de protection contre le soleil, en particulier les cheveux.

L'ongle est une annexe cutanée kératinisée, située sur la partie supérieure des extrémités des doigts et des orteils. Il se présente comme une plaque dure, flexible, lisse et translucide. Il est constitué de deux parties : une visible nommée « corps de l'ongle » et une invisible, sous le repli cutané, nommée « racine ». La lunule est la partie blanchâtre du corps de l'ongle (ou limbe) située au voisinage de la racine. L'ongle possède plusieurs rôles ; protection, préhension, agression et sensibilité pulpaire tactile (73,74,76,78).

## **B. Propriétés de la peau**

La peau représente bien plus qu'une simple enveloppe recouvrant notre corps. Elle est en effet le siège de nombreuses fonctions notamment le rôle de protection contre l'environnement extérieur, une fonction sensorielle, assure de nombreux échanges et réalise plusieurs fonctions métaboliques (79).

### **1. Barrière de protection du milieu extérieur**

L'épiderme est un épithélium de revêtement ; il protège de façon mécanique l'organisme contre les agressions extérieures. Cette principale fonction de protection est assurée grâce à la cohésion des cellules épithéliales et à la production de kératine, une protéine fibreuse et résistante. Les desmosomes rattachent les kératinocytes entre eux et au derme grâce à la JDE. La nutrition de l'épiderme est assurée par le derme car celui est richement vascularisé.

La fonction barrière de la couche cornée est renforcée à sa surface par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum, c'est le film hydrolipidique. Celui-ci rend la peau pratiquement imperméable à l'eau. Cependant, il laisse passer de petites molécules permettant ainsi d'appliquer certains médicaments et certains cosmétiques (73). De plus, le pH acide de la peau assure le renouvellement de l'épiderme par la desquamation des cornéocytes ainsi que le maintien de l'intégrité et la cohésion de la couche cornée. Grâce au film hydrolipidique et au pH acide, la peau est capable de lutter contre les agressions chimiques.

La production de défensines et divers PAM, la cascade de réactions entraînant l'activation du système immunitaire lors d'une attaque pathogène font partie de la défense contre les agressions infectieuses de la peau. Plusieurs PAM sont sécrétés dans la sueur, dont la dermicidin (80).

Grâce aux mélanocytes et à la production de mélanine, la peau lutte contre les rayons solaires et la chaleur qui abîment la peau sur le long terme ; le photo-vieillessement survient lorsque les mécanismes de réparations de la peau sont dépassés et qu'il y a des signes visibles de dégradation par le soleil (taches brunes) (79).

## **2. Fonction sensorielle**

L'organe sensoriel de référence est la peau. Elle est le siège de la perception grâce à l'innervation sensitive dans l'épiderme (cellules de Merkel) et dans le derme. La répartition et la densité des neurones sensoriels sont modulées par la localisation corporelle et sa pilosité (peau glabre ou poilue).

La peau possède différents récepteurs sensoriels :

- Mécanorécepteur,
- Thermorécepteur,
- Nocicepteur,
- Pruricepteur.

Les mécanorécepteurs sont les plus importants du corps humain car ils sont associés au sens tactile. Ils réagissent aussi à la pression et la vibration. Ils sont particulièrement nombreux au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts.

Les thermorécepteurs sont sensibles aux stimuli par le chaud et le froid. Cependant, les récepteurs au froid sont superficiels, localisés dans l'épiderme et plus nombreux que les récepteurs au chaud qui sont logés plus profondément dans le derme.

Les nocicepteurs envoient des signaux de douleurs. Certains sont mécaniques comme la piqûre, le pincement ou la torsion. D'autres répondent à des stimuli thermiques extrêmes (<10°C ou >45°).

Les pruricepteurs sont impliqués dans le prurit et la démangeaison lors de la libération d'histamine (79,81).

### **3. Fonction d'échange**

La peau a une fonction imperméable importante. Celle-ci assure le rôle de « barrière » contre les agressions extérieures. Néanmoins, cette fonction n'est pas absolue permettant ainsi de nombreux échanges.

L'absorption cutanée de substances utilise comme parcours soit les annexes cutanées (peu important), soit la voie trans-épidermique. Le second mode de passage se déroule d'abord par une pénétration de la couche cornée puis par le passage au travers des autres couches cellulaires. Toutefois, l'action d'un cosmétique doit rester uniquement superficielle et ne doit pas agir sur les couches profondes de l'épiderme et sur le derme, contrairement aux médicaments.

La perméabilité à l'eau s'effectue dans deux sens : l'hydratation et la thermorégulation.

L'hydratation optimale de la peau assure sa souplesse et sa douceur. La teneur en eau de la couche supérieure de l'épiderme diminue de la naissance, où sa quantité est maximale, jusqu'à la sénescence. Le *stratum corneum* capte l'eau dans les couches basales de l'épiderme et du derme (eau trans-épidermique). Les composants du NFM Natural Moisturizing Factor (NFM) sont hydrosolubles et hygroscopiques. Il s'agit essentiellement d'AA, mais il y a aussi de l'urée et plusieurs minéraux. En association avec l'acide hyaluronique, qui a aussi une forte capacité à capter l'eau, le NFM empêche la perte insensible en eau.

Lors des changements de température, le corps active la thermorégulation. Pour lutter contre le froid, la thermogénèse produit de la chaleur. Pour s'adapter à la chaleur, les glandes sudoripares sécrètent de la sueur qui est une perte d'eau à la surface de la peau. La sueur participe aussi au maintien de l'hydratation de la peau (79).

### **4. Fonction métabolique**

La peau métabolise la vitamine D dans la partie profonde de l'épiderme. Elle constitue également une réserve énergétique et hormonale dans le corps.

#### a) Synthèse de la vitamine D

Le cholestérol est transformé en provitamine D3 (7-déshydrocholestérol) qui est la forme retrouvée dans l'épiderme. Sous l'action des UV-B, la provitamine D3 est convertie en cholécalférol (vitamine D3 inactive ou prévitamine D3). Les kératinocytes, ainsi que le foie et les reins, réalisent plusieurs hydroxylations successives aboutissant à la forme active de la vitamine D3, le calcitriol. Les récepteurs intracellulaires à la vitamine D3, nommé VDR (Vitamine D Receptor), sont présents sur les kératinocytes. La peau est donc à la fois le site de production et la cible de la vitamine D.

Cette hormone a une action paracrine au niveau de l'épiderme : elle inhibe la prolifération des kératinocytes et stimule leur différenciation physiologique. La vitamine D a également d'importantes fonctions immunomodulatrices (76,79).

#### b) Synthèse d'hormone et stockage d'énergie

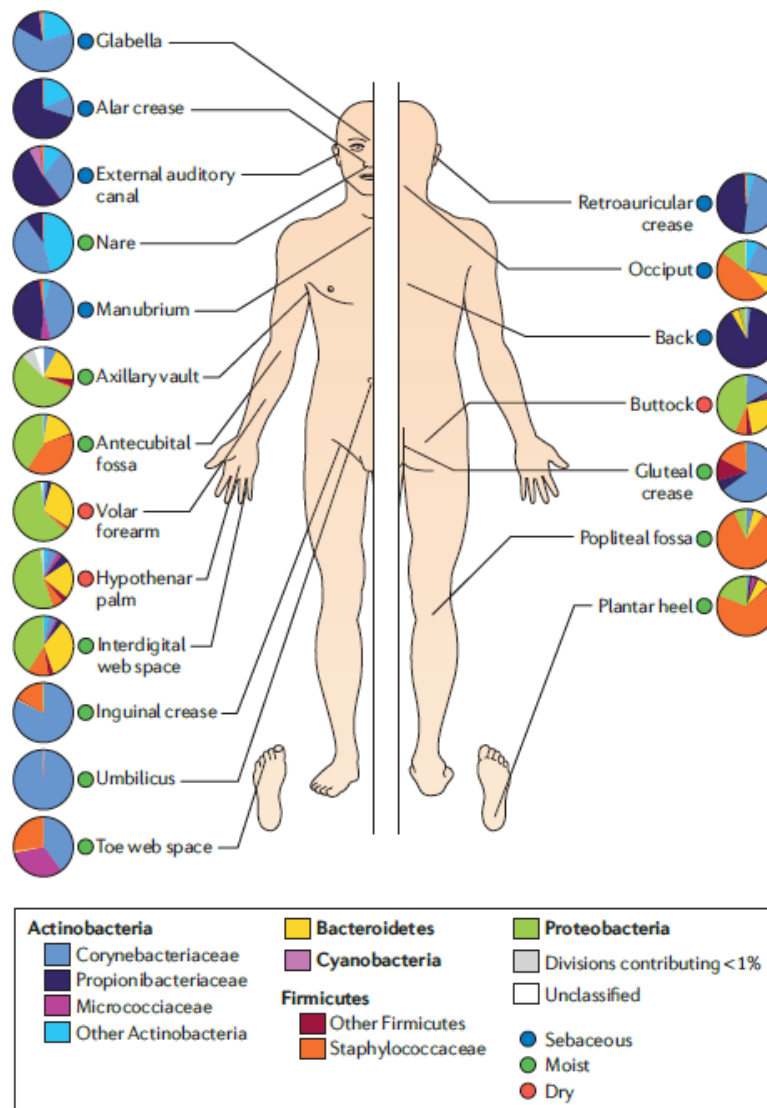
L'hypoderme est un tissu adipeux avec un rôle métabolique important. Il constitue le réservoir énergétique le plus important de l'organisme et ceci, grâce à l'accumulation de lipides sous formes de triglycérides dans les adipocytes (lipogenèse). Il stocke les triglycérides en période post-prandiale et il les libère sous forme d'acides gras et de glycérol par hydrolyse (lipolyse), en période de jeûne.

Les adipocytes sécrètent de nombreuses molécules bioactives. La leptine et l'adiponectine sont des adipokines qui ont un statut d'hormone. La leptine favorise la dépense énergétique et la lipolyse alors qu'elle induit une réduction de la prise alimentaire, contribuant à la satiété, et une diminution la lipogenèse. Cette hormone a un effet pro-inflammatoire car elle favorise la production de Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ ). L'adiponectine, à contrario, inhibe la production de TNF $\alpha$ . Elle favorise la sensibilité à l'insuline et a des effets antiathérogènes. Ces deux hormones semblent jouer un rôle important dans le développement de l'obésité via l'inflammation et la résistance à l'insuline (74).

## II. Microbiote cutané

### A. Evolution spatiale du microbiote cutané

Pour rappel, le microbiote est constitué d'une diversité de micro-organismes comprenant des bactéries, des champignons, des levures, des virus et des parasites. Le microbiote cutané ne fait pas exception à cette règle. Selon la localisation corporelle, l'équilibre de cet écosystème est différent ; l'humidité, la sécheresse et la quantité de sébum sont responsables de ses variations. Les fluctuations inter-individuelles jouent également un rôle important sur la composition du microbiote (28).



**FIGURE N°9 : TOPOGRAPHIE DE L'INTERRELATION DES DIFFERENTS TYPES DE MICRO-ORGANISMES DU MICROBIOTE CUTANE (82)**



## B. Développement du microbiote

Les influences sur l'évolution du microbiote cutané sont similaires à celles exercées sur le microbiote intestinal. Le mode de naissance du NN a aussi une importance capitale dans le développement du microbiote cutané. L'accouchement par voie naturelle colonise le NN par les communautés bactériennes de la mère (*Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia* spp.) alors que la césarienne provoquera une colonisation par les bactéries spécifiques de la peau (*Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Staphylococcus*) (83).

## C. Taxonomie

La complexité du microbiote cutané est importante. Pour améliorer sa compréhension, il est important d'étudier la taxonomie de cet écosystème.

**TABLEAU N°1 : DIVERSITE DES MICRO-ORGANISMES IDENTIFIEES DANS LE MICROBIOTE CUTANE (84)**

Type	Phylum	Classe	Espèces	
Bactéries	Firmicutes	Bacilli	<i>Bacillus</i> spp.	
			<i>Enterococcus</i> spp.	
			<i>Exiguobacterium</i> spp	
			<i>Gemella</i> spp.	
			<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Staphylococcus cohnii</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus warneri</i> <i>Staphylococcus</i> spp	
			<i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus</i> spp.	
			Clostridia	<i>Blautia</i> spp.
				<i>Clostridium</i> spp
			Negativicutes	<i>Veillonella</i> spp
			Tisserellia	<i>Anaerococcus</i> spp.

	Actinobacteria	Actinobacteria	<i>Actinomyces</i> spp.
			<i>Brevibacterium</i> spp.
			<i>Corynebacterium</i> spp.
			<i>Dermacoccus</i> spp.
			<i>Dermacoccus profundi</i>
			<i>Dermacoccus nisshinomiyoensis</i>
			<i>Kocuria</i> spp.
			<i>Micrococcocus firmus</i> <i>Micrococcocus</i> spp.
	<i>Propionibacterium</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>		
	Proteobacteria	Alpha	<i>Brevundimonas</i> spp.
			<i>Methylobacterium</i> spp.
			<i>Paracoccus</i> spp.
			<i>Rhizobium</i> spp.
		Bêta	<i>Neisseiria</i> spp.
			<i>Simonsiella</i> spp.
		gamma	<i>Acinetobacter</i> spp.
			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
			<i>Pseudomonas</i> spp.
			<i>Xanthomonas</i> spp.
<i>Haemophilus</i> spp			
Bacteroidetes	Bacteroidia	<i>Porphyromonas</i> spp.	
		<i>Prevotella</i> spp.	
	Flavobacteriia	<i>Chryseobacterium</i> spp.	
		<i>Soonwooa</i> spp	
Levures	Ascomycota	Saccharomycetes	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilopsis</i> <i>Candida</i> spp.
	Basidiomycota	Malasseziomycetes	<i>Malassezia dermatis</i> <i>Malassezia globosa</i> <i>Malassezia restricta</i> <i>Malassezia sympodialis</i> <i>Malassezia</i> spp.
Virus	Aspergillaceae		spp.
	Circoviridae		spp.
	Papillomavirus		spp.
	Polyomaviridae		spp.
Parasites	Arthropoda	Arachnida	<i>Demodex</i> spp.

## **D. Composition bactérienne**

Grâce au développement des méthodes d'identification moléculaire, une vision précise des bactéries résidentes de la peau a émergé.

Le microbiote à l'équilibre possède essentiellement des bactéries qui sont bien identifiées (cf **TABLEAU N°1**). A l'âge adulte, 4 phylums bactériens sont dominants : Actinobacteria (>51%), Proteobacteria, Firmicutes et Bacteroidetes.

Les trois genres les plus communs sont *Corynebacterium* (>22%), *Propionibacterium* (phyla Actinobacteria) et *Staphylococcus* (phyla Firmicutes) (85).

Le genre *Propionibacterium* a récemment changé d'appellation et se nomme, à ce jour, *Cutibacterium*. Cependant, dans le présent rapport, *Propionibacterium* sera la seule dénomination utilisée.

## **E. Répartition**

La majorité de la population bactérienne (85%) se trouve au niveau du *stratum corneum*. Approximativement 25% du microbiote cutané va s'étendre dans le derme au travers des glandes sébacées et des follicules pileux (86).

Les zones sèches (avant-bras, fesses, mains) regroupent systématiquement des bactéries des 4 phyla majeurs. Ces parties possèdent le microbiote le plus diversifié. La proportion la plus importante d'espèces bactériennes appartient au phylum Proteobacteria.

Les zones humides comprennent les aisselles, les coudes internes, les plis inguinaux, le nombril, le pli fessier, l'arrière des genoux et la plante des pieds. Elles représentent des régions moyennement diversifiées. *Staphylococcus* (phyla Firmicutes) et *Corynebacterium* (phyla Actinobacteria) sont les genres qui se développent abondamment à ces emplacements.

Dans les zones sébacées, les espèces du genre *Propionibacterium* sont dominantes les confirmant comme des résidents lipophiles du follicule pilosébacé. Au niveau de ces sites, la diversité de l'écosystème est minimale (82).

Il existe une *flore* résidente et une *flore* transitoire. Les bactéries résidentes ont une aptitude de résilience et peuvent recoloniser la peau en cas de d'agression ou de nettoyage trop intensif. Elles se composent principalement des corynébactéries, des propionibactéries, des staphylocoques (notamment *epidermidis*) et des bactéries du genre *Brevibacterium* et *Micrococcus*. Les espèces transitoires se déposent sur la peau en fonction des conditions rencontrées dans l'environnement (personnes, humidité, pH, température etc.). Il s'agit de bactéries du genre *Staphylococcus* (*aureus*), *Streptococcus*, *Bacillus*, *Neisseria* et *Pseudomonas*. Le statut, résident ou transitoire, de chaque espèce bactérienne reste difficile à apprécier (84,87).

### III. Rôle du microbiote cutané

La peau reçoit de façon perpétuelle des attaques issues de l'extérieur. Le microbiote cutané, qui se trouve en grande partie sur le *stratum corneum*, est le premier à entrer en contact avec ces agressions. Comment cette interaction peut-elle moduler l'intégrité de la peau ?

#### **A. Fonction barrière**

L'ensemble des bactéries commensales constitue une première barrière face aux changements externes. Elles participent à lutter contre les envahisseurs en limitant la disponibilité des ressources alimentaire et d'espace. Ce phénomène de compétition empêche la prolifération et l'installation des bactéries opportunistes.

Une inflammation chronique est capable d'altérer la barrière cutanée et donc l'équilibre de la flore commensale. *Staphylococcus epidermidis* apporte une protection face à l'inflammation. Cette bactérie induit la sécrétion d'IL-10 qui est une cytokine anti-inflammatoire grâce à l'activation des PRR présent sur les kératinocytes (88,89).

Le microbiote cutané agit sur l'effet barrière de la peau en sécrétant des protéases, des lipases et des bactériocines. Les protéases affectent la desquamation des cornéocytes car elles détruisent les protéines assurant leur cohésion dans le *stratum corneum*. Les lipases altèrent les lipides qui entrent dans la constitution du film-hydrolipidique, engendrant une plus forte sensibilité aux agents irritants (comme les acides gras (AG)). Les bactériocines sont des PAM, qui régulent la population bactérienne, permettant de maintenir une diversité importante et une croissance adaptée du microbiote (89).

Les PAM synthétisés peuvent aussi servir à inhiber la prolifération des bactéries pathogènes. Par exemple, *Propionibacterium acnes* contribue à rendre la peau hostile aux opportunistes comme *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* et permet l'expansion de commensales comme *Staphylococcus epidermidis* et des espèces du genre *Corynebacterium* (90).

## **B. Fonction immunitaire**

Il existe des interactions entre les bactéries commensales et pathogènes. Si des bactéries opportunistes entrent en contact avec la communauté bactérienne commensale, les résidents du microbiote vont résister à la colonisation de pathogènes par plusieurs moyens. Un exemple fréquent est celui de *Staphylococcus aureus*.

Lorsque les conditions sont défavorables pour l'hôte, *Staphylococcus aureus* (opportuniste) le parasite. La bactérie *Staphylococcus epidermidis*, espèce la plus fréquente de l'épithélium humain, est capable d'inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus* et d'ainsi empêcher sa colonisation invasive (91).

Les kératinocytes analysent en permanence l'état de la peau grâce aux PRR. *Staphylococcus epidermidis* produit des métabolites induisant la migration des LT vers la peau sans inflammation apparente. Cette présence majorée de LT permet une action rapide du système immunitaire lorsque le microbiote ne résout pas une invasion.

En association avec le système immunitaire cutané, le microbiote cutané va donc permettre de contenir de nombreuses infections (91).

## IV. Rupture d'équilibre : Dysbiose cutanée

Contrairement à l'intestin, la représentation des virus et des champignons occupe une part plus importante. Cependant comme pour l'intestin, une diminution de la diversité des communautés de micro-organismes est un marqueur d'état pathologique (92). La dysbiose entraîne des désordres moins graves que ceux retrouvés dans l'intestin, mais ces maladies impliquent aussi des désagréments et une adaptation du mode de vie des patients.

Les deux pathologies dermatologiques qui seront présentées par la suite sont une forme de dysbiose par amplification de certains composants du microbiote. Deux autres types de dysbiose existent, par déplétion d'un ou plusieurs membres de la communauté commensale résidente ou par invasion d'un ou plusieurs micro-organismes extérieurs (non membres), mais celles-ci ne seront pas détaillées ici par manque de données scientifiques.

### **A. Dermatite atopique**

La dermatite atopique (DA) est un désordre dermatologique chronique et inflammatoire provoquant des prurits intenses qui démarrent pendant l'enfance. Elle est associée à l'asthme et à la rhinite allergique. La physiopathologie est complexe mais elle inclut une altération de la barrière cutanée et une déficience de l'immunité innée (93).

La composition du microbiote est différente : la colonisation par *Staphylococcus aureus* est favorisée et la présence de la bactérie commensale *Staphylococcus epidermidis* est diminuée. Globalement, la diversité microbienne est réduite par rapport à un microbiote sain (eubiose). Le microbiote a donc un rôle secondaire dans la DA car il n'est pas à l'origine de la pathologie mais la dysbiose semble entretenir l'apparition des poussées d'eczéma (93). De surcroît, selon la théorie hygiéniste, la surabondance d'hygiène semble jouer un rôle prépondérant dans le développement inadéquat du système immunitaire et sur la colonisation bactérienne inégale de la peau (94).

## **B. Acné**

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé apparaissant sur les zones grasses comme le visage, le cou, la poitrine et le dos. L'acné « juvénile » affecte particulièrement les adolescents en raison d'une amplification de la production d'hormones sexuelles (androgènes). Mais il existe d'autres formes d'acné persistantes à l'âge adulte (93).

Le genre *Propionibacterium* colonise particulièrement les régions sébacées du corps. Les espèces de ce genre hydrolysent les triglycérides (TG) du sébum en AG ce qui provoque une acidification et un affaiblissement de l'épiderme. Des souches bactériennes spécifiques de *Propionibacterium* acnes favorisent ou au contraire réduisent le risque de développer de l'acné. Le changement de la production de sébum et sa composition pourraient avoir un effet sur la sélection des souches bactériennes (93).



# Chapitre 3 : Influence du microbiote intestinal sur le microbiote et la physiopathologie cutanée

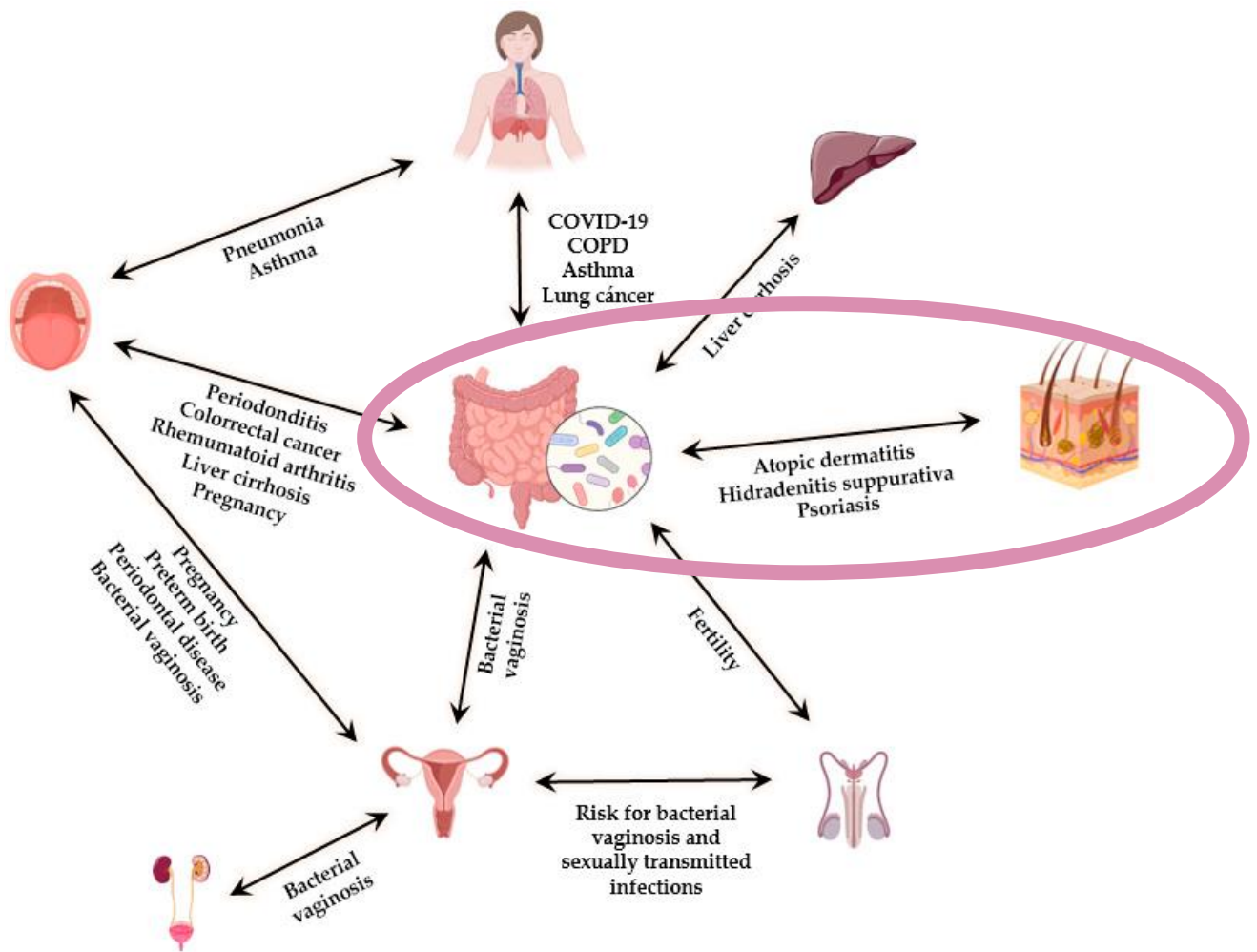
Dès 1987, le terme de « perméabilité intestinale » (ou « porosité intestinale ») fut utilisé pour qualifier un déséquilibre ou une faiblesse du tractus intestinal. Le lien avec le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) n'était pas encore établi. Cependant, la notion d'une relation entre plusieurs pathologies cutanées avec des allergies alimentaires se développe (95). Le terme microbiote n'existait pas encore et à ce moment-là, l'expression « flore intestinale » était employée. C'est en 2001 que le concept de microbiote est introduit par Lederberg et McCray (6).

Avec l'avènement du séquençage à haut débit dans les années 2000, il a été possible de décrire, d'abord le génome humain (Human Genome Project en 2003) puis, une partie du microbiome humain (Human Microbiome Project 2010). Depuis, l'analyse du microbiome continue, la définition de chaque microbiote s'améliore et les relations unissant les différents microbiotes se précisent.

## I. Axe de communication entre les microbiotes

Le microbiote intestinal est celui qui est le plus abondant du corps humain. Précédemment, différentes pathologies induisant une dysbiose intestinale ont été décrites (*cf* chapitre 1 partie IV.B.). Cependant, la dysbiose intestinale a un impact sur diverses zones de l'organisme.

La **FIGURE N°10** résume les interrelations entre ces différents microbiotes. Une dysbiose du microbiote intestinal entraîne d'autres types de déséquilibre sur ces écosystèmes. Le processus fonctionne souvent de façon réciproque. Mais chaque axe possède des caractéristiques qui lui sont propres.



**FIGURE N° 10 : INTERRELATION ENTRE LES PRINCIPAUX MICROBIOTES ASSOCIANT LEURS PATHOLOGIES PROBABLES (6)**

Seules les relations qui unissent le microbiote intestinal et cutané seront développées dans le présent rapport.

## **A. Axe intestin-peau**

L'intestin et la peau apparaissent comme deux entités très éloignées, néanmoins ils possèdent de nombreuses caractéristiques similaires.

Au niveau anatomique, l'épithélium intestinal et cutané possèdent des jonctions serrées entre les entérocytes et les kératinocytes. Ces deux surfaces biologiques sont en contact direct avec l'extérieur : l'intestin par l'alimentation et la peau par les changements de l'environnement extérieur. La cohésion des cellules est indispensable pour assurer le rôle de barrière de protection. Ils sont également richement irrigués et innervés (2).

Au niveau du microbiote, les bactéries et autres micro-organismes sont étroitement liés au fonctionnement optimal de chacun (immunitaires, métaboliques etc.). L'état du microbiote intestinal influence l'homéostasie de la peau : c'est l'axe intestin-peau (2).

Le canal de communication privilégié est l'immunité systémique qui est fortement modulée par les bactéries commensales de l'intestin. Les espèces *Bacteroides fragilis* et *Faecalibacterium prausnitzii* et le genre *Clostridium* en coopération avec certains métabolites, dont l'acide rétinoïque et le polysaccharide A, favorisent l'accumulation de LT régulateurs qui sont des facilitateurs de la réponse anti-inflammatoire. Parmi les AGCC, le butyrate est celui qui réduit la réponse immunitaire en inhibant la production de cytokines, la prolifération et la migration des cellules de l'immunité. Une altération de la barrière intestinale entraîne une libération de bactéries et de métabolites ; ils atteignent la circulation sanguine et s'accumulent dans la peau. Ce phénomène réduit la synthèse de kératine et impacte la différenciation des kératinocytes et provoque une inflammation cutanée entraînant une rupture de l'homéostasie (dysbiose) (96,97).

L'absorption des nutriments a un effet direct sur la peau et un effet indirect qui passe par la sécrétion hormonale. L'assimilation de caroténoïdes, en particulier le  $\beta$ carotène présent dans les carottes, prévient l'apparition des coups de soleil. La consommation de protéines du lait et un index glycémique élevé induisent une augmentation de l'hormone IGF-1 qui provoque une activation des glandes sébacées jouant un rôle dans l'acné (98).

## **B. Axe cerveau-peau**

La peau est le premier organe qui détecte les stress environnementaux comme le chaud, le froid, la douleur. Les récepteurs du système sensitif (*cf* chapitre 2 partie I.B.2.) transmettent au SNC les changements de l'extérieur (température, pH) via les fibres sensibles. En réponse, le SNC agit sur la peau par l'intervention de médiateurs du stress pour réguler les modifications issues de l'environnement. Cela peut induire une réponse immune et inflammatoire dans la peau. Un des médiateurs du stress est une hormone : le cortisol. Le rythme circadien régule l'oscillation quotidienne du cortisol, avec un pic tôt le matin et une sécrétion au plus bas vers minuit. Le stress psychologique, provenant d'une pression physique, émotionnelle ou mentale, peut considérablement perturber le niveau de cortisol et son évolution journalière. Le stress peut donc provoquer une inflammation locale, comme c'est le cas de l'acné ou de la DA (99).

Chez les étudiants, le stress aigu cause un déclin de la fonction barrière et de sa régénération. Ce phénomène s'explique par une augmentation de cortisol plasmatique, activant plusieurs acteurs de l'inflammation comme l'IL-10, le TNF et la circulation des LT « natural killers » (99).

Si le stress devient chronique, l'immuno-protection régresse ce qui accroît la susceptibilité aux infections et exacerbe les pathologies allergiques et immunitaires (99).

### **C. Axe cerveau-intestin-peau**

Plusieurs organes et écosystèmes sont étroitement liés : l'intestin et le cerveau (*cf* chapitre 1 Partie V.C.), la peau et l'intestin, la peau et le cerveau. Dès 1930, John H. Stokes and Donald M. Pillsbury, deux dermatologistes, introduisent l'idée qu'un mécanisme gastro-intestinal pourrait coïncider avec un état dépressif ou anxieux et des pathologies de la peau comme l'acné (100). Près de 70 ans plus tard, leur théorie réunissant cerveau-intestin-peau a été récemment illustrée. L'une de leurs hypothèses est qu'un trouble émotionnel (dépression, anxiété, inquiétude) peut impacter la *microflore* intestinale normale. Les altérations dues à un stress psychologique augmentent la perméabilité intestinale et contribue à une inflammation qui peut être soit systémique, soit locale tant au niveau de l'intestin que de la peau (101,102).

L'altération de la barrière intestinale, secondaire à un stress émotionnel, entraîne selon l'âge, l'environnement, l'alimentation différents problèmes dermatologiques comme l'acné ou la dermatite atopique. Plusieurs hypothèses concernant le traitement des troubles psychologiques et des désordres cutanés utilisant les probiotiques sont étudiées (101,102).

## II. La dysbiose intestinale associée à la physiopathologie cutanée

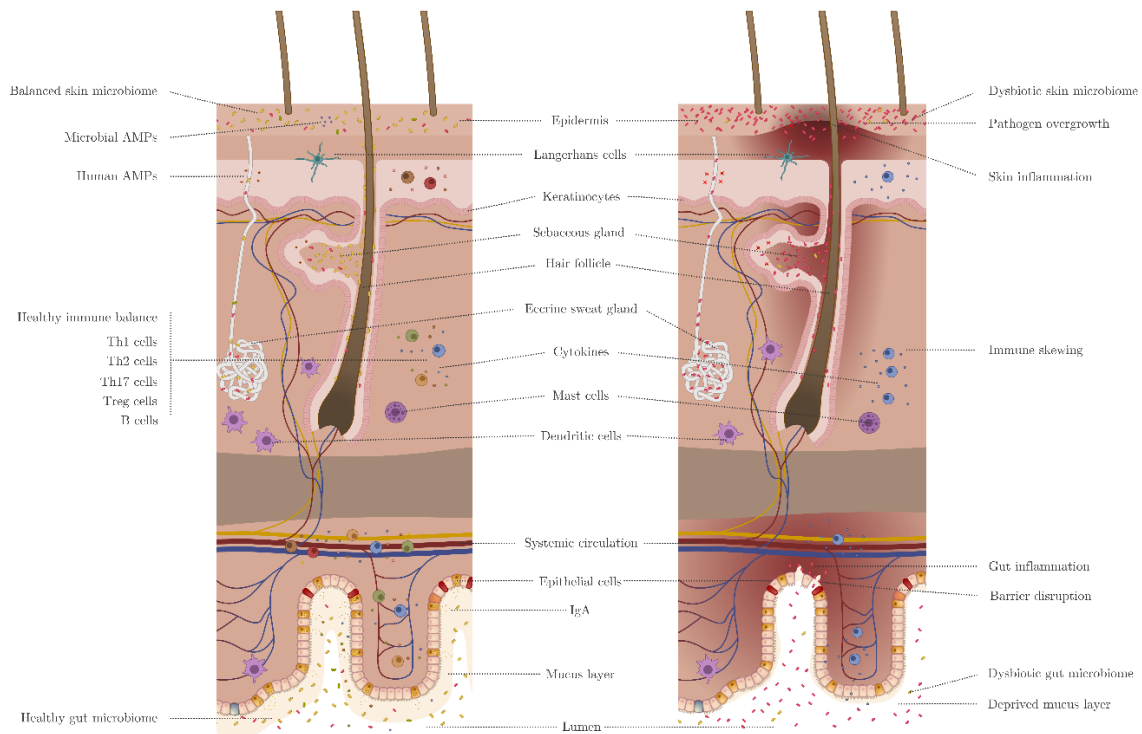
Un lien de corrélation existe entre les déséquilibres présents dans l'écosystème intestinal et les désordres dermatologiques de la dermatite atopique et de l'acné.

### **A. L'acné**

L'acné est une pathologie inflammatoire de la peau qui affecte particulièrement les zones grasses. Le microbiote cutané dans les glandes sébacées présente une proportion majorée de souches particulières de *Propionibacterium acnes*, provoquant une inflammation locale. Le microbiote intestinal des patients atteints d'acné montre une réduction de la diversité des espèces bactériennes: un déficit de Firmicutes et une abondance de Bacteroidetes. Le ratio chez une personne saine est en faveur des Firmicutes. Il est constaté un appauvrissement des genres *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, alors qu'il y a un accroissement du genre *Bacteroides* (103).

L'alimentation occidentale moderne contient une large quantité d'AG saturés et induit une augmentation de la glycémie. Elle serait fortement associée à l'acné. L'hypothèse est que la dysbiose intestinale provoque une stimulation incontrôlée d'un facteur de transcription des stérols. Cela entraîne une majoration de la synthèse d'AG et de TG dans le sébum, créant la croissance *Propionibacterium acnes* et ainsi une inflammation (103).

L'acné peut être influencé par un état anxieux et/ou dépressif et inversement, la gestion quotidienne d'une peau provoquant des douleurs peut entraîner une anxiété et un trouble dépressif. Sachant que l'état émotionnel a un impact sur le microbiote intestinal, la synergie peut encore plus aggraver les symptômes de l'acné comme cela est décrit dans la partie précédente (104,105).



**FIGURE N°11 : L'ÉQUILIBRE (A GAUCHE) ET LE DÉSÉQUILIBRE (A DROITE) DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SON IMPACT SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACNE (103)**

## **B. La dermatite atopique**

La dermatite atopique (DA) est une pathologie associant une dysfonction de la barrière cutanée, une inflammation chronique et une dysbiose cutanée. Ce déséquilibre se traduit par la dépréciation de la diversité commensale associée à la surabondance de *Staphylococcus aureus*. Cette bactérie, grâce à sa pénétration entre les cornéocytes, entraîne une production majorée d'IL-13. Cette cytokine est à l'origine de l'altération de la barrière, d'une moindre quantité de céramides (lipides du sébum) et de PAM, entretenant le phénomène d'inflammation. La croissance de *Staphylococcus aureus* est ainsi perpétuée (103).

Le déséquilibre concerne aussi les communautés commensales de l'intestin. Cette dysbiose se caractérise par un enrichissement d'une sous-espèce de *Faecalibacterium prausnitzii*, des taux de butyrate et de propionate (action anti-inflammatoire) diminués et une production accrue de métabolites délétères pour l'EI. Les genres *Clostridium* et *Escherichia* représentent une proportion plus importante du microbiote intestinal chez les patients atteints de DA.

Pourtant, le phylum *Bacteroidetes* et les genres *Akkermansia* (Verrucomicrobia) et *Bifidobacterium* (Actinobacteria) sont largement amoindries. La diminution du genre *Coprococcus*, producteur de butyrate, est corrélée à l'intensité du grade de DA (103,106).

Le SII est un trouble fonctionnel du tractus gastro-intestinal, provoquant des douleurs, ballonnements et des selles irrégulières avec une alternance entre diarrhée et constipation (cf chapitre 1 partie IV.B.3.). Une étude récente (2019) montre que parmi les patients atteints de DA, de nombreux souffrent aussi d'un SII. En effet, l'EI est fortement altéré dans le SII ce qui engendre une inflammation et le passage de multiples composants (bactéries et métabolites) pouvant atteindre la peau. L'inflammation systémique induit une altération de la couche cornée et une inflammation locale ; la dysbiose intestinale semble précéder et causer la dysbiose cutanée. De multiples caractéristiques influencent de façon réciproque ces deux pathologies : la sévérité de la DA, l'évolution du SII et de la DA, le nombre de défécations, le diagnostic du SII etc. Selon l'article, il existe une forte corrélation entre ces deux désordres toutefois, il est nécessaire de réaliser d'autres études comportant un panel plus large de patients (107).

Le SII comme la DA comportent une dimension psychologique. En effet, l'anxiété ou la dépression peut causer ou aggraver une crise d'eczéma mais également aggraver la symptomatologie du SII. Le SII et la DA peuvent aussi être régulièrement accompagnés de troubles psychiques due à la gestion quotidienne des symptômes cutanés et des désordres intestinaux. Cela illustre l'importance de l'axe cerveau-intestin-peau notamment pour une prise en charge globale lorsque les patients présentent toutes ces composantes (108–111).

Il sera indispensable, dans de futures études, de vérifier l'incidence de *Faecalibacterium prausnitzii* car cette espèce est décrite comme augmenté dans la DA et réduite dans le SII. L'implication d'une sous-espèce particulière de *Faecalibacterium prausnitzii* dans la DA pourrait expliquer cette différence. De plus, les conséquences dans les deux troubles sont une réduction d'AGCC (butyrate, propionate, acétate), une production d'IL et une inflammation. Toutefois, les études actuelles convergent vers une diminution des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* (112,113).



# Chapitre 4 : Amélioration de la physiopathologie cutanée

Les relations qui unissent le microbiote intestinal et cutané ont été établies dans le chapitre précédent, ainsi que les mécanismes physiopathologiques des désordres cutanés. Il est essentiel d'ajouter quelques suggestions pour le traitement des patients atteints de DA et d'acné. La thérapeutique *per os* sera abordée avec l'alimentation et les compléments alimentaires, y compris les probiotiques. En conclusion, quelques ingrédients cosmétiques seront évoqués en vue d'un traitement par voie topique.

## I. Voie orale

### A. Régime alimentaire

#### 1. Modification de l'entérotypes par l'alimentation

L'entérotipe est un concept apparu dans la littérature scientifique à partir de 2011. Il caractérise des groupes de communautés bactériennes spécifiques retrouvées dans les selles (114). L'entérotipe permet de catégoriser les variations du microbiome en 3 groupes.

Certains phylums bactériens prédominent en fonction de leurs associations avec les apports nutritionnels : *Bacteroidetes* et *Actinobacteria* ont une affinité pour les graisses alors que *Firmicutes* et *Proteobacteria* sont préférentiellement rattachés à l'ingestion de fibres. Le régime alimentaire poursuivi sur du long terme est celui qui définit l'entérotipe dominant (115).

La stratification du microbiote est la suivante (116) :

- L'entérotipe *Bacteroides* (ou entérotipe 1),
- L'entérotipe *Prevotella* (ou entérotipe 2),
- L'entérotipe *Ruminococcus* (ou entérotipe 3).

L'entérotipe *Bacteroides* est très fortement associé aux protéines animales et graisses saturées, ce qui suggère que l'alimentation occidentale industrialisée caractérise cet entérotipe.

L'entérotipe *Prevotella* est associé avec des glucides complexes (fibres alimentaires). Un régime typique des sociétés agraires (basé sur la culture des sols). Les végétariens et les vegans se situent de façon prépondérante dans les entérotypes *Prevotella* (115).

L'entérotipe *Ruminococcus* n'est pas correctement caractérisé selon une étude récente et pourrait être rapproché de l'un des deux autres entérotypes (117).

Le microbiome Européen est majoritairement dominé par un taxon typique de *Bacteroides* alors que le microbiome africain est plutôt dominé par l'entérotipe *Prevotella*. L'hypothèse est que l'alimentation moderne occidentale (Western Diet) plus riche en graisses saturées, protéines animales et en glucides simples a fait évoluer le microbiote intestinal de ces populations vers un entérotipe *Bacteroides*.

L'entérotipe détermine les fonctions du microbiote et les métabolites produits. Le métabolisme du microbiote est impacté par un changement de l'entérotipe. L'alimentation affecte donc durablement la santé humaine en modulant la composition du microbiote intestinal (115).

Il serait donc possible de changer durablement son microbiote intestinal par l'alimentation, ce qui entraînerait une plus grande diversité des communautés bactériennes, une moindre inflammation et contribuerait à un meilleur équilibre de la peau, quelle que soit l'atteinte dermatologique.

## 2. Acné

L'alimentation influe sur la composition du microbiote intestinal : l'entérotype dépend presque essentiellement de l'alimentation. Les communautés bactériennes présentes dans l'intestin utilisent les glucides, les lipides et les protéines pour assurer leur fonctionnement. Elles sont responsables de la production de métabolites comme les AGCC (propionate, butyrate, acétate) qui ont la capacité de maintenir le bon fonctionnement de l'intestin et de l'organisme.

Selon l'entérotype, les métabolites synthétisés sont différents. Certains vont augmenter l'inflammation au lieu de la réduire et activer le système immunitaire systémique. Les produits laitiers, les sucres raffinés et les graisses saturées, en particulier, favorisent la présence de bactéries produisant des métabolites pro-inflammatoires (entérotypes *Bacteroides*).

L'index glycémique (IG) d'un aliment fait référence à l'augmentation du niveau de glucose dans le sang (glycémie), par rapport au glucose pur, 2h après la consommation de cet aliment. La charge glycémique (CG) mesure la capacité d'un aliment à augmenter la glycémie, ce qui présume de la quantité de glucides que contient l'aliment.

Ces deux indices de mesure ont montré une incidence sur la pathogénie de l'acné. En effet, une alimentation avec un IG et une CG faible réduit le taux d'androgènes et d'IGF, deux hormones largement impliquées dans la physiopathologie de l'acné (118).

Le lien entre un régime alimentaire avec un IG et une CG élevée et la sévérité de l'acné est une évidence qui ne peut plus être ignorée, à ce jour, par les dermatologues. Même si l'association entre l'ingestion de produits laitiers et l'acné est établie, le niveau d'évidence reste faible (119). La pathogénicité de l'acné des produits laitiers est surtout observable dans les populations occidentales avec une alimentation moderne industrialisée. L'effet de la diète sur l'acné dépend donc en partie de l'ethnicité (120). De nombreux essais cliniques randomisés ont montré le bénéfice d'une diète avec un IG et une CG basse dans le traitement de l'acné. Des études d'observations confortent le lien entre le lait et l'acné, mais il serait nécessaire de réaliser des essais cliniques randomisés, afin de recommander une éviction totale du lait dans le traitement de l'acné (121).

Le régime Méditerranéen est celui qui permet une alimentation variée, une source de nutriments essentiels et qui favorise un microbiote diversifié. Il apporte un IG et une CG faible et comporte des produits laitiers en faible quantité (42). Ce mode d'alimentation semble donc le plus approprié pour réduire la sévérité de l'acné (oriente le microbiote vers un entérotypage *Prevotella*).

### **3. Dermatite atopique**

Comme décrit précédemment, la composition du microbiote influence la production de métabolites à partir des aliments ingérés. La catégorie des légumes des crucifères (famille des *Brassicaceae*) semble intéressante pour la santé. Cet ensemble regroupe le chou-fleur, le cresson, les choux de Bruxelles et le brocoli. Les brassicacées contiennent des caroténoïdes, de la vitamine C, des fibres, des flavonoïdes et ce qui importe le plus, des glucosinolates (122). La myrosinase hydrolyse les glucosinolates en isothiocyanates qui en est la forme active. C'est la seule enzyme, connue à ce jour, capable de réaliser cette transformation. Néanmoins, la cuisson détruit souvent la myrosinase endogène des légumes. Une compensation de cette perte est possible grâce au microbiote intestinal mais dépend de la variabilité interindividuelle (environnement, génétique, maladie) de chaque personne (123).

La capacité à métaboliser des glucosinolates a été vérifiée pour des espèces bactériennes : *Escherichia coli*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus agilis*, *Peptostreptococcus spp.* et *Bifidobacterium spp.*(123). La détection dans les selles de l'espèce *Bacteroides thetaiotaomicron* montre sa prédominance dans le gros intestin qui est le lieu où la quantité d'isothiocyanates est la plus importante (124).

Le stress oxydatif résulte des dégâts subit par une cellule après le contact avec des radicaux libres oxygénés et du monoxyde d'azote (NO), mettant en péril la survie de la cellule (125).

Les isothiocyanates sont des métabolites actifs ayant un fort pouvoir anti-oxydant : ils réduisent la capacité des radicaux libres à causer des dommages cellulaires. Parmi eux, le sulforaphane obtenu à partir de la glucoraphine (glucosinolate) particulièrement présent dans le brocoli.

Le sulforaphane réduit l'inflammation qui entraîne le prurit chez les personnes atteintes de DA. En effet, celui-ci induit une inhibition de l'IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  dans les cellules humaines et donc une réduction du prurit (126).

La consommation de brocoli favorise ainsi la résistance cellulaire au stress oxydatif. Pour garantir un effet protecteur sur le long terme, il semble nécessaire de maintenir un apport régulier de crucifères, en particulier de brocoli. La réduction du phénomène oxydatif en association avec la modulation du système immunitaire peut aussi réduire les dommages subis par l'ADN (Acide Désoxyribonucléique). D'autant que la consommation de brocoli augmente aussi les systèmes de réparations de l'ADN (122).

Grâce au microbiote, le brocoli, en utilisant son pouvoir anti-oxydant, peut apporter un effet anti-inflammatoire entraînant des répercussions bénéfiques sur les crises d'eczéma.

## **B. Compléments alimentaires**

### **1. Probiotiques**

Les probiotiques se définissent comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés dans des proportions adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Les prébiotiques sont des ingrédients non digestibles de la nourriture qui sont bénéfiques pour l'hôte en sélectionnant et stimulant la croissance et l'activité d'espèces bactérienne présentes dans le côlon. Les prébiotiques les plus communs sont les oligosaccharides non digestibles. Les symbiotiques sont une combinaison de prébiotiques et probiotiques (127).

L'utilisation de probiotiques chez les enfants en bas âge, atteints de DA, a montré une diminution sur la sévérité des symptômes de la pathologie. Les résultats sont similaires chez l'adulte, mais le nombre d'études est plus restreint. En effet, selon plusieurs essais cliniques menés entre 2003 et 2018, l'administration de certaines souches bactériennes du genre *Lactobacillus* s'est révélée efficace pour réduire la prévalence de l'eczéma, son intensité, le prurit qui lui est associé et les taux d'IFN- $\gamma$  et d'IL-4. Parmi les espèces utilisés, *L. rhamnosus* est l'une des plus fréquentes. Les autres espèces du genre *Lactobacillus* représentées sont *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. salvarious*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*. Le genre *Bifidobacterium* est un autre genre présentant des avantages pour réduire le prurit et la sévérité de la DA, en particulier *B. animalis* sous-espèces *lactis* LKM512, *B. lactis* et *B. longum* (128). Certaines études utilisent en plus des prébiotiques pour maximiser les effets des probiotiques. Les symbiotiques apportent une solution optimale pour la croissance des bactéries commensales.

Pour les enfants, ayant un haut risque de développer une DA, une étude a été conduite pour observer l'effet des probiotiques à la fin de la grossesse et lors la première année de vie. Les probiotiques engendrent une différence dans les selles entre le groupe consommant des probiotiques et le groupe placebo. Toutefois, l'ingestion des probiotiques ne semblent pas modifier durablement la composition du microbiote qui devient similaire dans les deux groupes entre 2 et 3 ans (âge à partir duquel le microbiote ressemble à celui de l'adulte). Cette étude n'a pas permis de démontrer un lien entre la prise de probiotiques précoces et la prévention de la DA (129).

Le traitement par probiotiques a aussi témoigné son action bénéfique sur l'acné grâce à plusieurs essais cliniques. Par exemple, la prise par voie orale de *Lactobacillus rhamnosus* pendant 12 semaines amoindrit la sévérité de l'acné (adultes caucasiens). D'autres espèces, comme *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, ont le même effet sur l'acné avec une durée de traitement identique (12 semaines), démontré dans cette étude par la diminution des TG à la surface de la peau. Le mélange de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* et *Bifidobacterium bifidum* réduit la quantité de lésions causées par l'acné.

Enfin, l'espèce *Enterococcus faecalis* SL-5 ingérée pendant 8 semaines corrige, en partie, l'état acnéique. Par conséquent, la prise en charge de l'acné par une approche utilisant des probiotiques est encore expérimentale. Pour autant, cette thérapeutique semble avoir un réel bénéfice (130,131).

Les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont particulièrement intéressants car ils produisent du butyrate (AGCC) qui a en particulier un effet anti-inflammatoire dans l'intestin et sur la peau. La production de butyrate doit être en partie à l'origine de la réduction de la DA et de l'acné (132).

## 2. Phytothérapie

### a) Rhodiola

Dans le genre *Rhodiola*, l'espèce la plus courante est *Rhodiola rosea*, en particulier pour ses propriétés contre la dépression et l'anxiété.

L'extrait de l'espèce *Rhodiola crenulata* est étudié, sur des souris présentant une inflammation du colon et une dysbiose, pour sa capacité à restaurer l'équilibre du microbiote intestinal. Cette plante permet de réduire l'inflammation locale et systémique en abaissant la quantité d'IL-6 et de TNF- $\alpha$ . La qualité de la barrière intestinale est améliorée par la diminution de l'apoptose des colonocytes et la diminution de la perméabilité intestinale. L'état de dysbiose est amélioré par le rétablissement de la diversité et de la richesse microbienne, la croissance d'espèces commensales et la décroissance des espèces pathogènes.

Dans le chapitre précédent, le lien entre la dysbiose intestinale et la physiopathologie cutanée a été démontré. L'importance de restaurer l'homéostasie au sein microbiote intestinal permet une meilleure prise en charge des troubles dermatologiques. L'extrait de *Rhodiola crenulata* a donc un intérêt dans l'amélioration de la symptomatologie de la DA et de l'acné (133).

b) Pastel des Teinturiers (*Isatis Tinctoria* L.)

Le pastel des teinturiers, de son nom latin *Isatis Tinctoria* L., fait partie de la famille des *Brassicaceae* comme le brocoli. Son utilisation ancestrale est due à ses propriétés tinctoriales : cette plante offre une couleur indigo utilisée pour la teinture des tissus. Dans la médecine traditionnelle chinoise, elle est aussi utilisée comme remède. En 2011, la monographie du pastel des teinturiers est introduite dans la Pharmacopée Européenne comme une plante faisant partie de la phytothérapie européenne. Des études *in vitro* et *in vivo* ont prouvé son effet anti-inflammatoire, antimicrobien, antiviral, analgésique et son activité antioxydante. Le pastel des teinturiers possède une grande quantité de glucosinolates, comme le brocoli, ce qui lui confère une partie de ses propriétés anti-inflammatoires (134).

Dans une étude préclinique de 2022, les chercheurs ont induit une poussée de DA (crise d'eczéma) chez des souris par sensibilisation. Un traitement par voie orale avec une décoction de pastel des teinturiers, préalablement lyophilisée, a fait décroître l'intensité de l'eczéma sur le dos des souris en comparaison avec le groupe contrôle. En comparaison avec la dexaméthasone (traitement couramment utilisé), les résultats sont quelques fois supérieurs à ceux de la dexaméthasone (135). L'application de ces conclusions, par extrapolation à l'humain, n'est pas encore possible. Il est nécessaire de réaliser des essais cliniques sur des groupes de patients pour proposer cette thérapeutique afin d'offrir une alternative dans le traitement de la DA.

c) Bardane

La feuille de bardane (*Articum Lappa* L.) peut être utilisée par voie orale comme adoucissant et antiprurigineux dans la DA.

La racine de bardane est traditionnellement employée pour les états séborrhéiques de la peau, donc pour l'acné, par voie orale et par voie locale (136).



### 3. Zinc

Le zinc intervient dans plusieurs mécanismes physiologiques de la peau : la cicatrisation de lésions, la survie et la prolifération des kératinocytes, la réduction de l'inflammation cutanée. De tous les tissus, la peau est le troisième réservoir le plus abondant de zinc dans le corps. L'intestin grêle absorbe 30 % du zinc provenant de l'alimentation. La concentration de zinc est plus importante dans l'épiderme que dans le derme, car la croissance et la prolifération des kératinocytes exigent la présence de zinc. D'ailleurs, le transporteur ZIP2 du zinc est largement plus exprimé dans l'épiderme. La carence en zinc augmente le stress oxydatif, provoquant de nombreux dommages qui sont une cause majeure de lésions tissulaires. La régulation de l'oxydation cellulaire joue un rôle de premier plan dans la réparation des plaies. Dans le derme, le zinc stimule la prolifération des fibroblastes. Sous l'influence du zinc, ils synthétisent davantage de collagène et d'élastine. Cette activité est essentiellement liée à son action stimulante sur la lysyl oxydase.

Récemment, il a été démontré, que les sels de zinc stimulaient la production d'IGF, cytokine qui stimule la prolifération des kératinocytes dans l'épiderme. La production par les kératinocytes des deux principales cytokines inflammatoires dans les lésions cutanées, le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, est inhibée par les sels de zinc (137).

La DA est associée à une faible quantité de zinc dans la circulation sanguine, les érythrocytes et les cheveux. La supplémentation en zinc a montré une amélioration de l'ampleur et de la sévérité de la DA (138).

Les sels de zinc sont depuis longtemps utilisés dans le traitement de l'acné légère à modérée. La dose habituelle est de 30 mg de zinc métal par jour. Cela correspond à 2 gélules de 15 mg de gluconate de zinc par jour en France (139). Son intérêt dans l'acné a d'abord été démontré avec le sulfate de zinc mais il a été remplacé par le gluconate de zinc car celui-ci présentait une meilleure tolérance digestive. La durée du traitement par du gluconate de zinc dans l'acné est de 3 mois (140).

## II. Voie cutanée

### **A. Probiotique par voie topique pour l'acné**

Le premier rapport concernant une « bactériothérapie topique » remonte à l'année 1912. Ce rapport précurseur montre que l'application topique de l'espèce bactérienne *Lactobacillus bulgaricus* apporte un bénéfice dans la pathologie de l'acné. Plus récemment (années 2000), des chercheurs ont montré que la bactérie lactique *Streptococcus thermophilus* (présente dans la plupart des yaourts), favorise la production de céramides lorsqu'elle est appliquée sur la peau sous forme de crème pendant 7 jours. Cette pratique est pertinente pour l'acné car les céramides sphingolipidiques, en particulier la phytosphingosine (PS), prodiguent à la fois une activité antimicrobienne contre *Propionibacterium acnes* et un effet anti-inflammatoire direct. La quantité de céramides est réduite chez les personnes atteintes d'acné et cette perte est particulièrement accentuée lors de la période hivernale. Une étude pilote a montré que l'application de 0.2% PS réduit les papules et les pustules de 89% en 2 mois (101).

En 2003, *Streptococcus thermophilus* a aussi été utilisé dans une étude sur la DA. L'application topique de cette bactérie améliore significativement l'intégrité de la barrière cutanée, la desquamation et le prurit. D'autres espèces comme *Vitreoscilla filiformis*, *Roseomonas mucosa*, *Staphylococcus hominis*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus rhamnosus* ont apporté la preuve que leur emploi par voie cutanée permet une réduction de la sévérité et de l'intensité de la DA, tout en améliorant l'intégrité de la barrière cutanée, de la desquamation, l'ampleur de l'érythème et le prurit. Une étude de 2020 montre qu'on peut trouver ces effets avec un complexe de bactéries : *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus euteuri* et *Bifidobacterium infantis* (128).

## **B. Niacinamide**

Le niacinamide (ou nicotinamide), un amide de la vitamine B<sub>3</sub> (niacine), est une substance endogène hydrophile. Elle possède plusieurs effets dermatologiques bien décrits dans la littérature scientifique lors de son application sur l'épiderme. L'effet anti-inflammatoire résulte de l'inhibition de la transcription de médiateurs de l'inflammation et de leurs molécules d'adhésion ainsi que de l'inhibition de la production d'IL-1, d'IL12 et de TNF- $\alpha$  (pro-inflammatoire). Le niacinamide est impliqué dans la biosynthèse de céramides par les kératinocytes ce qui renforce la fonction barrière de la peau. Il stabilise aussi les mastocytes diminuant la libération d'histamine. Ses 2 fonctions réduisent le prurit, une fonction utile dans la DA. Le niacinamide peut aussi éclaircir la peau et la protéger des UV (141).

Dans la DA, le niacinamide travaille en synergie avec la réponse immunitaire innée contre *Staphylococcus aureus*, assurant une meilleure protection contre l'invasion de cette bactérie. C'est en particulier le cas avec le PAM LL-37, dirigé contre *Staphylococcus aureus*, que le niacinamide agit pour protéger la peau. Il favorise aussi la synthèse d'autres PAM et renforce leur activité antibactérienne (142). De plus, l'application locale d'une crème avec 2% de niacinamide sur la DA, deux fois par jour pendant 4 et 8 semaines, réduit la perte insensible en eau et accroît l'hydratation du *stratum corneum* (143). L'augmentation concomitante de la synthèse de collagène, de kératine, de filaggrine et de céramides, grâce au niacinamide, améliore la structure, l'élasticité et l'hydratation de la peau lésée lors de crises d'eczéma (144).

Pour l'acné, l'application d'un gel avec 4% de niacinamide, pendant 8 semaines, atténue significativement la quantité de papules, pustules et comédons. Cet ingrédient possède moins d'effets secondaires qu'un antibiotique car il n'entraîne pas de résistance aux pathogènes et son bénéfice est similaire à celui d'un antibiotique (clindamycine à 1%). Enfin, il montre une amélioration de la cicatrisation des plaies en comparaison avec un placebo (144,145).

## **C. Zinc**

L'utilisation de zinc par voie topique s'est avérée efficace pour la DA et l'acné.

Le mélange d'oxyde de zinc et de sulfate de zinc dans une crème a réduit l'intensité de l'eczéma.

L'application d'une crème avec 5% de sulfate de zinc améliore considérablement l'acné légère à modérée (146).

## **D. Cannabidiol (CBD)**

Le cannabidiol ou CBD est un cannabinoïde issu de la plante *Cannabis Sativa*. Les cannabinoïdes sont les principaux composants bioactifs du chanvre. Comme le delta-9-tetrahydro-cannabinol ou THC, le CBD fait partie des phyto-cannabinoïdes qui comprennent également le cannabinol ou CBN, le cannabigérol ou CBG, cannabichromone ou CBC (147).

De nombreux récepteurs aux cannabinoïdes sont présents dans les kératinocytes et les cellules du derme. Les résultats d'une étude préclinique ont exposé les propriétés anti-inflammatoires des phyto-cannabinoïdes dans la DA. Cette propriété a aussi démontré un bénéfice dans la pathologie de l'acné, en plus de la régulation de production de sébum (148).

# Conclusion

Les découvertes autour du microbiote sont nombreuses. Il n'existe pas un microbiote mais plusieurs qui sont interconnectés et s'influencent par l'intermédiaire du système immunitaire et nerveux. L'intérêt du microbiote intestinal est, à ce jour, bien démontré pour moduler et soulager de nombreuses pathologies intestinales inflammatoires (MICI et SII), métaboliques (obésité et diabète de type 2) et des désordres neuropsychologiques (anxiété et dépression). La dysbiose étant souvent à l'origine de ces pathologies.

Le microbiote cutané, dont la connaissance évolue rapidement, a un impact certain sur le maintien de l'homéostasie cutanée. Un déséquilibre provoque des troubles dermatologiques, comme la dermatite atopique et l'acné. Ces pathologies sont complexes et multifactorielles mais l'une des sources peut également être une dysbiose cutanée.

Il existe une relation intime entre le microbiote intestinal et le microbiote cutané. L'installation d'une dysbiose intestinale influence majoritairement l'apparition d'une dysbiose cutanée. En effet, ces deux systèmes sont une interface avec l'environnement extérieur et subissent de nombreuses agressions. La rupture de l'intégrité de la barrière intestinale provoque également une brèche dans le fonctionnement et l'équilibre de la couche cornée. L'inflammation qui en résulte active le système immunitaire, créant des symptômes chroniques et divers. Le lien de corrélation entre les affections de la peau et la dysbiose intestinale est établi. La causalité reste encore difficile à mettre en évidence.

Afin d'agir sur la physiopathologie cutanée, plusieurs approches sont envisageables. L'alimentation et la supplémentation avec des compléments alimentaires agissent sur le microbiote intestinal. Les effets de ces modifications sont systémiques. Une approche par voie topique est aussi possible en intégrant certains ingrédients cosmétiques spécifiques, pouvant agir à la fois sur l'inflammation cutanée et restaurer un microbiote cutané sain. Une approche globale pour le patient inclut, à la fois, une thérapeutique per os et une routine d'entretien respectant et rééquilibrant l'écosystème cutané.

Il est aujourd'hui possible de prédire la réponse à un traitement anti-cancéreux en testant la composition du microbiote et en vérifiant la présence de certaines bactéries comme *Akkermansia muciniphila* (1–3). Dans le domaine de la dermatologie, la présence de certaines espèces permettront-elles de prédire l'efficacité de certains cosmétiques, le développement ou l'aggravation de certaines affections ?

Le microbiote cutané ne dépend pas uniquement du microbiote intestinal. En effet, il est possible qu'une interaction entre le microbiote cutané et oral soit impliquée dans la pathogénèse de la DA (4). Cette corrélation apporte un élément supplémentaire dans la compréhension de la pathologie de la DA.

Une thérapie par transplantation du microbiote cutané se développe (5). Cette thérapeutique pourrait-elle être envisagée dans l'avenir pour traiter en routine les odeurs de transpiration, l'acné et la DA ?

La compréhension du microbiote intestinal et cutané ne cesse de progresser et permet d'améliorer la prise en charge des patients. Cette approche intégrative permet de remettre l'individu au centre d'une thérapie personnalisée assurant une piste pour la résolution des désordres dermatologiques, gastro-intestinaux et neuropsychologiques.

# Bibliographie

1. Microbiote intestinal dans le traité EMC Gastro-entérologie [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie>
2. Géloën A, Raillan A. Le microbiote cutané.
3. Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010 Sep;34(4):7–16.
4. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017 Jan 1;15(1):55–63.
5. Doré J, Tap J, Ehrlich D. Composition du microbiote intestinal. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017. p. 13–24.
6. Martínez JE, Vargas A, Pérez-Sánchez T, Encío IJ, Cabello-Olmo M, Barajas M. Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutr* 2021, Vol 13, Page 2905. 2021 Aug 24;13(9):2905.
7. Appareil digestif. *Embryol Histol Hum*. 2016 Jan 1;259–94.
8. Œsophage. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. 2014. p. 3–15.
9. Estomac - Duodénum . In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* . 2014. p. 17–33.
10. Jéjunum - Iléon . In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. 2014. p. 35–52.
11. Colon . In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. 2014. p. 55–71.
12. Saez M, Saez Le M. Le lien entre la dysbiose et la schizophrénie : perspectives d'un nouveau traitement. Marseille ; 2021.
13. Histologie digestive . In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. 2014. p. 163–6.
14. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol*. 2011 Aug;92(4):219–31.
15. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. Vol. 317, *Experimental Cell Research*. Academic Press Inc.; 2011. p. 2702–10.
16. Tomas J, Sansonetti P. Dialogue hôte-microbiote : interaction entre microbiote et épithélium intestinal. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière* . 2017. p. 55–64.
17. Motricité digestive. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. 2014. p. 169–78.
18. Lecleire S. Digestion et absorption des nutriments. *Cah Nutr Diet*. 2008;43(1):45–50.
19. Microbiote et immunité intestinale. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive* . 2014. p. 189–99.
20. Mörbe UM, Jørgensen PB, Fenton TM, von Burg N, Riis LB, Spencer J, et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. Vol. 14, *Mucosal Immunology*. Springer Nature; 2021. p. 793–802.

21. Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: How bacterial recognition shapes intestinal function. Vol. 10, *Nature Reviews Immunology*. 2010. p. 131–43.
22. Kim D-Y, Camilleri M. Serotonin: A Mediator of the Brain-Gut Connection. *Am J Gastroenterol*. 2000;
23. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;
24. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology*. 2007 Jan 1;132(1):397–414.
25. Cossart P. Préface . In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017.
26. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front Microbiol*. 2018 Aug 14;9(AUG).
27. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*.
28. Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, Thorsen J, Restrup MEM, Rasmussen L, et al. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *MBio*. 2020 Jan 1;11(1).
29. Neugent ML, Hulyalkar N V., Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *MBio*. 2020 Mar 1;11(2).
30. Jenmalm MC. The mother–offspring dyad: microbial transmission, immune interactions and allergy development. Vol. 282, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 484–95.
31. Butel M-J, Lepage P, Collignon A. Etablissement du microbiote : de la période in utero aux premières années de la vie . In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017. p. 25–34.
32. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, Vervier K, Strang A, Simpson N, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019 Oct 3;574(7776):117–21.
33. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med*. 2016 Mar 1;22(3):250–3.
34. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch S V. Role of the gut microbiota in defining human health. Vol. 8, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2010. p. 435–54.
35. Bach J-F. The Effect of Infections on susceptibility to a Auto-immune and allergic diseases. Vol. 347, *N Engl J Med*. 2002.
36. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. Vol. 11, *Nature Reviews Microbiology*. 2013. p. 227–38.
37. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Vol. 486, *Nature*. 2012. p. 222–7.
38. L’histoire des antibiotiques - VIDAL [Internet]. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>



39. Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, et al. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc.* 2021 Jan 1;96(1):66–77.
40. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes.* 2013 Jan;37(1):16–23.
41. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes.* 2014 Jul 11;38(10):1290–8.
42. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno G, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019 Jan 10;7(1):14.
43. Collignon A, Lepage P, Butel M-J. Evolution du microbiote intestinal jusqu'à la sénescence. In: *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. John Libbey Eurotext. 2017. p. 35–44.
44. Hillman ET, Lu H, Yao T, Nakatsu CH. Microbial Ecology along the Gastrointestinal Tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300–13.
45. Harmsen HJM, de Goffau MC. The human gut microbiota. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2016. p. 95–108.
46. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Jan 26;14(1):20–32.
47. Sekirov I, Russell SL, Caetano M Antunes L, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. Vol. 90, *Physiological Reviews*. 2010. p. 859–904.
48. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *AACN Adv Crit Care.* 2016 Nov 28;27(3):324–37.
49. Sokol H. Microbiote et effet barrière . In: *Le microbiote intestinale : un organe à part entière* . 2017. p. 65–74.
50. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8836–47.
51. Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. *Phytothérapie.* 2011 Apr;9(2):72–5.
52. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Rev Médecine Interne.* 2016 Jun 1;37(6):418–23.
53. Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P, Juste C. Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007 Sep;73(18):5742–9.
54. Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Blottière H. Microbiote intestinal et système immunitaire. In: *Le microbiote intestinal : un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017. p. 73–84.
55. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. Vol. 7, *Signal transduction and targeted therapy*. NLM (Medline); 2022. p. 135.
56. Bertholom C. Le microbiote intestinal: implication en pathologie. *Option/Bio.* 2017 Sep 1;28(567–568):16–7.
57. Miquel S, Martín R, Rossi O, Bermúdez-Humarán LG, Chatel JM, Sokol H, et al.

- Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol.* 2013 Jun;16(3):255–61.
58. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 28;105(43):16731–6.
  59. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011 Apr 23;29:415–45.
  60. Patterson EE, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Paul Ross R, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016 May 1;92(1087):286–300.
  61. Microbiome: Gut Bugs and You | Warren Peters | TEDxLaSierraUniversity - YouTube [Internet]. [cited 2022 Oct 10]. Available from: [https://www.youtube.com/watch?v=IDqMB6C1uys&ab\\_channel=TEDxTalks](https://www.youtube.com/watch?v=IDqMB6C1uys&ab_channel=TEDxTalks)
  62. Kellman R. The Microbiome Diet . 2014.
  63. Vich Vila A, Imhann F, Collij V, Jankipersadsing SA, Gurry T, Mujagic Z, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. Vol. 10, *Sci. Transl. Med.* 2018.
  64. Lajoie F, Rousseau G, Blanquet-Diot S, Etienne-Mesmin L. Syndrome de l'intestin irritable. *médecine/sciences.* 2021 Jun 28;37(6–7):593–600.
  65. Salem AE, Singh R, Ayoub YK, Khairy AM, Mullin GE. The gut microbiome and irritable bowel syndrome: State of art review. Vol. 19, *Arab Journal of Gastroenterology.* Elsevier Ltd; 2018. p. 136–41.
  66. Aziz MNM, Kumar J, Nawawi KNM, Ali RAR, Mokhtar NM. Irritable bowel syndrome, depression, and neurodegeneration: A bidirectional communication from gut to brain. Vol. 13, *Nutrients.* MDPI; 2021.
  67. Anderson SC, Cryan JF, Dinan T. *The Psychobiotic Revolution.* Washington DC: National Geographic; 2017.
  68. Habib N. *Activez votre Nerf Vague .* Thierry Souccar. 2020.
  69. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2.
  70. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Oct;13(10):701–12.
  71. Bravo JA, Forsythe P, Chew M V., Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 20;108(38):16050–5.
  72. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci.* 2014 Nov 12;34(46):15490–6.
  73. Dréno B. Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(SUPPL. 10).
  74. Méliopoulos A, Levacher C. *La peau : structure et physiologie.* Lavoisier. 2012. 1–154 p.
  75. Introduction. *Ann Dermatol Venereol.* 2005 Nov;132(11):5.

76. Peau et annexes cutanées. In: Embryologie et Histologie Humaines. Elsevier; 2016. p. 121–42.
77. Structure de la peau. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11):7–32.
78. Structure des annexes cutanées. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11):33–46.
79. Méliissopoulos A, Levacher C. Fonctions et propriétés de la peau. In: *La peau : Structure et physiologie*. 2012. p. 154–97.
80. Schröder JM, Harder J. Peptides antimicrobiens naturels cutanés. Vol. 22, *Medecine/Sciences*. Editions EDK; 2006. p. 153–7.
81. Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):858–65.
82. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Vol. 9, *Nature Reviews Microbiology*. 2011. p. 244–53.
83. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 29;107(26):11971–5.
84. Lebaron P, Bourrain M. La peau: un écosystème microbien. *Ann Dermatol Venereol*. 2017 Jan 1;144:S35–41.
85. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. 2009 May 29;324(5931):1190–2.
86. Lange-Asschenfeldt B, Marenbach D, Lang C, Patzelt A, Ulrich M, Maltusch A, et al. Distribution of bacteria in the epidermal layers and hair follicles of the human skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011 Sep;24(6):305–11.
87. Flore cutanée. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Nov;132(11):53.
88. Hacard F, Nosbaum A, Huynh VA, Nicolas JF, Bérard F. Plus il y a de bactéries différentes, moins il y a d'inflammation : la révolution microbiotique. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Jan 1;142(S1):S13–7.
89. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seité S. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. Vol. 16, *J Drugs Dermatol*. 2017.
90. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec 1;30(12):2038–47.
91. Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm*. 2017;2017.
92. Oh J, Byrd AL, Deming C, Conlan S, Kong HH, Segre JA, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014 Oct 2;514(7520):59–64.
93. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2018 May 1;36(3):390–8.
94. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota : a source of disease or defence ? *Br J Dermatol*. 2008;158:442–55.
95. André C, André F, Cavagna S. Quand la peau témoigne pour l'intestin. *Rev Française d'Allergologie d'Immunologie Clin*. 1987 Jul;27(3):111–2.

96. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018 Jul 10;9(JUL).
97. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol.* 2021 Sep 1;39(5):829–39.
98. Béchaux S. L'axe intestin-peau. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie.* 2021;n°302.
99. Chen Y, Lyga J. Brain-Skin Connection: Stress, Inflammation and Skin Aging. *Inflamm Allergy-Drug Targets.* 2014;13:177–90.
100. Stokes JH, Pillsbury DM. THE EFFECT ON THE SKIN OF EMOTIONAL AND NERVOUS STATES. *Arch Derm Syphilol.* 1930 Dec 1;22(6):962.
101. Bowe WP, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - Back to the future? Vol. 3, *Gut Pathogens.* 2011.
102. Arck P, Handjiski B, Hagen E, Pincus M, Bruenahl C, Bienenstock J, et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? *Exp Dermatol.* 2010 May;19(5):401–5.
103. Pessemier B De, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms.* 2021 Feb 1;9(2):1–33.
104. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čeović R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokoš Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017 Jul 1;25(2):1133–41.
105. Niemeier V, Kupfer J, Gieler U. Acne vulgaris--psychosomatic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Dec;4(12):1027–36.
106. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na YC, Kim HS. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Mar 1;137(3):852–60.
107. Islamolu ZGK, Unal M, Küçük A. Atopic Dermatitis in Adults and Irritable Bowel Syndrome: A Cross-sectional Study. *Indian J Dermatol.* 2019 Sep 1;64(5):355–9.
108. Arndt J, Smith N, Tausk F. Stress and atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8(4):312–7.
109. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, Bian ZX. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 21;20(39):14126–31.
110. O'Mahony SM, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Irritable Bowel Syndrome and Stress-Related Psychiatric Co-morbidities: Focus on Early Life Stress. *Handb Exp Pharmacol.* 2017 Jan 1;239.
111. Kan JM, Cowan CSM, Ooi CY, Kasparian NA. What can the gut microbiome teach us about the connections between child physical and mental health? A systematic review. *Dev Psychobiol.* 2019 Jul 1;61(5):700–13.
112. M.P. Bennet S, Ohman L, Simren M. Gut Microbiota as Potential Orchestrators of Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver.* 2015 May 23;9(3):318–31.
113. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019 Apr 1;8(4).
114. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Paslier D Le, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nat* 2011 4737346. 2011 Apr 20;473(7346):174–80.

115. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* (80- ). 2011 Oct 7;334(6052):105–8.
116. Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature*. 2014;509(7500):357–60.
117. Cheng M, Ning K. Stereotypes About Enterotype: the Old and New Ideas. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019 Feb 1;17(1):4–12.
118. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021 Jan 1;22(1):55–65.
119. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jul;63(1):124–41.
120. Meixiong J, Ricco C, Vasavda C, Ho BK. Diet and acne: A systematic review. *JAAD Int*. 2022 Jun 1;7:95–112.
121. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: Part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1039.e1-1039.e12.
122. Riso P, Martini D, Visioli F, Martinetti A, Porrini M. Effect of broccoli intake on markers related to oxidative stress and cancer risk in healthy smokers and nonsmokers. *Nutr Cancer*. 2009 Mar;61(2):232–7.
123. Tian S, Liu X, Lei P, Zhang X, Shan Y. Microbiota: a mediator to transform glucosinolate precursors in cruciferous vegetables to the active isothiocyanates. Vol. 98, *Journal of the Science of Food and Agriculture*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 1255–60.
124. Elfoul L, Rabot S, Khelifa N, Quinsac A, Duguay A, Rimbault A. Formation of allyl isothiocyanate from sinigrin in the digestive tract of rats monoassociated with a human colonic strain of *Bacteroides thetaiotaomicron*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006 Jan 9;197(1):99–103.
125. Vergely C, Rochette L. Le stress oxydatif. *Arch des Mal du Coeur des Vaiss - Prat*. 2005 Sep;2005(141):28–30.
126. Jeong S II, Choi BM, Jang S II. Sulforaphane suppresses TARC/CCL17 and MDC/CCL22 expression through heme oxygenase-1 and NF- $\kappa$ B in human keratinocytes. *Arch Pharm Res*. 2010 Dec;33(11):1867–76.
127. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, et al. The skin and gut microbiome and its role in common dermatologic conditions. Vol. 7, *Microorganisms*. MDPI AG; 2019.
128. Hrestak D, Matijašić M, Paljetak HČ, Drvar DL, Hadžavdić SL, Perić M. Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
129. Rutten NBMM, Gorissen DMW, Eck A, Niers LEM, Vlieger AM, Besseling-van der Vaart I, et al. Long Term Development of Gut Microbiota Composition in Atopic Children: Impact of Probiotics. Suchodolski JS, editor. *PLoS One*. 2015 Sep 17;10(9):e0137681.
130. Bowe WP, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes*. 2014;5(2):185–99.
131. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, Mazumder L, Esti IZ, Banerjee S, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*. 2022;14(1).
132. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L. Bifidobacteria and Butyrate-Producing Colon Bacteria: Importance and Strategies for Their Stimulation in the Human Gut. *Front Microbiol*.

2016;7(JUN).

133. Wang Y, Tao H, Huang H, Xiao Y, Wu X, Li M, et al. The dietary supplement *Rhodiola crenulata* extract alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through anti-inflammation, mediating gut barrier integrity and reshaping the gut microbiome. *Food Funct.* 2021 Apr 7;12(7):3142–58.
134. Speranza J, Miceli N, Taviano MF, Ragusa S, Kwiecień I, Szopa A, et al. *Isatis tinctoria* L. (Woad): A Review of its Botany, Ethnobotanical Uses, Phytochemistry, Biological Activities, and Biotechnological Studies. *Plants (Basel, Switzerland).* 2020 Mar 1;9(3).
135. Min GY, Kim TI, Kim JH, Cho WK, Yang JH, Ma JY. Inhibitory effect of *Isatis tinctoria* L. water extract on DNCB-induced atopic dermatitis in BALB/c mice and HaCaT cells. *Chin Med.* 2022 Dec 1;17(1).
136. Bruneton J. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales.* 4ème édition. 2009.
137. Ogawa Y, Kawamura T, Shimada S. Zinc and skin biology. *Arch Biochem Biophys.* 2016 Dec 1;611:113–9.
138. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, Khumalo NP. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 1042–50.
139. Dreno B, Brocard A. Zinc et autres traitements médicaux expérimentaux. In: *Hidradénite suppurée.* Paris: Springer Paris; p. 153–6.
140. Stéphan F, Revuz J. Zinc salts in dermatology. Vol. 131, *Annales de Dermatologie et de Venereologie.* Elsevier Masson SAS; 2004. p. 455–60.
141. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide - mechanisms of action and its topical use in dermatology. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(6):311–5.
142. Losasso V, Agarwal K, Waskar M, Majumdar A, Crain J, Winn M, et al. Small molecules enhance the potency of natural antimicrobial peptides. *Biophys J.* 2022 Feb 1;121(3):491–501.
143. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005 Mar;44(3):197–202.
144. Rolfe HM. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *J Cosmet Dermatol.* 2014 Dec;13(4):324–8.
145. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, AL-Harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther.* 2017 Sep 1;30(5).
146. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc therapy in dermatology: A review. Vol. 2014, *Dermatology Research and Practice.* Hindawi Publishing Corporation; 2014.
147. Mahmoudinoozeh H, Telukutla SR, Bhangu SK, Bachari A, Cavalieri F, Mantri N. The Transdermal Delivery of Therapeutic Cannabinoids. Vol. 14, *Pharmaceutics.* MDPI; 2022.
148. Baswan SM, Klosner AE, Glynn K, Rajgopal A, Malik K, Yim S, et al. Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD) for Skin Health and Disorders. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:927–42.

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes 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.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

# Résumé

L'essor de la connaissance du microbiote, à la fois intestinal et récemment cutané, a permis une meilleure compréhension du fonctionnement de l'organisme humain. En effet, la dysbiose, qui est un déséquilibre quantitatif et fonctionnel du microbiote, peut entraîner de nombreuses pathologies : au niveau intestinal, des maladies inflammatoires (MICI et SII), métaboliques (obésité et diabète de type 2) et neuropsychologiques (anxiété et dépression). L'intérêt du microbiote intestinal est, à ce jour, bien démontré pour moduler et soulager ces troubles.

Quant au microbiote cutané, son déséquilibre provoque des problèmes dermatologiques comme la dermatite atopique et l'acné. L'influence du microbiote intestinal sur le microbiote cutané est majeure : la dysbiose intestinale joue un rôle sur la physiopathologie cutanée.

Pour restaurer l'homéostasie de la peau, une approche globale, à la fois sur le microbiote intestinal et le microbiote cutané est nécessaire. L'alimentation et les compléments alimentaires, dont les probiotiques, sont la composante agissant sur le microbiote intestinal. La routine de soin comprenant des ingrédients ciblés est la composante modulant le microbiote cutané.

Mots clés : Microbiote intestinal - Microbiote cutané - Dysbiose - Dermatologie - Axe intestin-peau - Acné - Dermatite atopique