



HAL
open science

De l'intestin à la peau : un axe à intégrer dans la prise en charge de la rosacée

Laura Costa

► **To cite this version:**

Laura Costa. De l'intestin à la peau : un axe à intégrer dans la prise en charge de la rosacée. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04207022

HAL Id: dumas-04207022

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207022v1>

Submitted on 14 Sep 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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

**DE L'INTESTIN A LA PEAU :
UN AXE A INTEGRER DANS LA PRISE EN
CHARGE DE LA ROSACEE**

Thèse

Présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier en vue d'obtenir le Diplôme d'État
de Docteur en Pharmacie

Par

Laura COSTA

Soutenue le 21 avril 2023

Présidente et Directeur de thèse

Sylvie BEGU

Professeur des Universités

Assesseurs

Florence NADAL

Docteur en Biologie Cellulaire et Biochimie

Sarah CHEKIR

Docteur en Pharmacie

Laura CABANAT

Docteur en Pharmacie

Remerciements

A Madame le Professeur Sylvie Bégu,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et merci pour le temps que vous m'avez accordé, pour vos conseils durant toute la durée de ce travail. Merci pour l'honneur que vous me faites de présider mon jury.

A Madame le Docteur Florence Nadal,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour cette première expérience professionnelle si enrichissante. Merci pour ta confiance, merci pour tout ce que tu m'as appris, merci de toujours me pousser à me dépasser.

A Madame le Docteur Sarah Chekir,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'être à mes côtés depuis le début de nos années de Pharmacie. Merci pour ton soutien sans faille. Merci d'être une si bonne amie.

A Madame le Docteur Laura Cabanat,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci d'être une amie si sincère et sur laquelle on peut compter.

A mes parents,

Merci pour vos encouragements tout au long de mes études. Merci pour votre soutien et pour vos conseils. Merci de m'avoir permis d'aller au bout ce parcours et par conséquent, rédiger cette thèse.

A mes amies, Léa, Rita, Camille(s), Yasmine, Laury, Mélanie, Laura, Sarah,

Un grand merci pour toutes ces belles années et pour votre amitié sincère et durable.

A Rémi,

Merci de m'avoir encouragé et supporté pendant cette longue période. Merci d'avoir cru en moi et ça même quand je baissais les bras. Merci de m'avoir écouté parler de la rosacée encore et encore, tu es un expert maintenant. Merci pour toutes tes petites attentions et ton sens de l'humour. Merci pour ton amour et ton soutien au quotidien.

Table des matières

1	Introduction.....	11
2	La rosacée	12
2.1	Epidémiologie.....	12
2.2	Physiopathologie.....	12
2.2.1	Modifications vasculaires de la rosacée.....	15
2.2.2	Modifications neurovasculaires de la rosacée.....	15
2.2.3	Modifications des réponses immunitaires de la rosacée	16
2.2.4	Altération de la barrière cutanée	19
2.3	Diagnostic de la rosacée.....	19
2.3.1	Première classification : la classification de 2002	19
2.3.2	Mise à jour de la classification : la classification de 2017.....	21
2.4	Prise en charge	22
2.4.1	Voie topique.....	24
2.4.1.1	Traitements alpha adrénergiques	24
2.4.1.2	Acide azélaïque.....	24
2.4.1.3	Ivermectine	25
2.4.1.4	Metronidazole	25
2.4.2	Voie orale.....	26
2.4.2.1	Tétracyclines.....	26
2.4.2.2	Isotrétinoïne	26
2.4.3	Autres thérapies	26
2.5	Soins cosmétiques.....	27
2.6	Modifier son alimentation pour améliorer sa rosacée : mythe ou réalité ?.....	27
2.6.1	Boissons et aliments chauds.....	28
2.6.2	L'alcool.....	28
2.6.3	Histamine	29

2.6.4	Capsaïcine	29
2.6.5	Cinnamaldéhyde	29
2.6.6	La vitamine B3.....	30
2.6.7	Supplémentation en nutriments.....	30
3	Microbiote cutané et rosacée	31
3.1	Le microbiote cutané : définitions	32
3.2	La peau et ses microbes : une histoire saine et fonctionnelle	34
3.2.1	Structure et composition de la peau : comment influencent-elles les microbes ?	34
3.2.2	La peau produit des peptides antimicrobiens : comment survivre en milieu hostile ?	37
3.2.3	D'un milieu hostile à symbiotique : le principe du commensalisme	39
3.3	La peau et ses microbes : une situation dysfonctionnelle appelée dysbiose.....	42
3.3.1	Environnement cutané modifié	42
3.3.2	Les microbes changent de comportement.....	43
3.4	La peau rosacée : un terrain opportun pour certains microbes	44
3.4.1	Demodex : les acariens nocturnes.....	44
3.4.2	Bacillus oleronius.....	47
3.4.3	Staphylococcus epidermidis : le switch du commensal.....	48
3.4.4	Cutibacterium Acnes.....	49
3.4.5	Chlamydia pneumophila	49
4	Microbiote intestinal : le régulateur majeur de l'axe intestin-peau	51
4.1	Définitions.....	52
4.2	L'intestin et ses microbes : une histoire saine et fonctionnelle	54
4.2.1	Structure et fonction de la barrière intestinale : comment les microbes les influencent elles ?	54
4.2.2	Système immunitaire et microbiote intestinal : amis ou ennemis ?.....	58

4.3	Un intestin sain est synonyme d'une peau en bonne santé : l'axe intestin-peau sur le devant de la scène	60
4.3.1	Peau et intestin : deux organes qui se ressemblent	61
4.3.2	Le microbiote intestinal : acteur principal de l'axe intestin-peau.....	63
4.4	La rosacée : maladie cutanée ou systémique ? état actuel des connaissances sur les comorbidités gastrointestinales.....	65
4.4.1	Dysbiose intestinale : le début d'un long chemin vers la peau	66
4.4.2	Infection à Helicobacter Pylori	70
4.4.3	Prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO)	71
4.4.4	Maladies inflammatoires de l'intestin.....	73
4.4.5	Maladie cœliaque	73
5	Intégration de l'axe intestin-peau dans la prise en charge de la rosacée : des antibiotiques au microbiote en passant par l'alimentation	76
5.1	Alimentation riche en fibres et prébiotiques	76
5.2	Impact des probiotiques administrés per os sur la rosacée	77
5.3	Nouvelle approche : transplantation de microbiote fécal (et bientôt cutané)	81
6	Conclusion	84
7	BIBLIOGRAPHIE	85

Table des illustrations

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la rosacée d'après Steinhoff et al. ⁸	14
Figure 2 : Facteurs déclencheurs de la rosacée et réponses associées ¹¹	14
Figure 3 : Proposition du mécanisme physiopathologique des récepteurs TRPV1 dans la rosacée ¹⁶	15
Figure 4 : Rosacée et clivage protéolytique des peptides de la cathélicidine ¹⁶	16
Figure 5 : Mécanismes immunitaires innés impliqués dans la physiopathologie de la rosacée ¹¹	18
Figure 6 : Mécanismes immunitaires adaptatifs impliqués dans la physiopathologie de la rosacée ¹¹	18
Figure 7 : Les sous types de la rosacée ¹¹	20
Figure 8 : Différents phénotypes de rosacée (images a) télangiectasies, b) papules et pustules, c) modifications phymateuses : rhynophyma)	22
Figure 9 : Diversité des communautés bactériennes de la peau 50.....	33
Figure 10 : Structure de la peau et microbiote cutané ⁴⁸	35
Figure 11 : Microbiote cutané en fonction du type de peau (humide, sèche ou grasse) ⁵⁶	36
Figure 12 : Défense antimicrobienne dans la peau ⁶⁰	39
Figure 13 : Rôle des microorganismes commensaux dans la défense immunitaire de l'hôte ⁵⁰	40
Figure 14 : Perte de diversité des phylotypes de <i>C. acnes</i> dans la peau acnéique du visage et du dos par rapport à la peau saine du visage et du dos ⁵⁴	43
Figure 15 : Acarien <i>Demodex folliculorum</i> et les différentes parties de son corps ⁶⁹	45
Figure 16 : Produits des microorganismes <i>Demodex</i> et <i>Bacillus oleronius</i> , et leur rôle dans la pathogenèse de la rosacée	47
Figure 17 : Étapes impliquant le microbiote cutané dans pathogenèse de la rosacée ⁶⁷	50
Figure 18 : Le système digestif de l'Homme ⁷⁷	51
Figure 19 : Distribution du microbiote le long du tractus gastro-intestinal	53
Figure 20 : Les différentes couches de la barrière intestinale ⁸¹	54
Figure 21 : Microbiote et homéostasie immunitaire intestinale ⁸⁴	59
Figure 22 : Composition microbienne de la peau et de l'intestin ⁹⁰	62
Figure 23 : Communication de l'intestin vers la peau dans un état sain (à gauche) et dans un état de dysbiose (à droite) ⁷	65

Figure 24 : Effets du traitement de SIBO par rifaximine sur les symptômes de la rosacée ¹⁰⁶	72
Figure 25 Rosacée et microorganismes : communication entre l'intestin et la peau via la circulation sanguine ¹⁸	74
Figure 26 : L'axe intestin-peau en cas de dysbiose et le rôle des probiotiques oraux ¹¹³	78
Figure 27 : Modulation du système immunitaire par les probiotiques ⁸⁸	79
Figure 28 : Principe de la transplantation de microbiote fécal, adapté de Wei-Wang et al ¹¹⁸	81
Figure 29 : Méthode de transplantation de microbiote cutané ⁴⁸	82
Tableau 1 : Top 10 des facteurs déclenchants de la rosacée ¹⁰	13
Tableau 2 : Les phénotypes de la rosacée ²⁰	21
Tableau 3 : Algorithme de traitement de la rosacée selon les phénotypes {Citation}	23
Tableau 4 : Spécialités contenant de l'acide azélaïque, indiquées pour la rosacée ³⁴	25
Tableau 5 : Microbiote intestinal dans la rosacée ⁹⁹	66
Tableau 6 : Microbiote sanguin dans le cas de la rosacée ⁹⁹	69

Liste des abréviations

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte

Cag-A : Cytotoxin associated gene A

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide

ETR : Erythematotelangiectatic Rosacea

GBT : Glucose Breath Test

GOS : Galactooligosaccharides

hBD : human Bêta Defensin

IFN- γ : Interferon gamma

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IL-6 : Interleukine 6

KLK5 : Kallikréine 5

LHBT : Lactulose Hydrogen Breath Test

LL-37 : Peptide antimicrobien LL-37

LPS : Lipopolysaccharide

MII : Maladies Inflammatoires de l'Intestin

MMP : Metalloproteinase matricielle

NALP3 : NLR family pyrin domain containing 3

NF- κ B : Nucleor factor kappa B

NMF : Natural Moisturizing Factors

NO : Nitric Oxyde

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern

PPR : Papulopustular Rosacea

PRR : Pattern Recognition Receptor

ROSCO : ROSacea Consensus

SARM : *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth

SPF : Sun Protection Factor

TGF- β : Transforming Growth Factor bêta

TLR : Toll Like Receptor

TMF : Transplantation de microbiote fécal

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

TRP : Transient Receptor Potential

TRPA1 : Transient Receptor Potential Ankyrin 1

TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloïd

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

ZO : Zonula occludens

1 Introduction

« Toute maladie commence dans les intestins », ainsi s'exprimait Hippocrate il y a 2500 ans. La rosacée est une maladie cutanée chronique caractérisée par des rougeurs, des boutons, des papules et des pustules sur le visage, ainsi qu'une sensibilité accrue (aux processus mécaniques ou chimiques) de la peau. Les symptômes de la rosacée peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre, et leur intensité peut être influencée par de nombreux facteurs, tels que le stress, les changements hormonaux, l'exposition au soleil ou l'alimentation. Au cours des dernières années, de nombreuses études ont suggéré l'existence d'un lien entre la santé de l'intestin et la gravité des symptômes de la rosacée. Ce lien émerge d'une prévalence accrue de comorbidités gastrointestinales chez les patients atteints de rosacée. Maladie de Crohn, infection à *Helicobacter pylori*, ou colite ulcéreuse, ces maladies, au départ intestinales, peuvent avoir un impact sur la physiologie de la peau et exacerber certains symptômes cutanés. Les résultats d'études cliniques suggèrent que la prise en charge de ces pathologies gastrointestinales entraînent une amélioration de la rosacée. Des troubles du microbiote et de la barrière intestinale étant associés à ces comorbidités gastrointestinales, d'autres études soulèvent l'intérêt d'un traitement par des probiotiques ou une alimentation riche en fibres, visant à rétablir le microbiote intestinal, pour améliorer la prise en charge de la rosacée. Dans cette thèse, nous discuterons des liens actuellement décrits dans la littérature scientifique, entre l'intestin et la peau, dans le contexte de la rosacée. De la physiopathologie à la prise en charge en passant par les troubles du microbiote, nous verrons comment l'axe intestin-peau peut être intégré lors de la prise en charge de la rosacée.

2 La rosacée

La rosacée est une dermatose chronique et inflammatoire se traduisant par différentes manifestations au niveau du visage comme des flushs, un érythème persistant, des papules et/ou des pustules, des télangiectasies ou des changements phymateux ^{1,2}. La peau sensible, les sensations de brûlure et les picotements sont également des symptômes retrouvés chez les patients atteints de rosacée ¹. La physiopathologie de la rosacée est encore débattue, cependant, d'après les données actuelles, on retrouve une réponse immunitaire innée et adaptative altérées, une réponse neurovasculaire aberrante, une inflammation chronique ainsi que le rôle de microorganismes cutanés commensaux. Les rôles des microbiotes cutané et intestinal, que nous détaillerons ci-après, ont été étudiés dans cette pathologie et des associations ont été rapportées entre des désordres du tractus gastro-intestinal et la rosacée ³.

Dans ce chapitre nous détaillerons les données actuelles de la rosacée, à propos de son épidémiologie, sa physiopathologie, son diagnostic et sa prise en charge.

2.1 Epidémiologie

La Société Nationale de la Rosacée estime que 415 millions de personnes dans le monde souffrent de rosacée ⁴ et Gether et al. mentionnent une prévalence de 5.5% des adultes dans le monde ⁵. La prévalence de cette pathologie est variable en fonction du design des études menées, de la population étudiée ou de la zone géographique ⁵. Il en est de même pour le pourcentage d'hommes et de femmes atteints par la pathologie ; certaines études mentionnent une prévalence plus élevée chez les femmes tandis que d'autres études une égalité entre hommes et femmes ⁵. Cette pathologie touche davantage les adultes entre 30 et 60 ans ², mais peut survenir à tout âge ⁵. Enfin, la prévalence est plus élevée chez les personnes à peau claire ⁶ car chez les personnes à la peau foncée, la rosacée est souvent sous diagnostiquée du fait que les symptômes sont masqués par la couleur de la peau ⁵ (les rougeurs ou les télangiectasies sont plus difficiles à observer chez les personnes à la peau foncée ⁵).

2.2 Physiopathologie

Bien que la physiopathologie de cette dermatose soit encore mal connue, il est proposé que l'altération de l'immunité, la génétique, des mécanismes neurocutanés ainsi que des facteurs

extérieurs jouent un rôle dans cette maladie ⁷. Des facteurs ont été identifiés comme déclencheurs de cette dermatose (tableau 1), tels que le stress émotionnel, certains aliments ⁶, la consommation d'alcool ainsi que l'exposition au soleil ^{1,2}. Le déséquilibre du microbiote intestinal et du microbiote cutané font également parties des déclencheurs de la rosacée ⁸. Les acariens *Demodex* sont retrouvés en plus grande quantité sur la peau des patients atteints de cette dermatose ⁸ (cf. Chapitre 3) et la rosacée est également associée à des comorbidités gastro-intestinales qui font intervenir certains microorganismes intestinaux ⁹ (cf. Chapitre 4).

Tableau 1 : Top 10 des facteurs déclenchants de la rosacée ¹⁰

Facteurs	Patients touchés (%)
Exposition au soleil	81
Stress émotionnel	79
Haute température	75
Vent	57
Exercice intense	56
Consommation d'alcool	52
Bain chaud	51
Temps froid	46
Nourriture épicée	45
Humidité	44

La rosacée est une pathologie complexe qui fait intervenir de nombreux types cellulaires et de nombreuses molécules. D'après les preuves récentes, la rosacée survient lors d'une exposition à des facteurs externes qui déclenchent une réponse inflammatoire via certains récepteurs présents sur la peau et des anomalies vasculaires par le biais d'autres récepteurs comme montré sur la figure 1 ⁸.

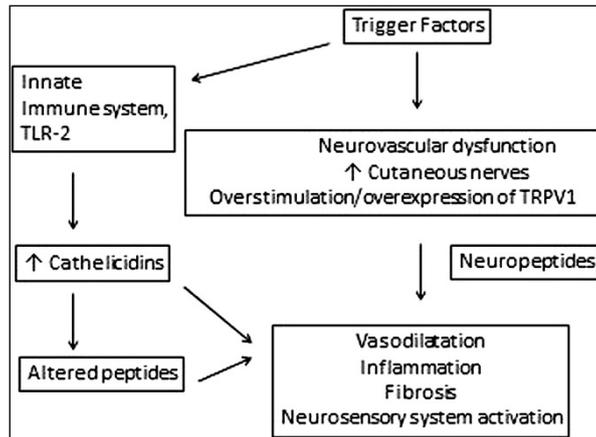


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la rosacée d'après Steinhoff et al.⁸

Les facteurs déclencheurs de la rosacée sont variables (tableau 1), et ces facteurs sont reconnus par différents récepteurs cutanés (figure 2) qui sont plus ou moins surexprimés en fonction des patients. Ceci explique en partie la variabilité des réponses moléculaires et des phénotypes cliniques de cette dermatose inflammatoire, en fonction des éléments déclencheurs auxquels nous sommes exposés ¹¹.

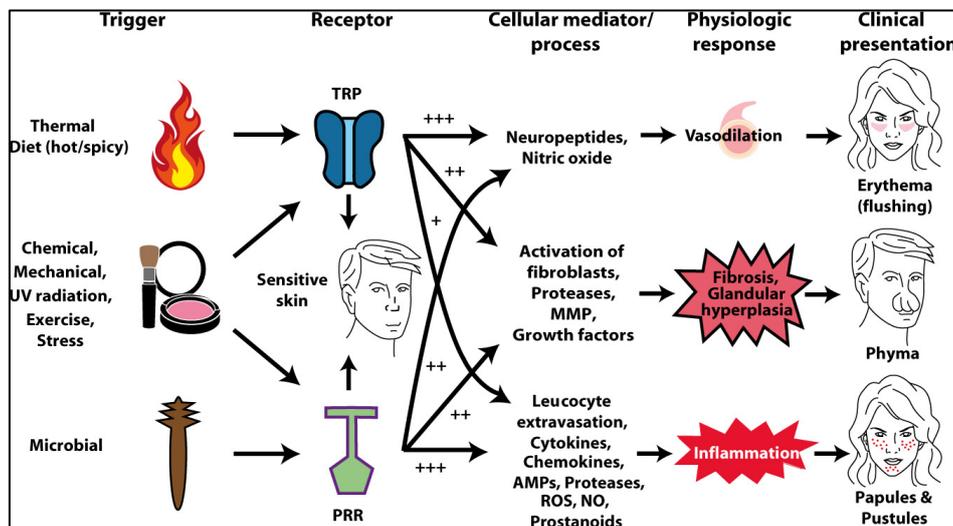


Figure 2 : Facteurs déclencheurs de la rosacée et réponses associées¹¹

Dans ce chapitre nous détaillerons les informations actuelles concernant la vascularisation des peaux atteintes de rosacée, les troubles neurovasculaires, la réponse immunitaire altérée ainsi que les défauts de la barrière cutanée.

2.2.1 Modifications vasculaires de la rosacée

A ce jour, nous savons que de nombreux signes cliniques tels que l'érythème, les télangiectasies ou les bouffées de chaleur, de la rosacée sont d'origine vasculaire. Cependant, des informations manquent pour expliquer le phénomène permanent de vasodilatation dans cette pathologie. Une peau rosacée est une peau dont le flux sanguin est augmenté, justifiant que la température de la peau soit plus élevée et, il est aussi observé, une expression augmentée du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans la rosacée de type papulopustuleuse et de type érythématotélangiectasique, facteur ayant des propriétés pro-angiogéniques¹²⁻¹⁴.

2.2.2 Modifications neurovasculaires de la rosacée

Les troubles neurovasculaires des patients atteints de rosacée représentent la réactivité des peaux rosacées aux changements de température, à l'exercice, aux ultraviolets, aux aliments épicés ou à l'alcool, pour ne citer qu'eux⁵. Ces mécanismes peuvent être médiés par les récepteurs appelés « transient receptor potential vanilloid » ou TRPV, (figure 3), qui sont exprimés par les nerfs sensitifs et par les kératinocytes. Ces récepteurs jouent un rôle dans l'inflammation, la perception de la douleur et la vasorégulation. Les TRPV1-4 dans l'épiderme ou dans le derme, sont surexprimés chez les patients souffrant de rosacée, notamment les TRPV2 impliqués dans la vasodilatation et l'immunomodulation et les TRPV3 impliqués dans l'inflammation^{6,14,15}.

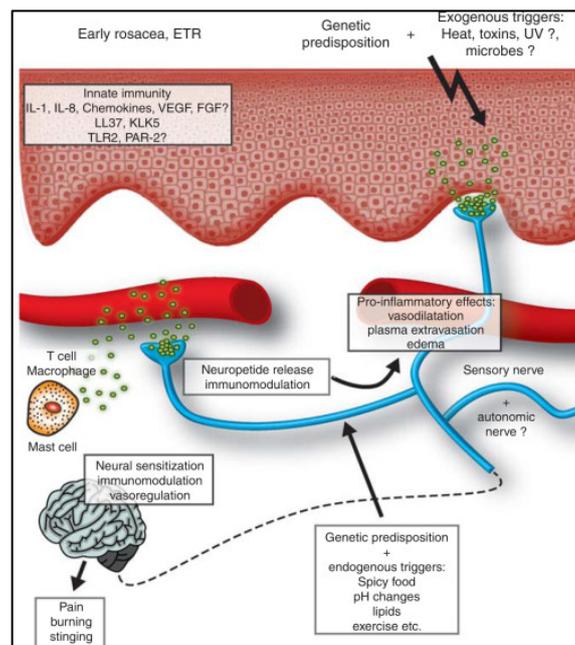


Figure 3 : Proposition du mécanisme physiopathologique des récepteurs TRPV1 dans la rosacée¹⁶

Les récepteurs sont en mesure de réagir à différents facteurs externes ⁵, par exemple la capsaïcine que l'on retrouve dans certains aliments, ou les changements de température ¹⁵ et déclencher la libération de substances vasoactives ⁵ qui provoque une vasodilatation pouvant expliquer certains symptômes de la rosacée comme les bouffées de chaleur ⁶, l'inflammation, ou la peau hypersensible ¹⁵. L'activation des récepteurs TRPV conduit également à une augmentation du flux sanguin cutané suite à une vasodilatation neurogène se traduisant par des bouffées de chaleur ou des sensations de brûlure ⁶. L'activation de ces récepteurs, par exemple le TRPV1, par certains aliments épicés ou chauds chez les sujets sains conduit à des bouffées de chaleur qui ne persistent pas. Chez les personnes atteintes de rosacée, en lien avec une possible prédisposition génétique associée à une exposition à des facteurs déclencheurs comme les UV, le récepteur TRPV1 est hyperactif expliquant les phénomènes plus intenses observés chez ces patients. Comme montré sur la figure 3, l'activation du récepteur TRV1 génère une libération de neuropeptides par les neurones sensitifs responsables d'une réponse pro-inflammatoire provoquant une vasodilatation. Ces mécanismes se traduisent cliniquement par des bouffées de chaleur, un érythème, un œdème ainsi que des douleurs et des sensations de brûlure.

2.2.3 Modifications des réponses immunitaires de la rosacée

Concernant la perturbation du système immunitaire dans la rosacée, il est décrit une expression accrue de cathélicidine, un peptide anti microbien libéré par les kératinocytes ⁷ et qui a un rôle de défense bactérienne ⁶. La cathélicidine est clivée par l'enzyme kalikréine 5 (KLK5) et libère des peptides actifs, dont LL-37, comme montré sur la figure 4, peptide le plus fréquemment

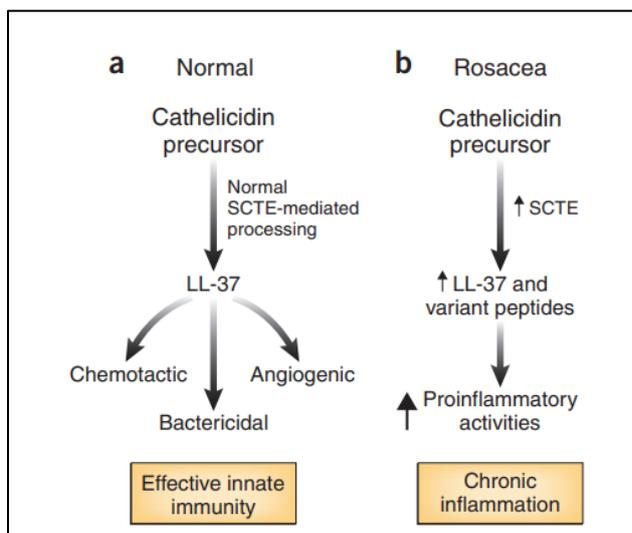


Figure 4 : Rosacée et clivage protéolytique des peptides de la cathélicidine¹⁶

retrouvé chez les patients rosacées ^{1,2,7}. En plus de ses propriétés anti microbiennes, le peptide LL-37 est également pro inflammatoire ¹. De plus, l'expression des récepteurs Toll Like 2 (TLR2) par les kératinocytes et constituant la première ligne de défense du système immunitaire cutané, est également augmentée chez les sujets atteints. Cela stimule l'enzyme KLK5, qui clive le peptide antimicrobien cathélicidine ^{2,7}. Les récepteurs TLR2 sont activés par des molécules appelées «

pathogen-associated molecular pattern » ou PAMP. Dans le cas de la rosacée, des hypothèses sont émises au sujet des PAMP : il pourrait s'agir de la chitine libérée par l'acarien *Demodex* ou des lipoprotéines libérées par la bactérie *Bacillus oleronius*¹⁷. Ces microorganismes dont le rôle est suggéré dans la pathogenèse de la rosacée⁵ seront étudiés en détail dans le chapitre 3. Enfin, l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) telles que MMP-2 et MMP-9 est augmentée dans les rosacés, or MMP-9 est en mesure d'activer KLK5 en clivant sa forme préproenzyme⁴. KLK5 est ainsi activé par l'augmentation de l'expression des MMP et des TLR 2 et in fine, son activation conduit à une augmentation des taux de LL-37⁴. En plus d'être sécrétées en plus grande quantité, les molécules LL-37 et KLK5 diffèrent de la peau saine^{6,17}. Dans la peau des patients rosacés, le clivage de la cathélicidine conduit à un peptide LL-37 plus court et ainsi à une réponse aberrante du système immunitaire : la chimiotaxie leucocytaire, la vasodilatation, l'angiogenèse et l'expression de composants de la matrice extracellulaire^{6,17}. Il a été démontré que l'injection de ce peptide dans la peau de souris a déclenché une réponse de la peau type rosacée, confirmant son rôle dans la pathogenèse de cette dermatose inflammatoire¹⁷. Le rôle du mastocyte dans la physiopathologie de la rosacée a récemment été mis en évidence. Lors d'injection de LL-37 chez des souris dépourvues de mastocyte, aucune manifestation de rosacée n'a été observée et les symptômes sont apparus une fois la population mastocytaire reconstituée¹⁷. Ces résultats suggèrent que les mastocytes pourraient être responsables des taux plus élevés de LL-37 et de MMP-9¹⁷.

Ces différents éléments physiopathologiques révèlent que la rosacée est une dermatose inflammatoire avec une composante immunitaire, vasculaire et neurogène. Comme présenté dans la figure 5, le déclenchement de la rosacée semble être lié à l'exposition à un facteur déclencheur ainsi qu'à une prédisposition génétique de ces patients. En effet, nous avons observé une densité plus importante des neurones sensoriels ainsi qu'une expression accrue des récepteurs TLR chez les sujets touchés par la rosacée. La reconnaissance des motifs associés aux pathogènes (PAMP) par les récepteurs TLR conduit à la cascade détaillée précédemment, impliquant le peptide LL-37 conduisant à des effets pro-inflammatoires et vasculaires (figure 5). L'activation des récepteurs TRP situés sur les neurones sensoriels, entraîne la libération de substance P, un neuropeptide vasoactif, capable de stimuler une vasodilatation. L'ensemble de ces mécanismes conduisent aux symptômes cliniques observés dans la rosacée¹¹.

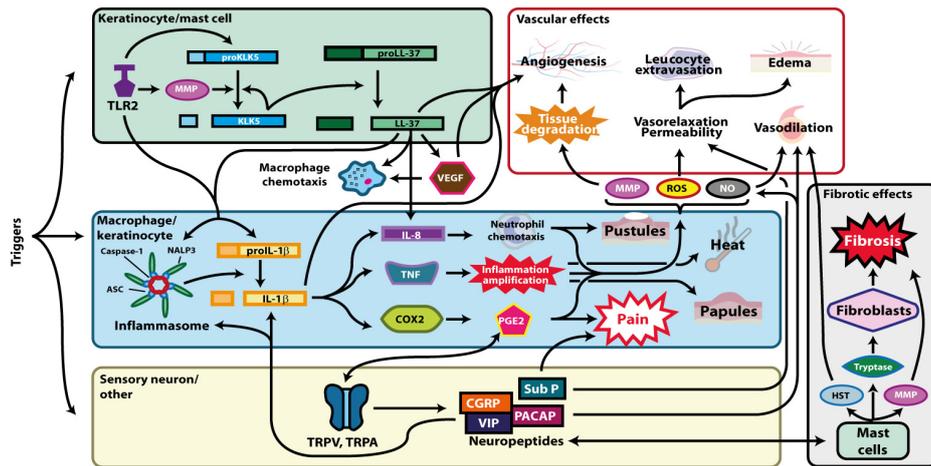


Figure 5 : Mécanismes immunitaires innés impliqués dans la physiopathologie de la rosacée¹¹

L'immunité adaptative fait également défaut chez les patients. La composante inflammatoire présente dans cette dermatose entraîne une différenciation des lymphocytes T CD4⁺ en lymphocytes Th1 et Th17 (figure 6).

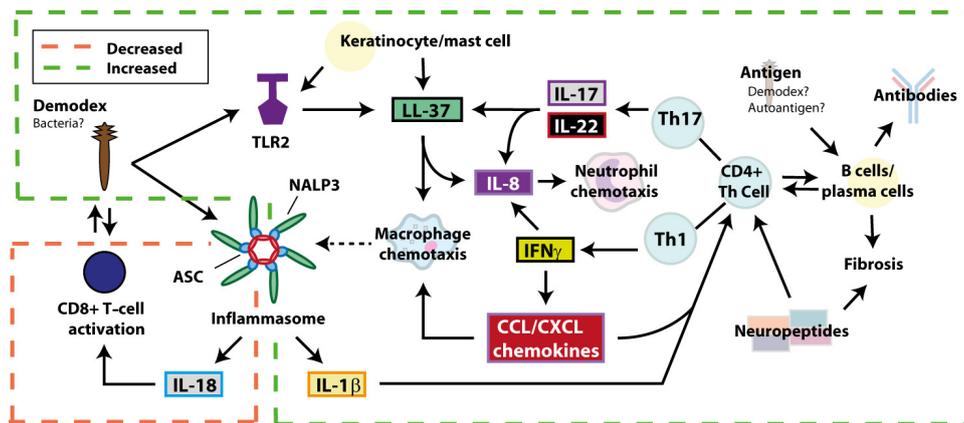


Figure 6 : Mécanismes immunitaires adaptatifs impliqués dans la physiopathologie de la rosacée¹¹

Les cytokines Th17 (IL-17 et IL-22) stimulent l'angiogenèse et jouent un rôle dans les taux anormalement élevés de peptides LL-37. Les cytokines Th1 conduisent à la libération d'IFN- γ , molécule qui promeut l'inflammation via, entre autres, la libération de chimiokines. Parmi les cellules de l'immunité adaptative, on retrouve également des lymphocytes B qui, suite à l'activation des récepteurs TLR (immunité innée), produisent des cytokines telles que l'IL-6 et le TGF- β , responsables de la fibrose que l'on peut observer dans les changements phymateux^{18,19}.

2.2.4 Altération de la barrière cutanée

Concernant la peau des patients rosacés, les symptômes apparaissent le plus souvent dans des zones riches en glandes sébacées comme le centre du visage, le nez ou le front²⁰. L'analyse de la composition du film hydrolipidique de ces patients a montré des différences au niveau des acides gras. La concentration d'acide myristique est augmentée et la concentration de quatre acides gras saturés à longue chaîne est diminuée. Ces molécules étant importantes pour l'intégrité de la barrière cutanée, cette modification pourrait expliquer la perturbation de la barrière cutanée des patients rosacés mais cela n'a pas été prouvé¹⁴. La peau des patients est sèche et sensible, la barrière cutanée est altérée entraînant une augmentation de la perte insensible en eau, un pH plus élevé et une hydratation cutanée faible^{20,21}. Or, une barrière cutanée intacte est essentielle à la bonne santé de la peau car elle joue un rôle de protection vis-à-vis des agents extérieurs ou des microorganismes²⁰ ; en cas d'altération, cela peut être un point d'entrée de pathogènes comme dans la dermatite atopique. Pour la rosacée, d'autres études doivent être menées pour définir si l'altération de la barrière cutanée est la cause ou le résultat de l'inflammation mais il est essentiel de prendre en charge ce trouble pour améliorer les symptômes liés à la rosacée²⁰.

2.3 Diagnostic de la rosacée

Après avoir détaillé les mécanismes physiopathologiques de la rosacée, voyons quelles sont les méthodes de diagnostic utilisées pour détecter cette dermatose inflammatoire.

2.3.1 Première classification : la classification de 2002

En 2002, la Société Nationale de Rosacée Américaine a établi des critères de diagnostic ainsi qu'une classification de la rosacée en plusieurs sous types. Le but de cette classification était d'avoir un langage commun et faciliter la communication entre les patients, les professionnels de santé, les chercheurs et les instances de santé⁵. Dans cette classification, les symptômes tels que les flushs, l'érythème persistant, les papules et les pustules et les télangiectasies, présents au centre du visage, permettaient de poser le diagnostic de rosacée⁵ car ils étaient considérés comme caractéristiques primaires. D'autres symptômes, ou caractéristiques secondaires, pouvaient survenir avec les précédents ou indépendamment. Il s'agissait d'une sensation de brûlure ou de picotement, de plaques, d'une peau à l'aspect sec, d'un œdème, de troubles

oculaires ou de modifications phymateuses ⁵. Ainsi, la classification proposée comptait 4 sous types (figure 7, images a, b, c et d).



Figure 7 : Les sous types de la rosacée ¹¹

Cette classification a été très utilisée pour le diagnostic, la classification ainsi que pour le traitement des patients atteints de rosacée, par les cliniciens, les chercheurs et dans la littérature scientifique mais l'utilisation accrue de cette classification a mis en avant ses limites ^{22,23,5}.

Tout d'abord lors des diagnostics, les caractéristiques primaires étaient à faible valeur prédictive, c'est-à-dire que la présence d'un ou plusieurs de ces symptômes ne représente qu'une faible probabilité que le patient soit atteint de rosacée. Si nous prenons l'exemple des bouffées vasomotrices, la probabilité pour qu'une personne ayant ce symptôme soit atteinte de rosacée est faible puisque nous pouvons le retrouver dans des cas d'émotions fortes ou de ménopause. Cependant, dans la classification de 2002, la présence de bouffées vasomotrices, ou de papules et de pustules était suffisante pour poser le diagnostic de rosacée. A l'inverse, la présence de modifications phymateuses chez un patient est un critère à haute valeur prédictive puisqu'il le prédit, avec une très forte probabilité. Or, les modifications phymateuses étaient un

critère secondaire dans la classification de 2002, et donc un critère, qui seul, n'était pas suffisant pour poser le diagnostic de rosacée ⁵.

Les lacunes de la classification en 4 sous types étaient liées à la présence des mêmes caractéristiques dans des sous types différents. Un patient atteint de rosacée erythématotélangiectasique présente un érythème centro-facial ainsi que des télangiectasies. Un patient atteint de rosacée papulopustuleuse présente des papules et des pustules ainsi qu'un érythème centro-facial. La présence d'un critère commun dans deux sous catégories de rosacée ne permettait pas d'évaluer la prévalence de chacune des caractéristiques de la rosacée ^{5,22-24}. C'est pourquoi, en 2017, le panel mondial ROSacea Consensus (ROSCO) a proposé un schéma basé sur les symptômes des patients en prenant en compte l'ensemble des paramètres cliniques de la rosacée ⁵.

2.3.2 Mise à jour de la classification : la classification de 2017

En 2017, le ROSCO propose une approche phénotypique de la rosacée c'est-à-dire une approche basée sur les caractéristiques observables d'un individu pouvant être influencées par des facteurs génétiques ou environnementaux ⁵ (tableau 2).

Tableau 2 : Les phénotypes de la rosacée ²¹

Diagnostic*	Majeur**	Mineur
Erythème centrofacial fixe à la topographie caractéristique qui peut s'intensifier périodiquement	Flush	Sensation de brûlure
OU Changements phymateux	Papules et pustules	Sensation de picotement
	Télangiectasie	Œdème
	Manifestations oculaires	Sécheresse
		Manifestations oculaires

**Ces phénotypes permettent à eux seuls de poser le diagnostic de rosacée*

*** Deux ou plus de phénotypes majeurs peuvent poser le diagnostic de rosacée*

Le ROSCO est un groupe d'experts constitués par des dermatologues et des ophtalmologues d'Asie, d'Afrique, d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Amérique du Sud ⁵. Dans cette approche, deux critères permettent, individuellement, de poser le diagnostic de rosacée. L'érythème persistant et les modifications phymateuses (Figure 8) sont des critères diagnostics. Si ces symptômes sont absents, la présence d'au moins deux caractéristiques majeures permet

de poser le diagnostic de rosacée. Enfin, des caractéristiques mineures peuvent accompagner les symptômes diagnostics ou majeurs ⁵. Ces caractéristiques mineures, même s'ils sont multiples, ne peuvent pas poser le diagnostic de rosacée, en l'absence de critères majeurs ou diagnostics ²². Cette approche phénotypique permet de faciliter le diagnostic de la pathologie et d'opter pour une prise en charge centrée sur le patient ²². En se basant sur les phénotypes, les résultats des traitements sont optimisés et la qualité de vie améliorée puisque les symptômes les plus gênants pour les patients seront traités ⁵.



Figure 8 : Différents phénotypes de rosacée (images a) télangiectasies, b) papules et pustules, c) modifications phymateuses : rhynophyma)

2.4 Prise en charge

Depuis 2017, les recommandations au sujet de la rosacée suggèrent d'établir un diagnostic en fonction du phénotype du patient. Chacun des phénotypes est pris en charge par des traitements adaptés ²² (tableau 3).

Tableau 3 : Algorithme de traitement de la rosacée selon les phénotypes{Citation}

Signes et symptômes	Options thérapeutiques
Erythème persistant	Maquillage Alpha-adrénergique (Brimonidine) Lasers
Flush	Thérapie par les copeaux de glace - pulvérisation d'eau fraîche Toxine botulique Beta bloquants Lasers
Télangiectasie	Electrocoagulation Lasers Lumière pulsée intense
Papules et pustules	Oral Tetracyclines Macrolides Metronidazole Isotrétinoïne Topique Acide azélaïque Ivermectine Metronidazole
Rhynophyma	Isotrétinoïne Chirurgie Laser CO ₂
Sensation de brûlure	Antalgiques Antidépresseurs Antiepileptiques
Sensation de sécheresse	Cosmétiques
Prévention	Protection solaire

Ces traitements font l'objet de recommandations thérapeutiques et de consensus d'experts de la rosacée. Parmi les traitements, on retrouve des traitements topiques ou systémiques, des thérapies par la lumière (photothérapie), des soins cosmétiques et des mesures d'hygiène de vie

2.4.1 Voie topique

La thérapie par voie topique implique un temps de latence avant d'observer des résultats, ce qui peut diminuer l'observance du traitement mais ils permettent de réduire les effets indésirables. Ces traitements peuvent être combinés à un traitement par voie orale en fonction du phénotype de rosacée.

2.4.1.1 Traitements alpha adrénergiques

La brimonidine est un agoniste des récepteurs alpha 2 adrénergiques ²⁶⁻²⁸, qui, appliqué en topique, entraîne une vasoconstriction transitoire des vaisseaux superficiels cutanés et une diminution de l'érythème du visage ²². L'efficacité de ce traitement est évaluée dans plusieurs études cliniques ²⁶⁻²⁸, à l'aide d'une échelle de gravité de l'érythème, qui de 0 à 4, exprime une absence d'érythème à un érythème sévère. La brimonidine, appliquée sur la peau, a démontré dans plusieurs études, une amélioration de l'érythème par rapport aux patients appliquant un placebo (formule sans principe actif) ^{22,27,28}. De plus, les effets indésirables sont légers et transitoires, ils se traduisent par une aggravation de l'érythème, des flush, du prurit et une irritation de la peau ^{22,27,28}. L'efficacité du traitement par brimonidine chez les patients atteints de rosacée avec un érythème persistant a un haut niveau de preuve ²⁵.

L'oxymetazoline est un agoniste du récepteur alpha 1A adrénergique ^{22,29}. Plusieurs études cliniques ont démontré son efficacité rapide, trois heures après l'application du produit ^{22,30,31}. Les effets indésirables liés à l'oxymetazoline sont considérés comme léger à modéré et les plus fréquents sont le prurit et l'érythème au site d'application, une aggravation des lésions inflammatoires et des maux de tête ²².

La brimonidine et l'oxymetazoline, deux actifs topiques, réduisent l'érythème dans les trente minutes suivant l'application, le pic d'efficacité est atteint entre trois et six heures et ensuite, l'effet des traitements diminue et l'érythème revient au niveau de base ²².

2.4.1.2 Acide azélaïque

L'acide azélaïque est un acide di carboxylique aux propriétés anti inflammatoires, anti microbiennes et kératorégulatrice ^{32,33}. C'est un traitement topique qui existe sous différentes formes : en gel avec une concentration de 15% d'acide azélaïque, en crème à 20% et en mousse à 15% ²²(tableau 4). De nombreuses études cliniques fournissent des preuves de son efficacité

pour la prise en charge des papules et pustules inflammatoires chez un patient atteint de rosacée 22,34.

Tableau 4 : Spécialités contenant de l'acide azélaïque, indiquées pour la rosacée 35

Nom de la spécialité	Acide azélaïque (%)
Finacea®	15%
Skinoren®	20%

Dans le cas de l'inflammation liée à la rosacée, l'action anti inflammatoire de l'acide azélaïque serait liée à la régulation négative de la kallikréine 5 dans les kératinocytes épidermiques qui à son tour régule négativement la cathélicidine et cela diminue le processus inflammatoire 33. En effet, une expression accrue de cathélicidine chez les patients a été décrite et, dans une étude menée chez l'Homme, une application biquotidienne d'acide azélaïque à 15% a montré une diminution de l'activité de la cathélicidine et de la KLK5 36. De plus, des études *in vitro* ont démontré que l'acide azélaïque inhibe l'enzyme KLK5 ainsi que l'expression du gène de KLK5, l'expression de récepteurs TLR2 et la genèse de cathélicidine et du peptide pro inflammatoire LL-37 36. Une autre action anti inflammatoire serait son action sur les espèces réactives de l'oxygène 33.

Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont la sensation de brulure, l'irritation ou les picotements mais ces derniers sont transitoires et cet ingrédient est bien toléré par les patients 22,37,38.

2.4.1.3 Ivermectine

L'ivermectine, indiquée dans le traitement topique des lésions inflammatoires de la rosacée chez l'adulte 39, appartient à la classe des avermectines, anti inflammatoires via l'inhibition de production de cytokines inflammatoires. Son action traitante dans la rosacée serait liée à son activité anti inflammatoire et à son action contre les acariens Demodex. Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'application cutanée de ce produit sont des sensations de brulure, d'irritation, de prurit et de sécheresse 39.

2.4.1.4 Metronidazole

Le metronidazole, molécule indiquée dans le traitement local de la rosacée, est efficace contre la composante inflammatoire de cette pathologie. Le metronidazole est un agent antiparasitaire

et antibactérien. Les effets indésirables principaux liés à cette molécule sont mineurs, il s'agit de picotements, prurit et sensations de brûlure, sur le lieu d'application ⁴⁰.

2.4.2 Voie orale

Maintenant que nous avons présenté les différentes thérapies par voie topique, voyons les traitements *per os* disponibles. Ces derniers, bien qu'efficaces, induisent davantage d'effets indésirables.

2.4.2.1 Tétracyclines

Les tétracyclines et plus particulièrement la doxycycline, sont utilisées pour traiter les manifestations cutanées et oculaires de la rosacée. Cette famille d'antibiotiques a une activité bactériostatique via l'inhibition de la synthèse protéique et une bonne pénétration tissulaire et cellulaire qui permettent d'agir sur des germes intracellulaires ^{41,42}. La doxycycline augmente la sécrétion sébacée et a une action anti inflammatoire et anti lipasique ⁴². Les effets indésirables liés à la prise de doxycycline par voie orale sont, entre autres, la photosensibilisation ainsi que les troubles gastro intestinaux ⁴².

2.4.2.2 Isotrétinoïne

L'isotrétinoïne appartient à la famille des rétinoïdes et son mécanisme d'action implique l'arrêt de sécrétion sébacée. Nous avons discuté précédemment de l'apparition des symptômes de rosacée sur les zones du visage riche en glandes sébacées. Le rôle des glandes sébacées dans la pathogenèse de la rosacée est mis en avant et soutenu, en partie, par le fait que le traitement par isotrétinoïne sur les lésions inflammatoires vs placebo, a montré son efficacité ²¹. Celle-ci pourrait être expliquée par la modulation des récepteurs TLR2, qui sont impliqués dans les désordres immunitaires de la rosacée ²¹. L'isotrétinoïne semble être le traitement de choix pour le rhynophyma, phénotype qui met en jeu des glandes sébacées plus larges que chez les patients sains ²¹.

2.4.3 Autres thérapies

Les traitements par la lumière pulsée et le laser se sont révélés efficaces pour traiter certains symptômes tels que les télangiectasies ou l'érythème ⁴³. Par exemple, la thérapie par lumière pulsée à une longueur d'onde de 560nm est recommandée pour les télangiectasies, l'érythème et les papules et pustules. Une séance de lumière pulsée, associée à des soins de la peau topique

permet de réduire durablement les rougeurs sur le visage ⁴³. Un autre type de traitement est l'utilisation d'un laser néodyme:yttrium-aluminium-grenat (Nd-YAG) à une longueur d'onde de 1064nm pour la prise en charge des papules, des pustules et la réduction des télangiectasies ⁴³. Cependant, il est difficile de recommander une thérapie plutôt qu'une autre en se basant sur des essais cliniques. Les résultats dépendent des patients, du matériel et de l'expérience des soignants ²¹. Par contre, la lumineothérapie ou les lasers ont montré leur efficacité, sous réserve de réaliser plusieurs séances ²¹.

Maintenant que l'ensemble des options thérapeutiques (médicaments et pratiques dermatologiques) a été abordé, voyons comme les cosmétiques et l'hygiène de vie peuvent améliorer la qualité de la peau des patients touchés par la rosacée.

2.5 Soins cosmétiques

Les patients atteints de rosacée ont une barrière cutanée altérée et leur peau est sensible et facilement irritable ²⁵ aussi, les cosmétiques doivent être adaptés pour limiter une aggravation de la pathologie ⁴³. Il est recommandé d'avoir recours à une hygiène douce et de fréquence modérée sous peine d'être un facteur aggravant de la pathologie comme démontré dans une étude réalisée chez des patients chinois atteints de rosacée ^{25,44}. La routine de soin inclue des produits uniquement hydratants pour ne pas irriter la peau ¹⁰, et d'utiliser une protection solaire avec un facteur de protection solaire (SPF) d'au moins 30 et avec un large spectre de protection contre les UVA, UVB, et la lumière bleue ^{10,25,45}. Les filtres solaires recommandés sont les filtres minéraux comme l'oxyde de zinc ou le dioxyde de titane, qui en plus de ne pas irriter la peau, sont couvrants et permettent de masquer les érythèmes ou autres éruptions cutanées ⁴³. Les soins quotidiens adaptés sont la stratégie de première ligne pour prendre en charge la sensation de sécheresse, de picotement et de peau sèche des patients ^{10,22,24,45}.

2.6 Modifier son alimentation pour améliorer sa rosacée : mythe ou réalité ?

Les patients rapportent que certains aliments épicés ou des boissons chaudes provoquent des poussées de rosacée ⁶. D'après une étude menée par la Société Nationale de Rosacée sur 400 personnes, les facteurs alimentaires peuvent être classés en quatre groupes :

- l'alcool
- la chaleur ; les boissons chaudes comme le thé ou le café par exemple

- la capsaïcine
- le cinnamaldehyde ⁶.

Précédemment, nous avons évoqué le rôle de certains aliments comme déclencheurs ⁴⁶ tels que les boissons chaudes, l'alcool, les aliments épicés, la vanille, la cannelle, la niacine, les viandes marinées ou encore les produits laitiers ont été identifiés comme déclencheurs alimentaires de la rosacée ⁴⁶. La connaissance des facteurs à éviter pourrait être un moyen de limiter les poussées de cette pathologie ⁴⁶.

Les récepteurs TRPV, présents sur la peau, sont sensibles à la capsaïcine qui les active et entraîne une vasodilatation ainsi qu'une hyperalgésie, c'est-à-dire une hypersensibilité. Un autre type de récepteur, les récepteurs TRPA1 situés sur les neurones sensitifs, sont sensibles au cinnamaldehyde et leur activation régule la vasodilatation, expliquant les bouffées de chaleur lors de l'ingestion d'aliment qui contient du cinnamaldehyde ⁶.

De plus, une variation de régime alimentaire peut prédisposer à une mauvaise santé intestinale en générant une altération de la muqueuse intestinale et une inflammation qui conduisent ensuite au syndrome de l'intestin qui fuit ou « leaky gut » qui a été relié à la pathogénèse de la rosacée dans certaines études ⁹. Selon une étude, une majorité de patients ayant adapté son régime alimentaire, a constaté une amélioration des symptômes de rosacée ⁶.

Nous allons passer en revue différents aliments pour lesquels un lien avec la pathogénèse de la rosacée a été observé.

2.6.1 Boissons et aliments chauds

La chaleur, issue d'aliments ou de boissons, provoque une vasodilatation et stimule les canaux TRPV1 qui sont impliqués dans les bouffées vasomotrices, la sensation de picotement et la peau sensible. Ce mécanisme pathologique sous-entend qu'une consommation répétée d'aliments chauds ou de boissons chaudes peut conduire à l'aggravation de la rosacée et que limiter cette consommation peut être bénéfique pour les patients atteints de rosacée ⁴⁶.

2.6.2 L'alcool

La consommation d'alcool est associée, dans certaines études, à une aggravation de la rosacée. Cela peut également être responsable de la progression de la maladie et de la résistance au traitement. En parallèle, l'association entre l'alcool et le développement ou l'aggravation de cette dermatose reste controversée. La consommation d'alcool induit une vasodilatation périphérique, favorisant l'inflammation et le stress oxydatif et modulant le système

immunitaire. La consommation d'alcool est également reliée à des troubles du microbiote intestinal. Le métabolisme de l'alcool conduit à des sous-produits, l'acétaldéhyde et l'acide acétique, capables de libérer l'histamine qui à son tour peut déclencher et aggraver les bouffées vasomotrices et l'œdème transitoire. Comme dans le cas des boissons et aliments chauds, limiter la consommation d'alcool pourrait améliorer les symptômes de rosacée ⁴⁶.

2.6.3 Histamine

L'histamine est responsable d'une vasodilatation et certains récepteurs de l'histamine (H2R et H3R) sont régulés positivement dans la peau des patients atteints de rosacée. Cela contribue à l'hypersensibilité cutanée, à l'œdème et aux bouffées vasomotrices. L'histamine joue un rôle clé dans la régulation du système immunitaire, rôle qui peut contribuer au mécanisme de l'histamine en tant que déclencheur de la rosacée. On trouve de l'histamine dans de nombreux aliments comme les fruits, les noix, le lait de vache ou les aliments fermentés. L'excès d'histamine peut entraîner des séquelles dermatologiques comme la rosacée ou l'urticaire. Bien qu'éviter les aliments riches en histamine puisse limiter les poussées de rosacée, davantage de preuves sont nécessaires pour établir ce lien ⁴⁶.

2.6.4 Capsaïcine

La capsaïcine, un composé organique, est retrouvée dans plusieurs variantes de piments, épicés ou non épicés, et est responsable du goût épicé de ces fruits. Au niveau de la peau, plus précisément au niveau des kératinocytes et des terminaisons nerveuses dermiques, la capsaïcine peut se lier aux récepteurs TRPV1. Cette liaison induit la libération de substance P et de CGRP, agents pouvant entraîner une vasodilatation et une augmentation de l'activité métabolique qui par la suite entraînent une génération de chaleur. Ce mécanisme semble déclencher les signes de la rosacée. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de prouver le véritable impact des aliments épicés dans la pathogénèse de la rosacée ⁴⁶.

2.6.5 Cinnamaldéhyde

Le cinnamaldéhyde, dérivé des plantes de cannelle, donne à la cannelle son odeur et son goût. C'est une molécule capable d'activer les récepteurs TRPA1 ; récepteurs thermosensibles qui entraînent l'aggravation clinique de la rosacée. Ainsi, éviter les aliments contenant du cinnamaldéhyde comme les tomates, les carottes, le chocolat, les pommes, les oranges, les compotes ou les jus de fruits, peut être envisagé pour limiter les poussées de rosacée ⁴⁶.

2.6.6 La vitamine B3

La vitamine B3, niacine, ou acide nicotinique est bien connu comme déclencheur des bouffées vasomotrices de la rosacée. À la suite de l'activation des canaux TRPV1 dans les kératinocytes et les terminaisons nerveuses sensorielles du derme, la vitamine B3 provoque une vasodilatation cutanée. L'activation du récepteur couplé aux protéines G de la niacine, dans les cellules de Langerhans du derme, favorise l'érythème et les sensations de picotement. Il manque des preuves de l'implication de la vitamine B3 dans l'aggravation de la rosacée, cependant, limiter la consommation d'aliments en contenant pourrait prévenir certains symptômes ⁴⁶.

2.6.7 Supplémentation en nutriments

Le zinc

Le zinc, un oligo-élément essentiel, joue un rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN, la division cellulaire et la synthèse protéique. Le zinc est contenu dans la viande, les crustacés, les produits laitiers, les légumineuses ou les œufs ⁴⁶. La peau est riche en zinc notamment dans l'épiderme. Dans ce compartiment, le zinc est essentiel à la différenciation, la prolifération et la survie des kératinocytes ⁴⁶.

Dans un essai randomisé en double aveugle, la supplémentation en zinc (220 mg) deux fois par jour pendant quatre-vingt-dix jours a été évaluée dans le traitement de la rosacée ⁴⁷. Soixante-cinq volontaires ont été sélectionnés au début de l'étude et évalués après trois mois de supplémentation au niveau de la gravité et la qualité de vie liée à la rosacée. Aucune amélioration significative de la gravité de la pathologie ni de la qualité de vie par rapport au groupe traité par placebo n'a été observée ⁴⁷.

Dans une autre étude en double aveugle contrôlée par placebo, des volontaires ont été supplémentés par 100mg de zinc par voie orale, trois par jour, pendant 3 mois ⁴⁸. L'étude a été poursuivie ensuite pendant 6 mois et le groupe traité par le zinc a pris le placebo et inversement ⁴⁸. Le groupe traité par le zinc a montré une diminution significative du score de gravité de la maladie après 3 mois de traitement. Par la suite, lors de la prise du placebo, on observe une augmentation du score, qui reste significativement inférieure au score de départ. Concernant les papules et les pustules, elles ont montré une diminution significative après 1 mois de traitement par le zinc et une absence après 3 mois de traitement. L'érythème a diminué de manière significative à partir de 2 mois de traitement par le zinc, cependant le zinc n'a pas eu d'effet significatif sur les télangiectasies ⁴⁸. La conclusion de cette étude est que le zinc montre une efficacité sur la réduction de certains symptômes de la rosacée et cela même après l'arrêt du

traitement. Ainsi, le zinc peut être une option thérapeutique efficace dans la prise en charge de la rosacée ⁴⁸.

Bien qu'il existe des preuves, à ce jour, nous manquons de données pour déterminer le réel effet bénéfique de la supplémentation en zinc pour le traitement de cette dermatose inflammatoire.

Le sélénium

Le sélénium, un oligo-élément, a suscité l'intérêt pour ses propriétés anti oxydantes. Le sélénium protège également des effets des rayons UVB et de l'apoptose induite par les rayons UV. Les aliments qui contiennent du sélénium sont par exemple le poisson, les viandes, ou les fruits de mer. A ce jour, aucune étude n'a évalué l'efficacité de la supplémentation en sélénium dans la prise en charge de la rosacée ⁴⁶.

Les acides gras oméga-3

Essentiels à l'homéostasie et au bon fonctionnement des membranes cellulaires, les acides gras oméga-3, acides gras polyinsaturés, ont fait l'objet de discussions quant à leurs bienfaits. Parmi eux, l'acide alpha-linolénique et ses substrats, l'acide eicosatétraénoïque et docosahexaénoïque sont connus pour leur impact sur le système immunitaire, notamment pour leur capacité à inhiber l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires. Cependant, aucun consensus existe au sujet de l'apport idéal en oméga-3 ⁴⁶.

Même si il n'y a pas de consensus pour dire que certains aliments améliorent les symptômes de rosacée, certaines études semblent mettre en avant les bienfaits des oméga 3 et du zinc mais les résultats semblent contradictoires ⁶.

Après avoir détaillé les différents éléments de la physiopathologie et de la prise en charge, nous allons nous focaliser sur le rôle du microbiote cutané dans la rosacée.

3 Microbiote cutané et rosacée

La peau représente la première barrière qui nous sépare de l'environnement extérieur ⁴⁹. Elle agit comme barrière physique et chimique et abrite également une communauté microbienne, le microbiote cutané ⁴⁹ qui joue un rôle dans la défense contre les agents pathogènes et dans le développement du système immunitaire ⁴⁹. La composition de la flore microbienne dépend de l'environnement cutané, c'est-à-dire que le pH, les lipides, les sels, l'eau et les peptides

influencent la colonisation microbienne, et qu'en fonction des sites anatomiques celle-ci peut varier⁴⁹. La peau, bien qu'impactée par plusieurs facteurs exogènes et accueillant de nombreux microbes transitoires, présente une composition microbienne plutôt stable dans le temps.⁴⁹ Cependant, dans le cas d'une pathologie, il est possible d'observer un changement de composition microbienne cutanée, autrement appelé dysbiose⁴⁹ comme dans l'acné, la dermatite atopique ou la rosacée⁴⁹.

A ce jour, le lien entre rosacée et microorganismes est encore controversé² mais l'étude du microbiote cutané des patients sains par rapport aux patients rosacés a révélé des différences de colonisation par des microorganismes commensaux tels que *Demodex folliculorum* et *Staphylococcus epidermidis*. De plus, la peau rosacée est colonisée par des bactéries non commensales comme *Bacillus oleronius*¹⁷.

Dans ce chapitre, nous allons aborder la définition et le rôle du microbiote cutané dans l'homéostasie de l'hôte avant de décrire l'impact d'un microbiote cutané altéré dans la rosacée.

3.1 Le microbiote cutané : définitions

Le **microbiote** cutané « est l'ensemble des bactéries, champignons et autres micro-organismes qui vivent durablement à la surface et à l'intérieur d'un organisme vivant ou d'un organe dont l'environnement constitue le microbiome. Les virus qui ne sont pas considérés comme des organismes vivants y sont également présents. Le microbiote est ainsi composé de l'ensemble des espèces présentes et adaptées à cet environnement »⁵⁰.

Le **microbiome** représente « l'environnement dans lequel évoluent ces micro-organismes qui vivent en communauté pour former le microbiote »⁵⁰.

Dès la naissance, la peau est colonisée par des microorganismes commensaux⁵¹, in utero le fœtus est stérile⁵². La peau de l'Homme offre une surface de 1,8 m², recouverte, en fonction des zones cutanées, par des centaines ou des milliers de microorganismes⁵⁰. Les phylum majoritaires du microbiote cutané sain sont Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes et Proteobacteria^{50,51} (Figure 9). « Le phylum désigne une lignée évolutive dont les espèces qui le composent sont issues d'un même ancêtre »⁵³. Plus précisément, les bactéries commensales les plus fréquentes sont *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* et *Corynebacterium jeikeium*⁵².

Ces 4 phylums sont également retrouvés dans la composition bactérienne du tractus gastro-intestinal ainsi que dans la cavité buccale, mais les proportions sont différentes⁵¹. La peau

représente la surface épithéliale la plus diversifiée en termes de composition microbienne vis-à-vis des autres zones du corps humain ⁵¹.

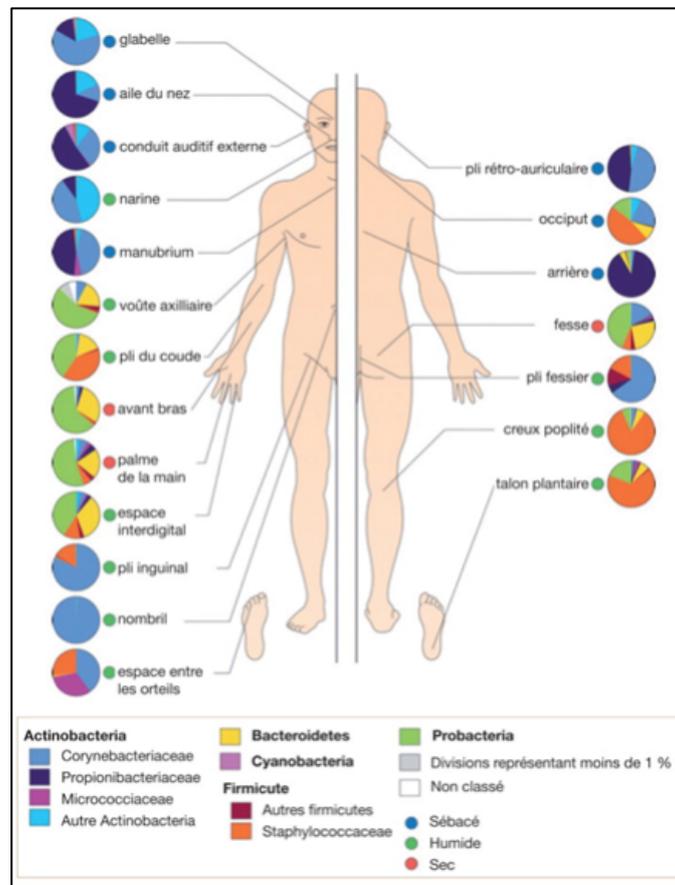


Figure 9 : Diversité des communautés bactériennes de la peau ⁵¹

Les bactéries ne sont pas les seuls habitants de notre peau, des virus, des champignons et des parasites sont également présents ⁵¹. Les espèces de *Malassezia* sont les champignons majoritaires qui colonisent la peau et peuvent représenter jusqu'à 80% de la population fongique sur certaines zones du corps ⁵¹. L'acarien *Demodex*, un parasite des unités pilo-sébacés faisant également partie de la composition microbienne de la peau a également été mis en cause dans la pathogénèse de la rosacée ⁵¹. Parmi les espèces de *Demodex* présentes sur la peau saine, on retrouve *Demodex folliculorum* qui réside dans le follicule pileux, et *Demodex brevis* qui réside dans les glandes sébacées ⁵².

3.2 La peau et ses microbes : une histoire saine et fonctionnelle

3.2.1 Structure et composition de la peau : comment influencent-elles les microbes ?

La peau est l'un des organes majeurs du corps humain. Elle forme une barrière protectrice entre le corps et l'environnement extérieur. C'est une structure vascularisée, innervée et dotée d'un système immunitaire ^{54,55}. Elle est composée de trois couches, l'épiderme, le derme et l'hypoderme ⁴⁹ (Figure 10).

La couche superficielle de la peau est l'épiderme, un épithélium, formé de plusieurs couches de cellules, les kératinocytes, qui sont les cellules majoritaires ⁵⁶. L'épiderme se renouvelle rapidement via les cellules de la couche basale, les kératinocytes migrent de la couche basale vers la couche cornée en trois semaines environ, pour une peau normale ⁵⁴. Au cours de cette migration, les cellules de la peau se multiplient puis acquièrent des propriétés et des caractéristiques dépendantes de la couche de l'épiderme, c'est le phénomène de différenciation. Au niveau de la couche cornée, les kératinocytes perdent leur noyau et se différencient en cornéocytes ⁵⁶. Une organisation en « brique et mortier » est décrite pour ces cellules, des lipides tels que les céramides, le cholestérol et les acides gras, forment le « mortier » et sont retrouvés entre les cornéocytes qui représentent « les briques » ⁵⁵. Ces éléments participent au rôle de barrière de l'épiderme ⁵⁶. La fonction barrière est également assurée grâce aux jonctions serrées. Dans l'épiderme on retrouve des jonctions serrées comme les zonula occludines-1, les claudines ou les occludines. Une perturbation de ces molécules entraîne des anomalies de structure de la barrière cutanée qui peuvent générer des troubles cutanés. Par exemple, chez les patients atteints de dermatite atopique, les niveaux d'expression des zonula occludines-1 et de claudine-1 sont plus faibles ⁵⁵. D'autres modifications des propriétés de la couche cornée peuvent conduire à une dysbiose, qui peut être la cause ou la conséquence d'une altération de la fonction barrière de la peau et du développement de dermatoses inflammatoires chroniques comme la rosacée ⁴⁹.

Sous l'épiderme se trouve le derme, un tissu conjonctif, qui se divise en derme papillaire, le plus superficiel et en derme réticulaire, le plus profond. Dans ce dernier sont retrouvés les fibroblastes ⁵⁴, cellules résidentes du derme ³. En plus des fibroblastes, le derme est composé de fibres de collagènes, d'élastines et de réticulines, et de la substance fondamentale qui assure la cohésion de cette structure. Un des composants de la substance fondamentale est l'acide hyaluronique ⁵⁶. Enfin, la dernière couche est la graisse sous cutanée ⁵⁵ ou hypoderme ⁵⁶. Cette couche profonde permet essentiellement d'amortir les chocs et de se protéger du froid ⁵⁶.

Le derme et l'hypoderme sont deux couches vascularisées et il existe trois réseaux vasculaires, un au niveau du derme, un au niveau de la jonction entre les deux types de derme et un au niveau de l'hypoderme ⁵⁶. Le réseau vasculaire du derme est très riche puisqu'il représente dix pour cent du sang chez l'adulte. L'épiderme n'étant pas vascularisé, il est alimenté par le réseau dermique ⁵⁶.

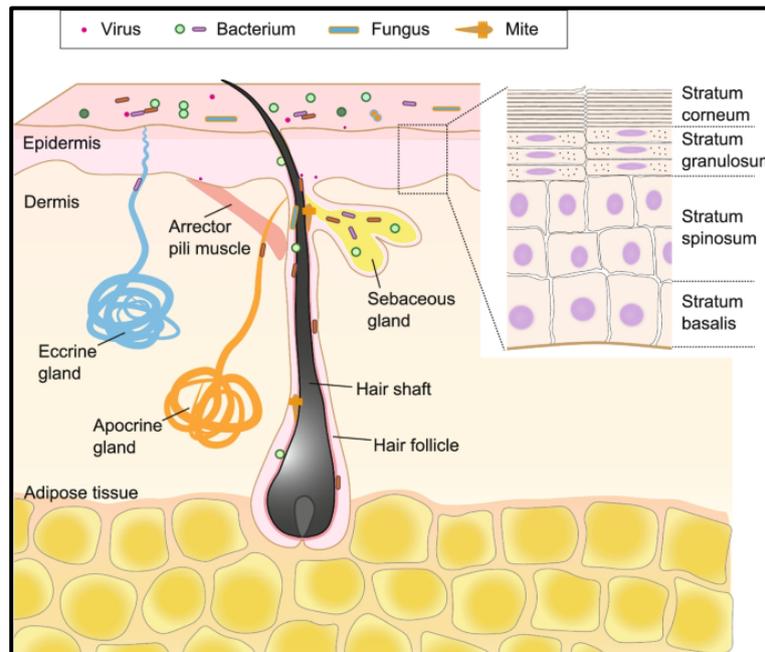


Figure 10 : Structure de la peau et microbiote cutané ⁴⁹

Le derme et l'hypoderme sont composés d'appendices cutanés tels que les glandes sudoripares, les follicules pileux, les tiges pileuses, les glandes sébacées et le muscle arrecteur du poil ⁴⁹. Ces différents appendices cutanés forment l'unité pilo-sébacé ⁴⁹. Le microbiote cutané colonise à la fois la surface de la peau et les phanères, toutes deux étant le terrain d'une interaction entre l'hôte et les microorganismes ⁴⁹.

Les glandes sudoripares se composent des glandes eccrines et des glandes apocrines ⁴⁹. Les glandes eccrines, les plus abondantes, sont retrouvées sur la majorité des surfaces de la peau ⁴⁹. Elles permettent de stabiliser la température du corps via une sécrétion composée essentiellement d'eau et de sel ⁴⁹ qui acidifie la peau ⁵¹. Les glandes apocrines sont retrouvées au niveau des aisselles, de la barbe, des mamelons et de certaines parties des organes génitaux externes. Elles sécrètent un produit visqueux et odorant et les canaux excréteurs s'abouchent au niveau du follicule pileux comme montré sur la figure 10 ⁴⁹. Le rôle des glandes sudoripares est l'évaporation de l'eau permettant la thermorégulation et l'acidification de la peau. Cela entraîne des conditions défavorables à la croissance des bactéries ⁴⁹. De plus, ces glandes sécrètent des acides gras libres et des peptides antimicrobiens à large spectre comme la dermcidine et la

cathélicidine. Ces molécules inhibent la croissance de plusieurs microorganismes et en résulte une modification de la communauté microbienne de la peau ⁴⁹. Autres phanères, les follicules pileux et les tiges capillaires, sont dotées de nombreuses fonctions comme la thermorégulation ou la protection physique vis-à-vis des sollicitations de l'environnement ⁴⁹. Elles facilitent également les interactions avec les microorganismes ⁴⁹. En effet les follicules pileux fournissent un habitat aux microorganismes de la peau. Ce sont des structures humides, bien irriguées et protégées de la lumière des UV, et cela est bénéfique pour la croissance des bactéries. Les conditions de vies dans les follicules pileux favorisent la colonisation des bactéries, des champignons et des virus ⁴⁹.

Les glandes sébacées sécrètent du sébum via les follicules pileux et celui-ci est riche en lipides et on retrouve des triglycérides, des esters de cire, du squalène, des esters de cholestérol et du cholestérol ⁴⁹. Le sébum acidifie la peau et joue un rôle de bouclier antibactérien et hydratant. Le sébum est également une source nutritive pour des microorganismes commensaux comme *Cutibacterium acnes*, qui via les lipases, des enzymes qui dégradent les lipides, se nourrit des acides gras décomposés. Les espèces *Malassezia* et *Corynebacterium* métabolisent les lipides du sébum car ils ne peuvent pas produire leurs propres lipides ⁴⁹.

Sur notre corps, la répartition des glandes sébacées est inégale et cette répartition conditionne la division de la peau en trois zones (Figure 11) : humide (pieds, aisselles), grasse (cou, front, cuir chevelu) et sèche (avant-bras, jambes) ^{50,51}.

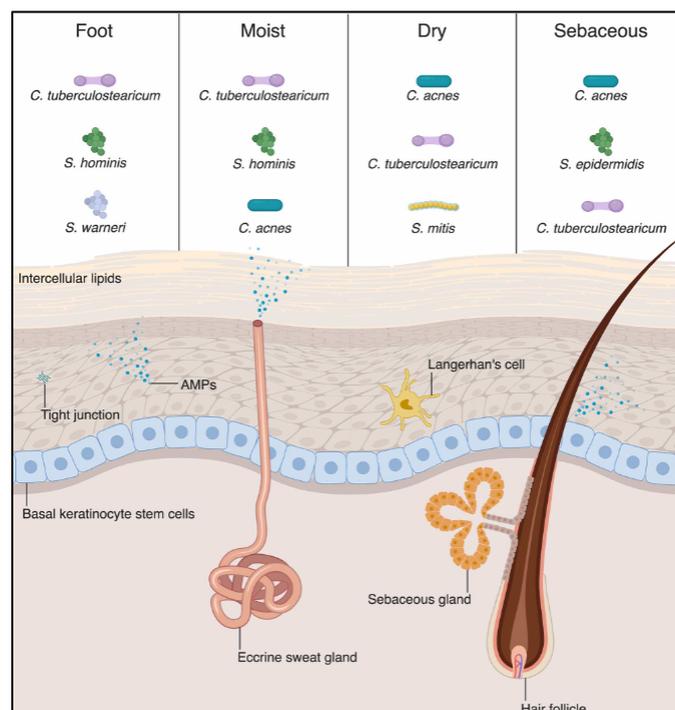


Figure 11 : Microbiote cutané en fonction du type de peau (humide, sèche ou grasse) ⁵⁷

La composition bactérienne de ces zones diffère, par exemple, dans les zones humide de la peau, les staphylocoques, appartenant aux Firmicutes et les corynébactéries, appartenant aux Actinobacterie, sont majoritaires tandis que dans les zones sèches, les quatre phylum, cités ci-dessus, sont présents⁵⁰. Concernant la répartition des champignons et des virus, ils sont moins présents sur la peau que les bactéries. Ci-dessus, nous avons évoqué que les levures du genre *Malassezia* sont les plus fréquentes sur la peau ; on les retrouve majoritairement au niveau des du corps et des bras⁴⁹. Alors qu’au niveau des pieds, une grande diversité fongique est retrouvée avec des levures des genres *Malassezia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodoturola* et *Epicoccum*⁴⁹.

Nous avons décrit les différences de colonisation microbienne au sein d’un même individu et celles-ci s’observent également entre plusieurs individus⁵⁰. Ces différences interindividuelles peuvent être liées aux conditions environnementales comme l’humidité, l’exposition à la lumière, ou encore l’exposition aux détergents conditionnant les espèces bactériennes qui se développent sur notre peau⁵⁰. Voyons à présent, comme le microbiote cutané interfère avec le système immunitaire de l’hôte.

3.2.2 La peau produit des peptides antimicrobiens : comment survivre en milieu hostile ?

La peau est l’organe du corps humain le plus exposé à l’environnement extérieur, et représente la première ligne de défense immunitaire contre les agents pathogènes. Le premier mécanisme de défense de l’épiderme est la production de peptides antimicrobiens. Dans la peau, les principales cellules produisant ces peptides sont les kératinocytes, les sébocytes, les mastocytes et les neutrophiles⁵⁸. Lorsqu’ils sont sécrétés ou libérés par ces cellules, les peptides ont une action de type antibiotique contre les agents pathogènes⁵⁸. Les kératinocytes sont la source principale de peptides antimicrobiens. Les peptides antimicrobiens les plus fréquents dans la peau humaine sont ceux de la famille des cathélicidines et des défensines⁵⁵. Parmi les défensines, sont retrouvés les bêta-défensines hBD-2, avec une action contre les bactéries gram-négatif et hBD-3 avec une action contre les bactéries gram-négatif et positif⁵⁹. Concernant les cathélicidines, le peptide antimicrobien le plus fréquent est le LL-37 avec une action contre les bactéries gram négative et positive⁵⁹. LL-37, est activé à la suite du clivage d’un peptide antimicrobien cathélicidine inactif. Une fois actif, LL-37 joue un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire via la production de cytokines ou la différenciation des cellules du système immunitaire⁵⁵. Il sert également d’alarme pour les kératinocytes et induit leur prolifération et leur migration. Enfin, LL-37 pourrait également avoir un rôle dans la réparation tissulaire via des effets proangiogéniques⁵⁵. L’expression des bêta défensines hBD-

2 et hBD-3 et de la cathélicidine LL-37 est très faible lorsque la peau est dans un état d'équilibre. En cas d'infection, d'inflammation et de blessure, l'expression de ces peptides antimicrobiens est régulée à la hausse et ils s'accumulent dans la peau ⁵⁸.

Les kératinocytes ne sont pas les seules cellules de la peau à libérer des peptides antimicrobiens. Les glandes sébacées et les sébocytes fournissent également une protection antimicrobienne. La cathélicidine et la bêta défensine hBD-2 sont présentes dans les sébocytes et lorsqu'elles sont en présence de bactéries gram + leur niveau d'expression augmente ⁵⁸. A la surface de la peau sont retrouvés de nombreux acides gras libres et les sébocytes produisent le sébum, composé majoritairement de lipides. Ce sébum est hydrolysé par des enzymes comme les lipases, enzymes sécrétées par des bactéries de notre microbiote cutané notamment par *Cutibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermidis*. L'hydrolyse des lipides du sébum, plus précisément des triglycérides, libère des acides gras libres, à la surface de la peau, dont certains ont montré une activité anti bactérienne directe contre la colonisation de pathogènes. D'autres acides gras libres comme l'acide laurique, l'acide palmitique et l'acide oléique sont capables d'induire l'expression de la bêta défensine hBD-2 dans les sébocytes. Ainsi les glandes sébacées, en libérant des agents antimicrobiens à la surface de la peau, jouent un rôle important dans la défense immunitaire cutanée innée ⁵⁸. Les glandes eccrines jouent également un rôle dans le système immunitaire cutané via la libération de peptides antimicrobiens comme la dermcidine qui agit via la liaison à l'enveloppe cellulaire de la bactérie, et entraîne une diminution de la synthèse d'ARN et de protéines ⁵⁸.

Le premier niveau de défense antimicrobienne de la peau est assuré par les peptides antimicrobiens produits de manière constitutive par les cellules de la peau, à l'état d'équilibre. Lors d'une infection, perçue comme un signal de danger, la production des peptides antimicrobiens est stimulée. Il s'agit du deuxième niveau de défense antimicrobienne mis en place quand le premier niveau n'est pas suffisant pour se défendre contre l'infection, qui implique la voie des récepteurs TLR ⁵⁸. L'activation de ces peptides antimicrobiens permet de contrôler la croissance des bactéries sur la peau en cas de lésion offrant une barrière cutanée altérée ⁶⁰. Le mécanisme d'action de ces peptides antimicrobiens, produits par les cellules de notre peau, consiste à former des pores sur la membrane cellulaire des bactéries, conduisant à la mort de la bactérie. Il s'agit d'une action bactéricide ⁵⁸.

Les kératinocytes, produisent et libèrent des peptides antimicrobiens, et expriment à leur surface des récepteurs Toll-like (TLRs). Ce sont des protéines transmembranaires qui reconnaissent certains motifs moléculaires des microorganismes, appelés « pathogen associated molecular patterns (PAMPs) »⁵⁹. Les motifs moléculaires reconnus peuvent être les lipoprotéines, les acides nucléiques ou certains composants de la paroi cellulaire⁵¹. L'activation des récepteurs TLR conduit à la surexpression de ces molécules et donc à une action antibactérienne directe⁵¹. De plus, la fixation des PAMPs sur les récepteurs TLR génère une cascade d'activation qui in fine, conduit à la translocation de gènes codant pour des médiateurs inflammatoires dont des cytokines pro inflammatoires⁵⁹. Par la suite, ces messagers permettent à d'autres cellules de l'immunité, comme les macrophages ou les polynucléaires, d'être recrutées⁵⁹. Les

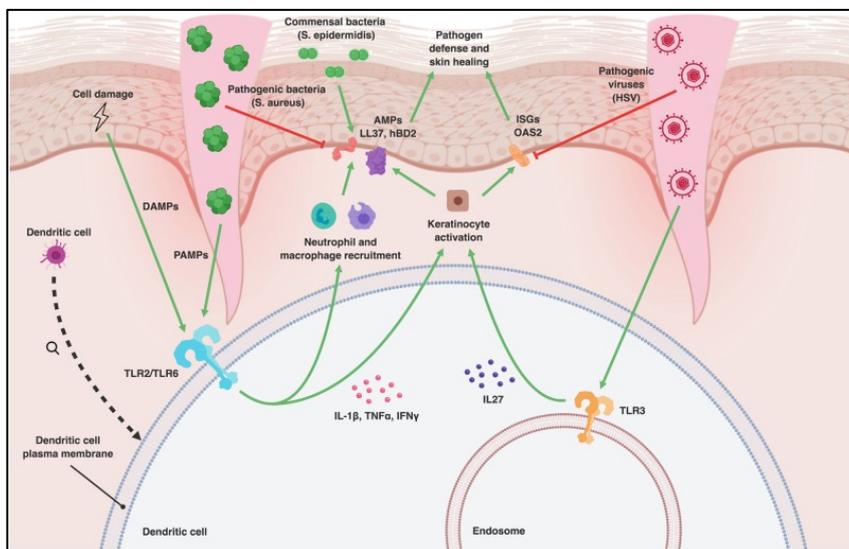


Figure 12 : Défense antimicrobienne dans la peau⁶¹

kératinocytes peuvent également synthétiser des cytokines comme les interleukines 1, 2, 3, 6 et 10 ou encore le facteur de nécrose tumorale (TNF) alpha⁵⁹, contribuant à la tolérance immunitaire de l'hôte et à une symbiose avec les bactéries.

3.2.3 D'un milieu hostile à symbiotique : le principe du commensalisme

Bien que la peau produise des peptides antimicrobiens et autres molécules de défense contre les microbes (comme décrit dans le chapitre précédent), le microbiote cutané colonise la surface cutanée⁶⁰. Un des acteurs du système immunitaire cutané sont les cellules de Langherans. Ces cellules, en induisant la production de lymphocytes T régulateurs, permettent à l'hôte de tolérer les auto-antigènes et les microbes commensaux, lorsque la peau est en état d'équilibre⁵¹. Ainsi, les lymphocytes T régulateurs sont essentiels au développement et au maintien de l'homéostasie immunitaire⁶⁰. Après la naissance, la colonisation de la peau par la bactérie *Staphylococcus epidermidis* permet d'accumuler des lymphocytes T régulateurs spécifiques de cette bactérie et ainsi permettre une tolérance immunitaire de l'hôte lors d'une exposition plus tardive, à cette souche commensale⁶⁰. La tolérance immunitaire ne se met pas en place pour toutes les bactéries auxquelles nous sommes exposés pendant la période néonatale. Le système immunitaire de

l'hôte est capable de faire la différence entre une bactérie commensale comme *Staphylococcus epidermidis* et une bactérie pathogène comme *Staphylococcus aureus*. Cette dernière, via sa toxine α , induit la signalisation de l'interleukine-1, qui limite l'accumulation des lymphocytes T régulateurs spécifiques de cette bactérie pathogène. Ainsi, le système immunitaire empêche la tolérance à une bactérie pathogène cutanée ⁶².

Les microorganismes commensaux sont divisés en microbes résidents et microbes transitoires. Les microbes résidents sont le cœur de l'environnement cutané et permettent de maintenir l'hôte en bonne santé. Ni agressifs, ni pathogènes, ils sont bénéfiques pour l'hôte. Les microorganismes transitoires résident sur la peau pendant une courte période et, en conditions normales, ne sont pas pathogènes ⁵². Les microbes commensaux sont supposés influencer notre santé de trois façons différentes, comme présenté dans la figure 13.

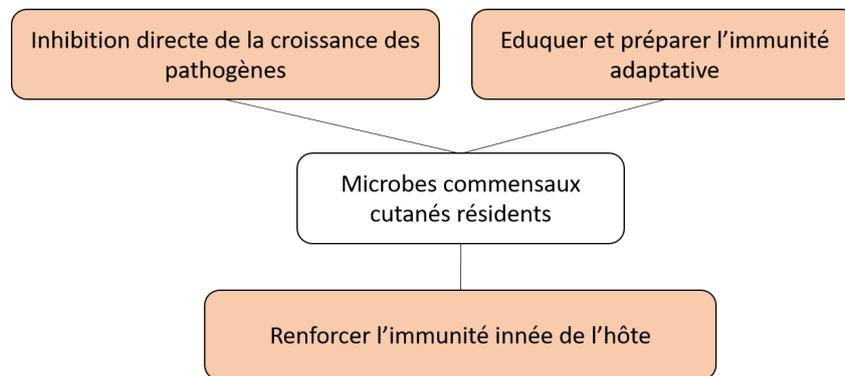


Figure 13 : Rôle des microorganismes commensaux dans la défense immunitaire de l'hôte ⁵¹

Inhibition directe de la croissance des pathogènes

Les microorganismes commensaux sont capables d'inhiber la croissance des microorganismes pathogènes cutanés via la production de molécules antimicrobiennes ⁵¹. Les bactériocines, ces facteurs protéiques antimicrobiens, inhibent la croissance d'espèces bactériennes qui sont apparentées sans impacter les organismes qui les produisent ⁵¹. Par exemple, la bactérie *Staphylococcus epidermidis*, très couramment étudiée, est capable d'inhiber la production de biofilm par *Staphylococcus aureus* ⁵¹, une bactérie pathogène opportuniste ⁵⁰. Ces deux bactéries sont génétiquement proches ⁵¹. La production de biofilm est un phénomène de virulence de la part de la bactérie, qui consiste à s'entourer d'une paroi en sucres la rendant davantage résistante aux traitements antibiotiques ⁶³. La bactérie *Staphylococcus epidermidis*, bien qu'ayant un potentiel pathogène, est capable d'inhiber la formation de ce biofilm en produisant une enzyme, la sérine protéase. En effet, cette enzyme dégrade plusieurs protéines

de la bactérie *Staphylococcus aureus*, impliquées dans la formation de ce biofilm. La sérine protéase de *Staphylococcus epidermidis* dégrade également des protéines humaines essentielles à la colonisation et l'infection des cellules par *Staphylococcus aureus*. Chez des patients ayant la cavité nasale colonisée par *Staphylococcus aureus*, l'insertion de *Staphylococcus epidermidis* producteur de sérine protéase a conduit à l'élimination de cette colonisation ⁵¹.

Une autre bactérie commensale capable d'inhiber la croissance de bactéries pathogènes est *Cutibacterium acnes*. Celle-ci serait en mesure d'inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dit SARM ⁵¹. *Cutibacterium acnes* fermente le glycérol (métabolite naturellement présent dans la peau de l'Homme) en de nombreux acides gras à chaîne courte, dont l'acide propionique, connu pour avoir des effets antimicrobiens ^{51,64}. Ces acides gras à chaîne courte entraînent une diminution du pH intracellulaire de la bactérie responsable de l'inhibition de sa croissance. Une étude a été menée chez des souris ayant été infectés par le SARM au préalable. L'application topique de *Cutibacterium acnes* et de glycérol sur les plaies de ces souris a réduit la charge bactérienne du SARM. Ces résultats suggèrent que la bactérie *Cutibacterium acnes* peut fonctionner comme un probiotique cutané pour l'inhibition du SARM ^{51,64}.

Renforcement de l'immunité innée et préparation de l'immunité adaptative

Les microorganismes cutanés influencent la fonction des cellules de l'hôte par plusieurs mécanismes et de ce fait contribuent à l'immunité cutanée. Une des bactéries commensales majoritaire de notre microbiote, *Staphylococcus epidermidis*, est douée de nombreux mécanismes contribuant à renforcer l'immunité innée de l'hôte.

Staphylococcus epidermidis produit un lipopeptide, qui, en étant reconnu par les récepteurs de type Toll 2 (TLR2) des kératinocytes, stimule davantage la production de peptides antimicrobiens comme les bêta-défensines 2 et 3 ^{51,60}.

Après une lésion tissulaire, des agents pathogènes externes peuvent pénétrer dans la peau et la reconnaissance de certains motifs par les récepteurs TLR active une cascade pro-inflammatoire à l'origine d'une inflammation aiguë. *Staphylococcus epidermidis*, à l'aide de son acide lipoteichoïque, un composant de la paroi cellulaire des bactéries à gram + reconnu par les récepteurs TLR2, est capable de bloquer cette sur activation de signaux pro-inflammatoires et est reconnu comme ayant une activité anti-inflammatoire ^{60,62}.

Les bactéries commensales peuvent également protéger l'hôte d'infection par des bactéries opportunistes. La production d'une sérine protéase par *Staphylococcus epidermidis* pour lutter contre le biofilm de *Staphylococcus aureus*, renforce également l'efficacité antimicrobienne de

la bêta-défensine 2 (hBD2), peptide antimicrobien de l'hôte ⁵¹. De plus, les bactériocines des microbes commensaux peuvent interagir de manière synergique avec les peptides antimicrobiens de l'hôte, tels que la cathélicidine et les bêta-défensines. Cette interaction synergique contre les bactéries pathogènes renforce la défense immunitaire innée ⁶⁰.

3.3 La peau et ses microbes : une situation dysfonctionnelle appelée dysbiose

De plus en plus de preuves mettent en avant le rôle du microbiote cutané dans la fonction immunitaire de l'hôte. Cela suggère qu'un déséquilibre de celui-ci, appelé aussi dysbiose, peut conduire à la maladie ou que la maladie peut engendrer un déséquilibre du microbiote ⁵¹. Le lien est encore difficile à établir et davantage de données sont nécessaires pour définir quel est l'élément déclencheur ⁵¹. Nous pouvons nous poser la question suivante ; les conditions sous-jacentes perturbent-elles l'équilibre microbien ou ce sont les altérations microbiennes qui conduisent à la maladie ?

3.3.1 Environnement cutané modifié

Des microbes commensaux, normalement inoffensifs, peuvent être responsables de pathologies si les conditions sont favorables, par exemple dans un état d'immunosuppression. Il s'agit alors de pathogènes opportunistes et d'infections opportunistes. Pour n'en citer qu'une, la bactérie *Staphylococcus epidermidis*, évoquée ci-dessus comme étant bénéfique pour l'hôte, est responsable d'infections nosocomiales avec les cathéters ⁵¹. Pour rappel, une infection nosocomiale est « une infection contractée au cours d'un séjour dans un établissement de santé (hôpital, clinique...). Elle est aussi appelée infection associée aux soins. Ceci veut dire que « ces infections sont absentes au moment de l'admission du patient dans l'établissement » ⁶⁵.

La bactérie commensale *Cutibacterium acnes* produit des acides gras libres à l'activité anti-inflammatoire (cf 3.2.2), en état d'équilibre. Lorsque la bactérie est cultivée dans des conditions hypoxiques et riche en lipides, conditions mimant un follicule pilosébacé obstrué dans un cas d'acné, *Cutibacterium acnes* produit des acides gras libres ayant un effet pro-inflammatoire. Ces métabolites amplifient l'activation des récepteurs TLR et l'expression des cytokines. Ce mécanisme pourrait être lié à l'inhibition d'une enzyme des kératinocytes, l'histone désacétylase, impliquée dans le contrôle épigénétique. Ces observations sont similaires à celles observées dans la pathogénèse de l'acné, avec une amplification de l'inflammation. Cela met

en avant le fait qu'une modification de l'environnement cutané peut conduire à une perte de la tolérance immunitaire de l'hôte aux commensaux et affecter le métabolisme des microbes ⁶². Les peptides antimicrobiens libérés par l'hôte peuvent également jouer un rôle dans certaines pathologies cutanées. En effet, une expression altérée de ceux-ci dans la peau est en partie en cause dans la pathogénèse de la dermatite atopique et de la rosacée. La peau atteinte de rosacée présente des taux beaucoup plus élevés de cathélicidine sous sa forme active LL-37. Ce peptide a une activité pro inflammatoire et entraîne une croissance anormale des vaisseaux sanguins via différentes voies cellulaires, comme décrit dans le chapitre 2.2.1 ⁵⁸.

3.3.2 Les microbes changent de comportement

Dans le cas de plusieurs pathologies cutanées, comme la dermatite atopique ou l'acné, on parle de dysbiose ⁵¹. Concernant la dermatite atopique, une dermatose inflammatoire chronique qui se manifeste cliniquement par des lésions eczémateuses et un prurit, la bactérie *Staphylococcus aureus* est associée à sa sévérité ⁴⁹. En effet, la diminution de la diversité microbienne liée à cette dermatose, impacte les bactéries commensales comme *Staphylococcus epidermidis*. Malgré son rôle connu de défense contre ce pathogène, sa faible densité n'offre pas une défense suffisante. Ainsi, dans les lésions de dermatite atopique on peut observer une prolifération de *S.aureus* ^{49,60,66}. Chez les patients atteints d'acné, la bactérie commensale *Cutibacterium acnes* est impliquée comme facteur pathogène ⁴⁹.

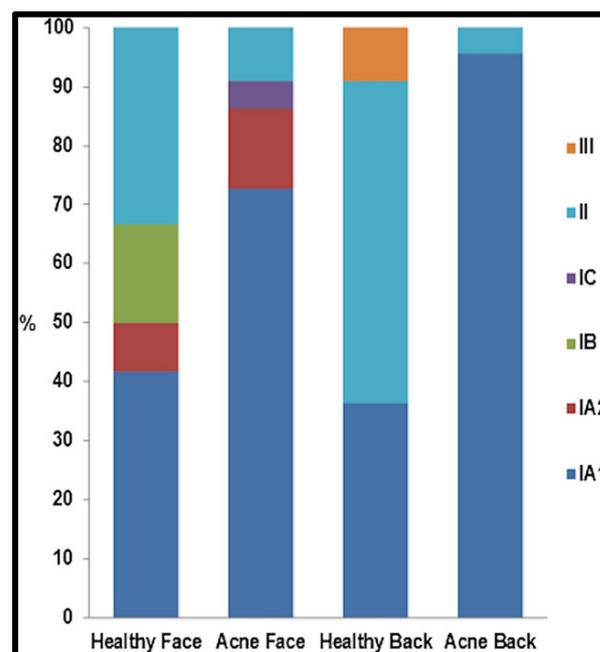


Figure 14 : Diversité des phylotypes de *C. acnes* dans la peau acnéique du visage et du dos par rapport à la peau saine du visage et du dos ⁵⁴

Son implication a connu un changement, car auparavant une hyper prolifération de cette bactérie était mise en cause alors qu'aujourd'hui, on parle d'une perte de diversité des phylotypes de *C. acnes*, (Figure 14) ⁶⁷. En effet, la peau des patients acnéiques présente une différence dans la structure des souches de cette bactérie par rapport à la peau saine mais aucune différence n'a été observée au niveau de l'abondance de *C. acnes* ⁴⁹. La perte de la diversité de ces phylotypes, au profit d'un phylotype pathogène, le IA1, déclenche l'immunité innée conduisant à une inflammation cutanée. Ce phylotype IA1 a été observé avec un profil plus virulent dans la peau acnéique que dans la peau saine ⁶⁷.

Le microbiote cutané a également été étudié chez les patients atteints de rosacée, et le rôle de la dysbiose a été exploré. Dans les pustules de peaux rosacées ou chez les patients atteints de rosacée oculaire, la bactérie *Staphylococcus epidermidis* était prédominante dans les lésions par rapport à la peau sans lésions des patients ⁵⁸. Nous explorons cela en détail dans le chapitre suivant.

3.4 La peau rosacée : un terrain opportun pour certains microbes

Chez les patients rosacés, plusieurs facteurs cutanés sont modifiés en comparaison à la peau saine. Parmi ces facteurs on retrouve la température, la composition en acide gras, les structures vasculaires et le tissu conjonctif ⁶⁸. Le système immunitaire est essentiel pour veiller à l'élimination des microorganismes indésirables et il permet aussi la tolérance de l'hôte aux microorganismes commensaux, dans les conditions physiologiques ⁶⁸. Plusieurs niveaux de défense sont présents au niveau du système immunitaire cutané ; les récepteurs « pattern recognition receptors » entraîne une réponse antimicrobienne de l'hôte dès lors qu'un motif associé aux pathogènes les active ⁶⁸.

3.4.1 Demodex : les acariens nocturnes

Les acariens *Demodex* sont des parasites normalement présents, en faible densité ⁶⁹, sur la peau saine. La colonisation de la peau de l'Homme par ces acariens a lieu durant l'enfance ou au début de l'âge adulte ⁷⁰. Ces acariens n'ont pas de rôle connu dans la peau saine, mais ne sont pas pathogènes ⁶⁹. Parmi ces acariens, on retrouve *Demodex folliculorum*, présent dans le follicule pileux et *Demodex brevis*, dans les glandes sébacées ⁵². Les principales sources de nourriture de ces acariens sont les cellules de la peau et les composants du sébum, c'est pourquoi on les retrouve au niveau du visage notamment, les joues, le front et le menton, zones riches en

glandes sébacées ⁷⁰. Ce sont des microorganismes qui évitent la lumière du soleil, ils se dégagent des glandes sébacées et se déplacent à travers la surface de la peau la nuit ⁷⁰.

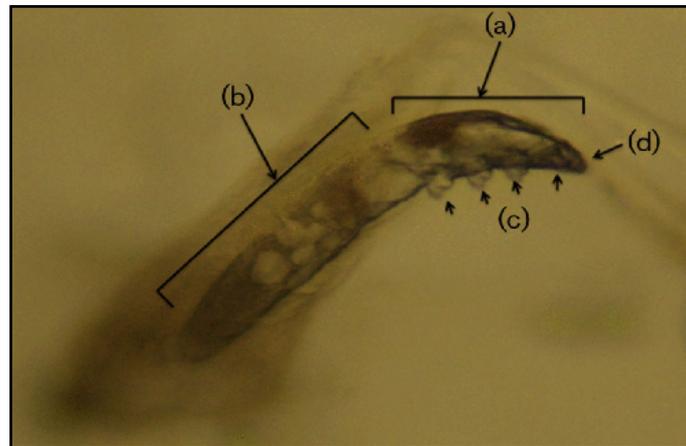


Figure 15 : Acarien *Demodex folliculorum* et les différentes parties de son corps ⁷⁰

Une perte de l'équilibre entre l'hôte et les acariens peut être influencé par des facteurs comme l'immunosuppression, l'hyperplasie sébacée ou des facteurs liés à la vasodilatation et entrainer la prolifération des acariens *Demodex* ¹². Ils se sont révélés pathogènes lorsque leur densité est importante. Chez des patients atteints d'acné vulgaire, de dermatite séborrhéique et de rosacée, la majorité est davantage colonisés par ces acariens par rapport aux patients sains. La densité d'acariens *Demodex* est la plus élevée chez les patients atteints de rosacée ⁵². A ce jour, le rôle de *Demodex* dans la pathogenèse de la rosacée est encore controversé. Cependant de nombreux arguments sont en faveur de leur rôle la physiopathologie.

Les acariens pénètrent dans les kératinocytes, notamment ceux des follicules pilo-sébacés ⁷¹. Leur mécanisme est lié au métabolisme lipidique, notamment le métabolisme du sébum, qui fournit la nourriture pour leur croissance ⁵². Les enzymes qui dégradent le sébum sont les lipases, et celles-ci pourraient également jouer un rôle de digestion des bactéries. Ils se nourrissent également des protéines cellulaires issues de la dégradation par la protéase ⁷¹. L'action des enzymes entraine la dégradation de l'épithélium des follicules pilo-sébacés pouvant conduire à un mécanisme inflammatoire. Les acariens *Demodex* peuvent également bloquer l'ouverture du follicule ⁷¹.

L'étude du microbiote cutané des patients atteints de rosacée a révélé le déséquilibre de ces acariens et leur rôle potentiel dans la pathogenèse. Des études ont évalué plus précisément le rôle de deux espèces de *Demodex* ; *Demodex folliculorum* et *Demodex brevis* ⁵².

Si l'on s'intéresse plus précisément à l'espèce *Demodex folliculorum*, une quantité accrue a été détectée sur la peau des sujets malades par rapport aux sujets sains ^{7,68}. Après quantification, la densité de *Demodex folliculorum* serait 5,7 fois plus importante chez les patients rosacés ⁹.

Le mécanisme pathogène de ces acariens dans le cas de la rosacée serait lié à l'activation des récepteurs TLR2. En effet, ils libèrent de la chitine, un motif moléculaire capable d'activer les récepteurs TLR 2 (les récepteurs à reconnaissance de forme)¹⁷. L'activation des TLR 2 stimulerait la cascade kallikréin-cathélicidine ⁶. En résulte la libération accrue du peptide LL-37, stimulant l'angiogenèse et l'inflammation ¹². Cette cascade a été évoquée précédemment comme étant surexprimée chez les patients atteints de rosacée et à l'origine de l'inflammation. Un autre facteur de virulence de cet acarien serait sa capacité à stimuler l'expression des gènes associés aux cytokines pro inflammatoires telles que TNF- α , IL-8 ou IL-1 β , expliquant la sur activation du système immunitaire inné chez les patients atteints de rosacée. Ces cytokines proinflammatoires activent l'angiogenèse qui par la suite génère des télangiectasies de longue durée sur la peau des patients ⁹. Cette augmentation quantitative a d'abord été décrite sur la peau des patients ayant une rosacée papulo-pustuleuse avant d'être également décrite dans le cas de rosacée érythématotélangiectasique ^{9,68}.

Les acariens *Demodex* sont des microorganismes commensaux de l'Homme, ils sont tolérés par notre système immunitaire. La tolérance immunitaire est en partie assurée par l'accumulation de lymphocytes T régulateurs (cf chapitre 3.2.3). Lorsqu'il y a une perte de l'équilibre entre l'hôte et les acariens, déclenchée par des facteurs liés à la vascularisation, cela peut conduire à un rôle pathogène des espèces de *Demodex*. L'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est augmentée dans la rosacée de type papulopustuleuse et de type érythématotélangiectasique. Ce facteur de croissance a des propriétés immunosuppressives et est capable d'induire l'accumulation de lymphocytes T régulateurs. Ce mécanisme permet d'échapper à la surveillance du système immunitaire et favorise la prolifération des acariens *Demodex*. Le facteur VEGF a également des propriétés pro-angiogéniques ¹². Les différents mécanismes pathogènes de ces acariens sont présentés dans la figure 16.

Certains traitements antiparasitaires ont été évalués chez des patients atteints de rosacée. Le traitement par métronidazole à 0,75%, un traitement de référence pour la rosacée a été comparé à la perméthrine à 5%, un antiparasitaire. Ce dernier a présenté de meilleurs résultats concernant la diminution des taux de *Demodex folliculorum* mais n'a pas conduit à une amélioration des symptômes de la rosacée, contrairement au traitement par metronidazole ¹⁷. La perméthrine à 2.5% en association avec l'huile d'arbre à thé a démontré une efficacité quant à l'éradication des acariens *Demodex* après 12 semaines de traitement ⁵².

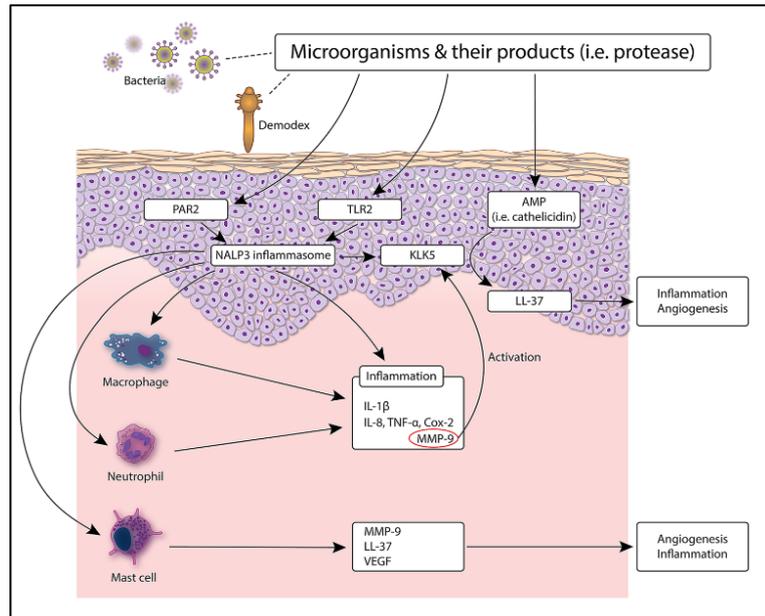


Figure 16 : Produits des microorganismes *Demodex* et *Bacillus oleronius*, et leur rôle dans la pathogenèse de la rosacée

3.4.2 *Bacillus oleronius*

Les acariens *Demodex* abrite une bactérie, *B. oleronius*, dont le rôle dans la pathogenèse de la rosacée est également évoqué^{17,72}. Le genre *Bacillus* est un groupe de bactéries à gram-positives capables de former des endospores⁷³. La bactérie *Bacillus oleronius* est une bactérie gram-négative³, pathogène qui n'appartient pas à la flore commensale⁹. D'après O'Reilly et al., cette bactérie produit des protéines antigéniques qui joueraient un rôle dans la rosacée³ car elle est capable d'activer les récepteurs TLR 2, qui à leur tour activent la cascade cathélicidine avec une accumulation du peptide pro inflammatoire LL-37⁷². En effet, 80% des patients atteints de rosacée ont présenté une réactivité à ces protéines antigéniques produite par *Bacillus oleronius* contre 40% des témoins³. Ce mécanisme ne semble pas être la seule voie par laquelle cette bactérie est pathogène. La mise en culture de cette bactérie, extraite de patients rosacés en présence de neutrophiles extraits de patients sains, a entraîné une augmentation de la chimiotaxie, une libération de MMP-9 élevée et des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires IL-8 et TNF α ^{3,72}. Ces métabolites sont des médiateurs inflammatoires que l'on retrouve principalement dans la rosacée dominée par des papules et des pustules⁷². L'association de cette bactérie à l'acarien *Demodex* peut expliquer l'efficacité des antibiotiques, comme les tétracyclines, dans le traitement de la rosacée⁹. En effet les antibiotiques sont inefficaces contre l'acarien *Demodex*, cependant le traitement par tétracyclines a prouvé une réduction de l'inflammation dans la rosacée³.

3.4.3 Staphylococcus epidermidis : le switch du commensal

Staphylococcus epidermidis est une bactérie commensale à gram positif ⁶⁸. Il s'agit de la bactérie quantitativement plus importante dans le microbiote cutané d'une personne saine. Elle a un rôle protecteur vis-à-vis des infections par d'autres bactéries, notamment *Staphylococcus aureus* ⁶⁸, via la production de peptides anti microbiens ¹⁷, comme décrit dans les chapitres précédents.

La modification de l'environnement cutané peut conduire à ce qu'une bactérie commensale devienne pathogène. Dans le cas de la rosacée, il y a une augmentation du flux sanguin de la peau conduisant à une élévation de température. Les bactéries sont en mesure de se développer et de libérer des toxines différentes en fonction de la température de la peau. Les symptômes de la rosacée peuvent survenir suite à la modification de cet environnement cutané favorisant un comportement différent de la part des bactéries ^{3,74}. Des études ont été menées à propos de la bactérie *Staphylococcus epidermidis*.

Une étude a étudié le comportement de la bactérie à différentes températures (30°C et 37°C) et les caractéristiques de la bactérie entre celle issue de la peau malade et celle issue des témoins. Les bactéries ont été isolées des pustules de la peau rosacée. Les souches de bactérie issues de la peau de patients rosacés sont différentes des souches issues de la peau de témoins. Les staphylocoques des patients rosacés sont β hémolytiques tandis que ceux des témoins sont non hémolytiques. Les résultats de l'étude ont également montré que *Staphylococcus epidermidis* a un comportement différent quand la température est plus élevée (37°C). La bactérie isolée des patients rosacés, à 37°C, produit davantage de protéines par rapport aux souches cultivées à 30°C. Parmi ces protéines, une était fortement exprimée, une lipase, et celle-ci pourrait être une preuve que les souches de *Staphylococcus epidermidis* isolées des patients rosacés sont plus virulentes. Les facteurs de virulence seraient régulés par l'ARN III dit « agr » et ce gène code pour la δ -hémolysine, enzyme responsable de la β hémolyse des bactéries de la peau des malades ^{9,68,74}. Davantage d'études sont nécessaires pour établir le potentiel rôle pathogène de la bactérie *Staphylococcus epidermidis*, cependant cette étude met en avant la différence entre l'environnement microbien de la peau des patients atteints de rosacée et celui des personnes saines, et cela peut conduire à la maladie ⁷⁴.

3.4.4 Cutibacterium Acnes

La bactérie *Cutibacterium acnes*, bactérie commensale de la peau, souvent évoquée dans la physiopathologie de l'acné, a été retrouvée comme étant la bactérie la plus abondante sur la peau des patients atteints de rosacée, dans plusieurs études, notamment chez ceux atteints de rosacée papulopustuleuse et érythématotélangiectasique⁴. L'abondance de cette bactérie au sein du microbiome cutané des patients rosacés varie avec l'âge. En effet *C.acnes* est moins abondante chez les patients à partir de 50 ans⁴. Une étude ayant évalué la densité de *Cutibacterium acnes* dans les follicules pileux corrobore cette observation. Dans les follicules pileux de patients rosacés, ayant en moyenne plus de 50 ans par rapport aux témoins sains ayant en moyenne 39 ans, on observe 2,5 fois moins de bactéries *Cutibacterium acnes*⁷⁵. Cependant, cette bactérie ne semble pas jouer un rôle pathogène dans la rosacée^{4,75}.

3.4.5 Chlamydia pneumophila

La bactérie *Chlamydia pneumoniae* est une bactérie pathogène responsable de pathologies respiratoires telles que l'asthme et la pneumonie. Un seul essai non contrôlé incluant dix patients atteints de rosacée a montré que l'antigène de cette bactérie était détectable dans 40% des échantillons de biopsie cutanée malade et on a retrouvé dans 80% des échantillons de sérum, des anticorps réactifs à cette bactérie⁶⁸.

Nous avons évoqué, individuellement, le rôle potentiel de ces microorganismes dans la pathogénèse de la rosacée. Un modèle en plusieurs étapes est proposé pour expliquer le rôle de ces différentes espèces dans la rosacée⁶⁸ (Figure 17).

Nous avons évoqué précédemment que la défense immunitaire se fait grâce aux récepteurs TLR qui reconnaissent des motifs associés aux pathogènes (PAMP) et déclenchent une réponse immunitaire. Il existe plusieurs types de récepteurs TLR et chez les patients rosacés, l'expression du TLR2 est augmentée ainsi que l'expression de NALP3. En conditions physiologiques, ces récepteurs assurent une surveillance immunitaire continue chez l'hôte et permettent d'éliminer les microorganismes pathogènes tout en permettant aux microorganismes commensaux de se développer⁴. La surexpression des récepteurs TLR2 et NALP3 explique qu'en conditions physiologiques, chez une peau saine, les microorganismes n'activent pas ces récepteurs, alors que chez une peau rosacée, la susceptibilité vis-à-vis des microorganismes, même commensaux, est augmentée due à cette expression accrue des récepteurs du système immunitaire. Leur activation, par des microorganismes commensaux ou non, dans le cas de la

rosacée, par les acariens *Demodex*, conduit à une inflammation ^{4,9} qui peut conduire aux symptômes cliniques de cette pathologie ⁶⁸. Nous avons également décrit les changements physiologiques d'une peau rosacée, liés au statut inflammatoire de cette dermatose ⁴, tels que l'augmentation de la température ou la structure lipidique confèrent un environnement favorable pour le développement de l'acarien *Demodex* et pour le switch commensal-pathogène de *S.epidermidis*, qui, comme décrit ci-dessus, secrètent des facteurs différents dans la peau rosacée ⁶⁸. Ces changements physiologiques sont également à l'origine de la présence des antigènes de *Chlamydia pneumophila* ⁶⁸. Enfin, la bactérie qu'abrite *Demodex*, *Bacillus oleroni*, via ses antigènes, entraîne la prolifération des cellules sanguines mononuclées et stimule la production par les neutrophiles, de peptide antimicrobien, la cathélicidine, ainsi que la production de MMP-9 et de cytokines pro inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-8 ⁴. Les changements physiologiques de la peau ne sont pas les seuls à induire une dysbiose, l'inflammation peut également accompagner les changements de populations microbiennes ⁶⁸. L'augmentation d'expression de la cathélicidine et l'augmentation de l'activité leucocytaire a été décrite dans la rosacée, et celles-ci peuvent éliminer les microorganismes. L'élimination de ces derniers peut entraîner la croissance de pathogènes opportunistes, ce qui pourrait expliquer l'augmentation des taux de *Demodex* dans les lésions de rosacée ⁶⁸.

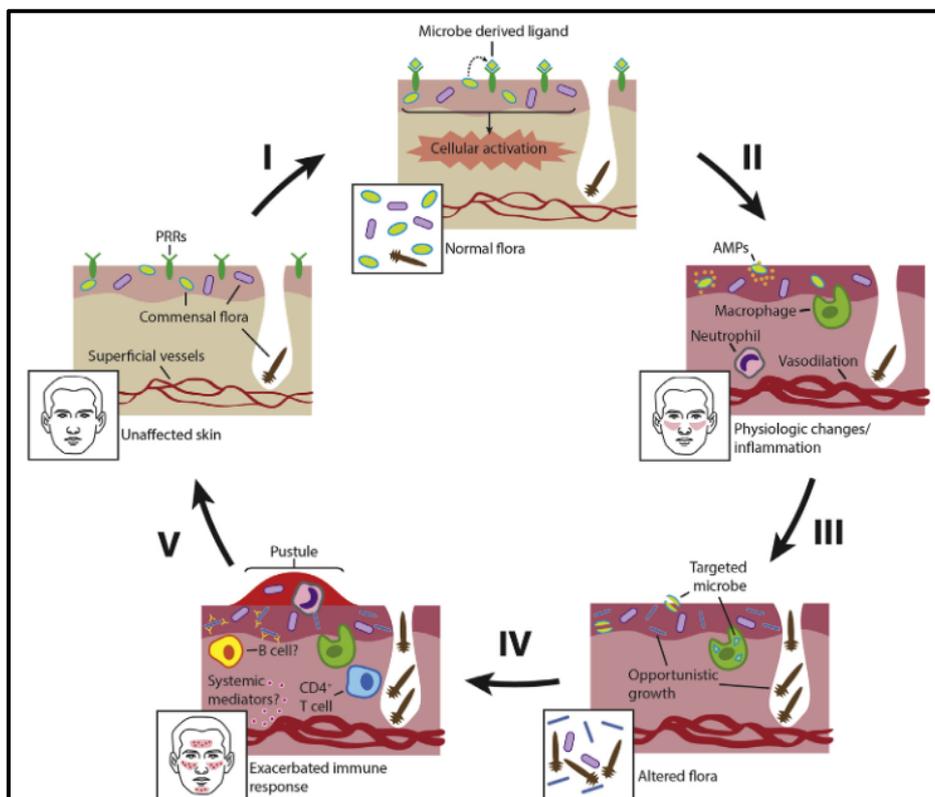


Figure 17 : Étapes impliquant le microbiote cutané dans pathogénèse de la rosacée ⁶⁸

Toutes ces modifications liées aux microorganismes peuvent déclencher ou amplifier certaines réponses du système immunitaire inné, qui par la suite déclenchent une inflammation ou se manifestent par des lésions cutanées de type papules et pustules ⁶⁸. Au sujet de la réponse immunitaire adaptative, celle-ci reste indéfinie dans la pathogénèse de la rosacée ⁶⁸. Nous pouvons conclure que l'altération du microbiome cutané peut expliquer l'inflammation et le développement de lésions inflammatoires sur la peau des patients atteints de rosacée ⁹. A présent, voyons quel est le rôle du microbiote intestinal.

4 Microbiote intestinal : le régulateur majeur de l'axe intestin-peau

Le lien entre la santé de l'homme et l'intestin est reconnue depuis de nombreuses années ⁷⁶. L'intestin grêle appartient au tube digestif, lui-même appartenant au système digestif (Figure 18). Ce dernier compte également la cavité buccale, le pharynx et les glandes annexes ⁷⁷. Le long du tube digestif, la structure histologique est identique ^{77,78}. Le rôle principal du système digestif est la dégradation puis l'absorption des aliments qui a majoritairement lieu dans l'intestin grêle ⁷⁷, grâce à ses nombreux replis ou microvillosités ⁵⁸. Cet organe mesure entre cinq et sept mètres de longueur et se divise en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon ^{77,78}.

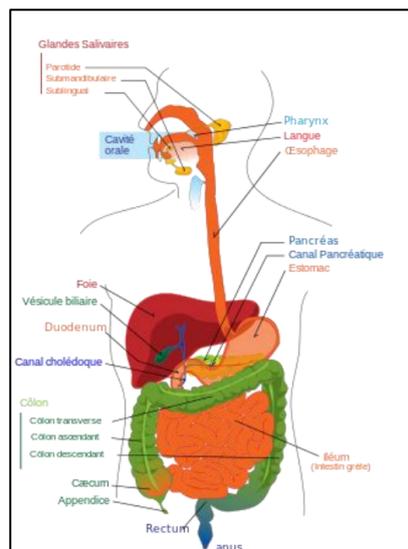


Figure 18 : Le système digestif de l'Homme ⁷⁸

L'intestin, et plus spécifiquement le microbiote intestinal a démontré être essentiel à la santé de l'hôte, en participant aux fonctions immunitaires et métaboliques de l'intestin, que nous détaillerons ci-après. Au-delà de l'intestin, le microbiote intestinal est capable d'interagir avec d'autres organes du corps humain, et notamment avec la peau. Bien que les mécanismes ne soient pas totalement élucidés, le microbiote intestinal semble être le régulateur principal de la connexion entre l'intestin et la peau. Le microbiote intestinal a été classé comme « organe vital » du fait de sa connexion avec d'autres organes humains, bien que les mécanismes ne soient pas complètement élucidés. Son rôle essentiel dans la santé de l'hôte souligne le rôle de la dysbiose (le déséquilibre du microbiote) dans le cas de pathologies intestinales ou cutanées, par le biais d'une communication entre les deux organes. La rosacée a été associée à de nombreuses comorbidités intestinales, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), que nous allons détailler dans les chapitres suivants, et la guérison de celles-ci ont amélioré les symptômes cutanés des patients. La rosacée et les MII sont des pathologies inflammatoires avec de nombreuses similitudes qui corroborent l'existence de ce lien entre l'intestin et la peau ^{76,79}.

Nous définirons ce qu'est le microbiote intestinal, quelles sont ses relations avec l'hôte et comment il contribue à la régulation de l'axe intestin-peau avant de détailler le rôle du microbiote intestinal et des comorbidités intestinales dans le cas de la rosacée.

4.1 Définitions

L'ensemble des microorganismes qui résident et transitent dans le tube digestif définit le microbiote intestinal ⁵³. Dès la naissance, notre intestin est colonisé par un microbiote. Ce dernier est dépendant, en partie, du mode d'accouchement. En effet, lors d'un accouchement par voie basse, l'enfant hérite du microbiote buccal, cutané, vaginal et fécal de la mère tandis que par césarienne, l'enfant hérite du microbiote environnemental de la sage-femme, de l'obstétricien et de la salle d'opération ⁵³. La composition du microbiote intestinal est également dépendante de l'âge, celle-ci diffère que l'on soit une personne adolescente ou une personne âgée ⁵³. En plus du mode d'accouchement et de l'âge, le microbiote intestinal est influencé par la malnutrition, la prise d'antibiotiques, de probiotiques ainsi que par les facteurs environnementaux, le lieu géographique ou l'origine ethnique. Heureusement, il est capable de revenir à son état initial suite à une infection ou à la prise d'antibiotiques, après un à deux mois ⁵³.

Parmi les microorganismes qui le compose, on retrouve principalement des bactéries (10^{14}), des virus, des levures et des parasites ⁵³. Concernant les bactéries, trois phyla majoritaires sont retrouvés dans le microbiote intestinal ; « le phylum désigne une lignée évolutive dont les espèces qui le composent sont issues d'un même ancêtre » ⁵³. Les phyla majoritaires sont les Firmicutes, les Bacteroidetes et les Bifidobactéries ⁵³. Le phylum Firmicutes est composé des bacilles et des clostridies, deux classes de bactéries gram-positives. Les bactéries principales de la classe des clostridies sont *Clostridium* cluster IV et *Clostridium* cluster XIVa. Le phylum Bacteroidetes représente des bactéries gram-négatives parmi lesquelles on retrouve les *Bacteroides*, un des genres les plus présents dans l'intestin ⁷⁹.

Le long du tractus gastro-intestinal la colonisation microbienne est variable et la diversité augmente de l'estomac vers le côlon, comme présenté sur la figure 21 ^{79,80}. Ces différences sont principalement liées à un environnement différent le long du tractus gastro-intestinal. Le temps de transit court et la forte concentration biliaire de l'intestin grêle, ou le temps de transit plus lent dans le colon, peuvent conditionner la colonisation bactérienne ⁸¹.

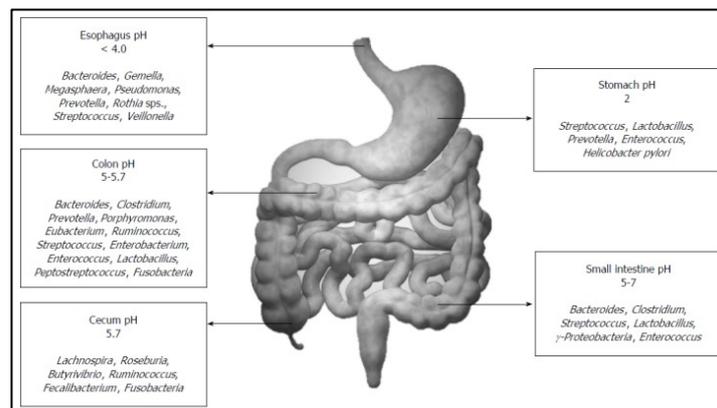


Figure 19 : Distribution du microbiote le long du tractus gastro-intestinal

En plus des différences observées le long du tractus gastro-intestinal, on observe une différence entre les microbes colonisant les surfaces muqueuses, qui sont plus proches de l'épithélium intestinal et qui ont plus d'impact sur le système immunitaire et les microbes à l'intérieur de la lumière qui jouent un rôle dans les interactions métaboliques et énergétiques ⁷⁹. Nous retiendrons que ces microorganismes jouent un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques chez l'Homme, comme la digestion des aliments, le développement du système immunitaire, le développement de la barrière épithéliale intestinale et la protection contre les agents pathogènes ^{76,79}.

4.2 L'intestin et ses microbes : une histoire saine et fonctionnelle

Le microbiote intestinal confère de nombreuses fonctions à l'hôte comme citées précédemment. Du rôle métabolique à immunitaire en passant par un rôle de structure, nous verrons comment l'équilibre du microbiote intestinal est essentiel à la santé de l'hôte.

4.2.1 Structure et fonction de la barrière intestinale : comment les microbes les influencent-elles ?

La barrière intestinale se décompose en trois couches (figure 22) : la couche de mucus, la monocouche de cellules épithéliales et la lamina propria composée de cellules immunitaires.

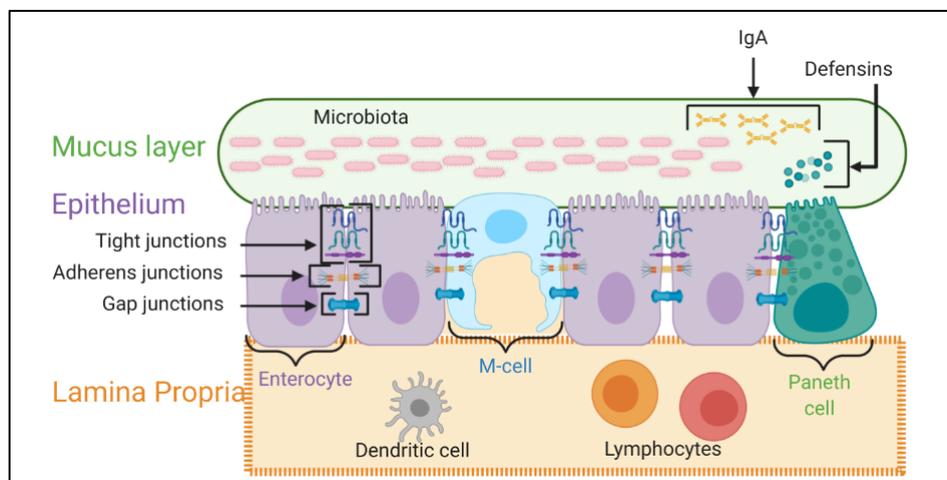


Figure 20 : Les différentes couches de la barrière intestinale ⁸²

La couche de mucus

Le mucus qui recouvre la surface intestinale, est composé de microorganismes formant le microbiote et de mucines ⁵³. Les mucines sont des protéines glycosylées, produites par un type cellulaire intestinal : les cellules caliciformes ⁸². La couche de mucus, située au-dessus de la monocouche de cellules épithéliales, la protège des dommages que peuvent causer les microorganismes ainsi que les aliments. Les microorganismes situés sur la couche de mucus et plus spécifiquement les bactéries, stimulent la sécrétion des immunoglobulines A (IgA) par les lymphocytes B, qui ont un rôle de défense vis-à-vis de la prolifération de bactéries pathogènes, au même titre que les bactéries commensales ⁸². En effet les bactéries commensales font « concurrence » aux bactéries pathogènes et limitent leur colonisation. De plus, les bactéries intestinales fermentent les nutriments issus du processus de digestion des aliments,

mécanisme décrit ci-après, et les produits de cette fermentation tels que les acides gras à chaîne courte (AGCC), et plus particulièrement le butyrate, sont capables de réguler les jonctions serrées et donc de réduire la perméabilité intestinale ⁸².

L'épithélium

Sous la couche de mucus, il y a l'épithélium intestinal, composé d'une monocouche de cellules. Les entérocytes représentent 90% des cellules de l'épithélium intestinal. On retrouve également les cellules M et cellules de Paneth ⁸². Les différentes cellules sont reliées entre elles par un complexe de jonctions serrées ^{53,82}. Il y a trois types de jonctions, les jonctions serrées, les jonctions adhérentes et enfin les jonctions lacunaires ⁸². Les jonctions serrées sont le résultat de plusieurs protéines d'adhérence qui interagissent entre elles. Au niveau des jonctions serrées, on retrouve les occludine et claudine, des protéines transmembranaires formant un réseau fibrillaire, et liant les protéines entre elles, on parle de protéines adhésives ^{53,82}. On retrouve également les *zonula occludens* (ZO1, ZO2 et ZO3), des protéines intracellulaires liées au cytosquelette, appelées aussi protéines proximales ^{53,82}. Au niveau des jonctions adhérentes, les protéines adhésives sont les cadhérines, principalement la E-cadhérine et les caténines sont les protéines proximales, c'est-à-dire qu'elles lient les jonctions à l'environnement intracellulaire et au cytosquelette ⁸². A ce jour, de nombreuses preuves soutiennent le rôle du microbiote intestinal pour maintenir la structure et la fonction du tractus gastro-intestinal ⁸⁰. L'étude de la barrière intestinale chez des souris sans germe, en comparaison aux souris ayant un microbiote intestinal a permis de démontrer son rôle dans le développement d'une barrière intestinale fonctionnelle. En effet, les souris sans germes ont des villosités avec un réseau capillaire significativement diminué car les germes intestinaux induisent le facteur de transcription angiogénine-3 qui est responsable du développement de cette vascularisation. Or, cette vascularisation est impliquée dans la digestion et l'absorption des nutriments, phénomènes qui se sont révélés diminués chez les souris sans germe ⁸⁰. Chez ces dernières, une surface intestinale inférieure a également été observée ainsi que des villosités minces, un cycle cellulaire plus long et un péristaltisme altéré ⁸⁰.

Les jonctions serrées sont finement régulées, et en conditions physiologiques elles permettent aux cellules intestinales d'être imperméables, condition essentielle à un bon état de santé ⁵³. En cas de dommages de la barrière intestinale, on observe un phénomène d'hyperperméabilité intestinale et plusieurs études démontrent un lien entre ce phénomène et certaines pathologies, que nous détaillerons ci-après. D'autres recherches sont nécessaires pour mieux comprendre

ces phénomènes mais ces observations tendent à considérer la barrière intestinale comme une cible thérapeutique ⁸².

La lamina propria

La lamina propria (figure 20) est composée de cellules de l'immunité innée et adaptative car on retrouve des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes T et des lymphocytes B ⁸³.

Après avoir détaillé la structure de la barrière intestinale, voyons comment les microorganismes influencent la fonction de défense de celle-ci. Le microbiote intestinal intervient dans le métabolisme de l'hôte en permettant la dégradation des macronutriments c'est-à-dire le catabolisme des glucides, des protéines, des graisses, la production de vitamines, et d'acides aminés et la dégradation des toxines ⁸⁴.

Métabolisme glucidique

Le microbiote intestinal se nourrit principalement de glucides issus de l'alimentation. La fermentation de ces glucides et oligosaccharides conduit à la production d'acides gras à chaîne courte comme le butyrate, le propionate et l'acétate. Ces derniers sont des sources d'énergie pour l'hôte et peuvent également jouer un rôle protecteur. Le butyrate par exemple, limite l'accumulation de sous-produits métaboliques toxiques comme le D-lactate ⁸⁰. Ces AGCC sont également dotés de propriétés anti inflammatoires et l'un d'eux, le butyrate, participe à la régulation des jonctions serrées essentielles en induisant l'expression de protéines comme la claudine-1 ou la zonula occludens 1, protéines essentielles à la structure des jonctions serrées et donc à l'imperméabilité de la barrière intestinale. Ce métabolisme glucidique, principalement médié par les bactéries du genre *Bacteroides*, est lié à l'action d'enzymes comme les glycosyl transférases, les glycoside hydrolases et les polysaccharide lyases ⁸⁰. La dysbiose, en perturbant ou en réduisant l'équilibre des bactéries productrices d'AGCC, impacte l'intégrité de la barrière intestinale et en étant perméable, celle-ci peut laisser passer le LPS qui induit des cascades pro inflammatoires au niveau des cellules inflammatoires ⁸⁵.

Métabolisme lipidique

Le microbiote intestinal a également un impact positif sur le métabolisme des lipides. Il est en mesure de supprimer l'inhibition de l'activité d'une enzyme, la lipoprotéine lipase, dans les adipocytes ⁸⁰.

Métabolisme protéique

Les protéines sont également métabolisées via des protéinases et des peptidases microbiennes en collaboration avec les enzymes humaines. Ce métabolisme conduit à la production de molécules de signalisation et de peptides antimicrobiens, les bactériocines. Par exemple, le métabolisme de la L-histidine par l'histamine decarboxylase bactérienne conduit à la production d'histamine ⁸⁰. Les bactériocines et l'histamine participent à la défense de l'hôte, via l'activation du système immunitaire inné, en cas d'agression par un agent pathogène. Les mécanismes immunitaires sont détaillés dans les chapitres suivants.

Métabolisme des vitamines

Le microbiote intestinal est également impliqué dans la synthèse des vitamines, notamment la vitamine K et plusieurs composés de la vitamine B, ainsi que dans la dégradation de certains polyphénols issus de l'alimentation ⁸⁰. Ces derniers, inactifs, sont transformés en composés actifs à la suite de la biotransformation par le microbiote intestinal. Les composés actifs sont absorbés par la circulation systémique, plus précisément par la veine porte. Par l'intermédiaire de la circulation sanguine, ces métabolites rejoignent différents tissus et organes et offrent une action antimicrobienne et métabolique ⁸⁰.

Métabolisme thérapeutique

De plus en plus de preuves démontrent un rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme des médicaments et des xénobiotiques ⁸⁰. Un xénobiotique est « une molécule d'origine étrangère à un organisme, présente exceptionnellement dans l'organisme et qui n'est ni un substrat, ni un produit habituel des réactions métaboliques » ⁸⁶. Ce rôle métabolique pourrait, à l'avenir, avoir un impact sur la prise en charge de plusieurs maladies ⁸⁰. Par exemple, à la suite de la prise d'un médicament anticancéreux, l'irinotécan, la β -glucuronidase, une enzyme microbienne, est capable de transformer (déconjugaison) la molécule médicament. Cette déconjugaison pourrait être en lien avec les effets toxiques de l'irinotécan qui sont la diarrhée, l'inflammation et l'anorexie ⁸⁰.

Nous venons de voir que les microorganismes jouent un rôle crucial pour maintenir une barrière intestinale efficace et que leur rôle métabolique participe à la fois à la structure de la barrière et à la protection vis-à-vis des mécanismes pathogènes. Pendant que les microorganismes participent aux fonctions physiologiques de l'hôte, l'hôte fournit un habitat et de la nourriture à ces microbes. Cette relation saine et fonctionnelle est également caractérisée par une tolérance

immunitaire. En effet, le tractus gastro-intestinal de l'hôte est habité par 100 billions de bactéries et représente un lieu d'interactions entre le système immunitaire de l'hôte et les microbes et l'hôte est en mesure de différencier les microorganismes commensaux des microorganismes pathogènes ⁸⁷. A présent, voyons comment le microbiote intestinal commensal participe à l'immunité innée et adaptative de l'hôte.

4.2.2 Système immunitaire et microbiote intestinal : amis ou ennemis ?

Le système immunitaire est capable de deux types de réponses ; innée et adaptative. La réponse immunitaire innée est le premier niveau de défense, non spécifique, qui fait intervenir différents types cellulaires, les macrophages, les cellules dendritiques, les granulocytes et les cellules tueuses naturelles, qui détruisent l'agent pathogène et libèrent des cytokines et des chimiokines ⁸⁸. Ces molécules sont capables d'attirer d'autres cellules immunitaires et des lymphocytes B qui produisent des anticorps spécifiques contre l'agent pathogène et des lymphocytes T qui sont de trois types : lymphocytes T auxiliaires, cytotoxiques et régulateurs. Ces éléments font partis de la réponse immunitaire adaptative ⁸⁸. Le système immunitaire de l'intestin est assuré par un premier niveau de défense, une barrière physique, composé par une couche de mucus (peptides antimicrobiens, IgA, microorganismes commensaux) et les cellules épithéliales et leurs jonctions serrées, que nous avons décrit ci-dessus. Le rôle de cette barrière physique est de limiter l'adhésion et la pénétration des microorganismes pathogènes au niveau des cellules épithéliales de l'intestin et l'entrée en contact avec les cellules du système immunitaire. Le microbiote intestinal, via ses fonctions métaboliques, est capable de libérer différentes molécules de signalisation comme présentées sur la figure 21, dont des peptides antimicrobiens, des AGCC, dotés de fonctions anti inflammatoires et régulatrices des jonctions serrées ou le PSA, synthétisé par *Bacteroides fragilis* ^{85,89}. Les IgA sont des anticorps capables de se lier aux agents pathogènes et de les neutraliser, inhibant ainsi l'adhésion des pathogènes à la muqueuse intestinale et la pénétration de ces pathogènes à travers les cellules épithéliales ⁸⁹. Ensuite, le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), qui fournit les lymphocytes B et T, appartenant au tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) est un élément essentiel à la réponse immunitaire. Dans le GALT, on retrouve également des cellules dendritiques et des plaques de Peyer (épithélium associé aux follicules que l'on retrouve dans tout l'épithélium intestinal) qui sont essentielles à la surveillance des bactéries intestinales et donc à la prévention des infections ⁸⁹. Les cellules dendritiques, qui sont des cellules présentatrices d'antigènes, permettent de lier l'immunité innée à l'immunité adaptative. Ces cellules présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4+ naïfs, qui selon l'antigène présenté et les cytokines sécrétées, se différencient en sous

types de lymphocytes T auxiliaires (Th), responsables de différentes réponses immunitaires adaptative. Notons que les cellules dendritiques des plaques de Peyer évoluent avec le microbiote intestinal, ce qui leur permet de distinguer le microbiote commensal des agents pathogènes. En effet, après activation par des microorganismes commensaux, ces cellules sont en mesure de sécréter de l'IL-10, une interleukine anti inflammatoire essentielle à l'équilibre du système immunitaire via l'équilibre des lymphocytes T ⁸⁹. Le microbiote intestinal influence l'immunité adaptative en induisant la production d'IgA par les lymphocytes B et en maintenant un équilibre entre les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes T auxiliaires (Th1, Th2, Th17) responsable de l'homéostasie de l'hôte. Illustrons cela par un exemple, les récepteurs TLR5, reconnaissent la flagelline associée au flagelle de certaines bactéries commensales, la reconnaissance active plusieurs cascades dont NF- κ B, signal de l'immunité adaptative, conduisant à la différenciation des lymphocytes B producteurs d'anticorps (IgA), qui, comme décrit ci-dessus, sont capable de défendre l'hôte et de contribuer à la tolérance immunitaire ^{81,90}.

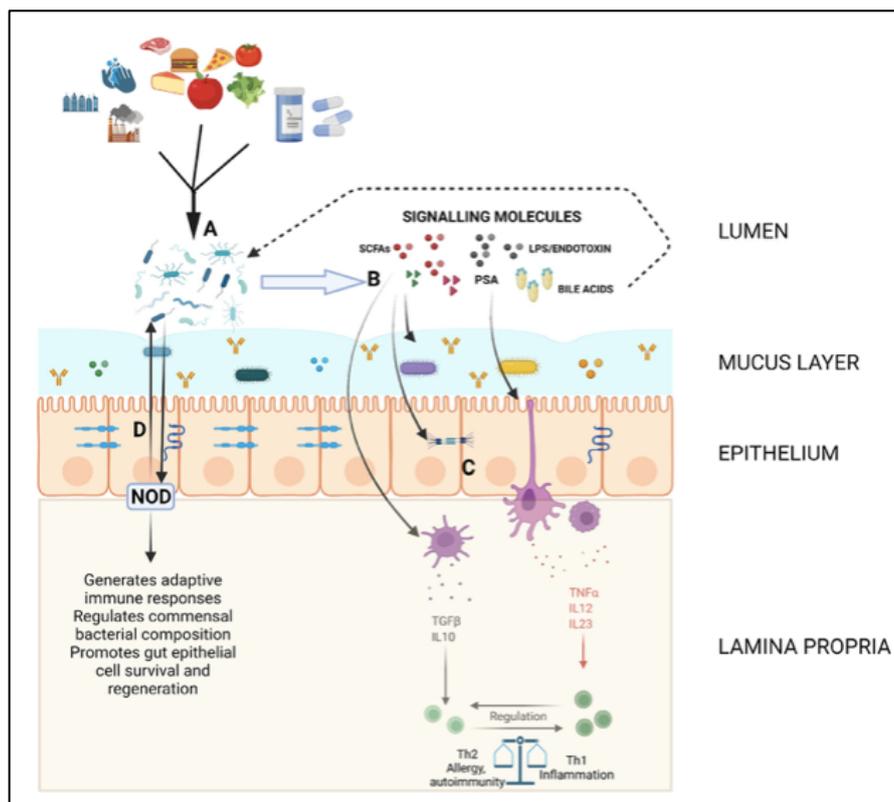


Figure 21 : Microbiote et homéostasie immunitaire intestinale ⁸⁵

Enfin, un des protagonistes de la tolérance immunitaire sont les récepteurs à reconnaissance de forme (PPR) dont font partie les récepteurs TLR. Ces derniers reconnaissent les motifs (PAMP) associés aux microorganismes, par exemple TLR1/TLR2 reconnaissent le LPS et déclenche la

libération de cytokines anti inflammatoires. Les récepteurs NOD, récepteurs intracellulaires appartenant au groupe des PPR, et en particulier NOD 1 et NOD 2 interviennent dans le phénomène de tolérance immunitaire intestinale, comme décrit dans la figure 21. En résumé, ces récepteurs reconnaissent des antigènes qui, une fois reconnus, sont capables de discriminer les bactéries commensales des bactéries pathogènes. En plus de la stimulation de réponses immunitaires protectrices, le microbiote intestinal assure une protection contre les bactéries pathogènes en s'attachant directement sur les cellules épithéliales intestinales, empêchant la colonisation par des bactéries pathogènes comme *Helicobacter pylori* ou *Clostridium difficile*, les bactéries commensales faisant concurrence aux bactéries pathogènes^{90,91}. Le rôle du microbiote intestinal dans les réponses immunitaires intestinales souligne l'importance d'un équilibre entre les différents microorganismes qui le compose. Le phénomène de dysbiose impacte cet équilibre et si les bactéries que nous venons de décrire, essentielles au développement d'un système immunitaire tolérant et d'une barrière intestinale efficace, ne sont plus aussi abondantes, alors cela peut engendrer des pathologies. La dysbiose étant impliqué dans la perméabilité intestinale, certains métabolites ou microorganismes peuvent atteindre la circulation sanguine et être distribués dans d'autres organes comme la peau.

4.3 Un intestin sain est synonyme d'une peau en bonne santé : l'axe intestin-peau sur le devant de la scène

La première fois que l'axe intestin-peau a été évoqué dans la littérature scientifique fut en 1930, par deux médecins, Stokes et Pillsbury⁹². Le rôle du microbiote dans le développement du système immunitaire, et plus précisément l'influence du microbiote intestinal sur des organes distants comme la peau sont des domaines de recherche en pleine expansion⁷. En effet, différentes pathologies de peaux ont présenté des comorbidités intestinales et plusieurs études ont montré l'existence d'un lien bidirectionnel entre une dysbiose intestinale et des troubles de l'homéostasie cutanée, notamment dans les maladies inflammatoires de la peau, comme la rosacée⁷.

Dans ce chapitre, nous verrons que la peau et l'intestin se ressemblent, et que le microbiote intestinal joue un rôle clé dans la communication entre ces deux organes.

4.3.1 Peau et intestin : deux organes qui se ressemblent

La peau et ses annexes représentent une surface cutanée de 25m², une des plus grandes surfaces d'interaction avec les microorganismes. La peau joue le rôle de barrière vis-à-vis de l'environnement extérieur. En parallèle, le tractus gastro-intestinal, avec une surface de 30m², représente une des plus grandes interfaces entre l'hôte et son environnement. A titre d'information, d'après une estimation, 60 tonnes de nourriture traversent notre intestin au cours de notre vie ⁷. Détaillons à présent les points communs entre ces deux organes.

La structure

La barrière cutanée et la barrière intestinale présentent de nombreuses similitudes. On retrouve des cellules épithéliales en contact avec l'environnement extérieur au niveau de la surface interne de l'intestin et de la surface externe de la peau ⁷. Ces cellules, que ce soit au niveau de la peau ou de l'intestin, présentent un taux de renouvellement élevé, mécanisme essentiel à la protection vis-à-vis de l'adhésion et de l'infection par les pathogènes. Une différence notable concerne le nombre de couches cellulaires, la peau étant composée de plusieurs couches cellulaires alors que la structure de la barrière intestinale est variable et peut compter une ou plusieurs couches de cellules en fonction du niveau où nous nous situons dans le tractus gastro-intestinal. Les cellules épithéliales assurent la première ligne de défense et empêchent l'entrée de microorganismes ⁷. Au niveau de la peau, la kératine forme une barrière physique aux microbes et rend la peau résistante aux acides et bases faibles, aux enzymes bactériennes et aux toxines. De manière identique, la muqueuse intestinale a une couche de glycoprotéines où résident les bactéries commensales et forment une barrière physique, le mucus ⁷.

La peau fournit également une barrière chimique :

- Le pH de la peau entre 5,4 et 5,9 crée un environnement défavorable à la croissance des agents pathogènes.
- Le sébum forme un joint pour les follicules pileux et sa composition offre des molécules antimicrobiennes et des lipides essentiels à la nutrition des microbes bénéfiques.

Au niveau de l'intestin, la barrière chimique offre des peptides antimicrobiens et des IgA dont la synthèse résulte de l'action du microbiote intestinal ⁷.

Le microbiote

La peau et l'intestin sont deux organes immergés dans le microbiote avec 10¹² microbes sur la peau et 10¹⁴ microbes dans l'intestin. Le microbiote est essentiel au développement d'un système immunitaire efficace et à la protection de l'hôte vis-à-vis des pathogènes. Nous

retiendrons que l'intestin et la peau abritent de nombreuses espèces microbiennes (bactéries, virus, levures) (Figure 22), capables de maintenir une symbiose avec l'hôte. La figure 22 témoigne d'une modification de la composition bactérienne intestinale entre un état sain et un état pathologique. En effet, la perte de l'équilibre du microbiote peut entraîner une perturbation de la fonction barrière, qui, en étant perméable, peut être impliquée dans certaines pathologies. Le retour à l'homéostasie cutanée après un dysfonctionnement à travers le microbiote intestinal, agit par le biais d'une action sur l'immunité innée et adaptative ⁷.

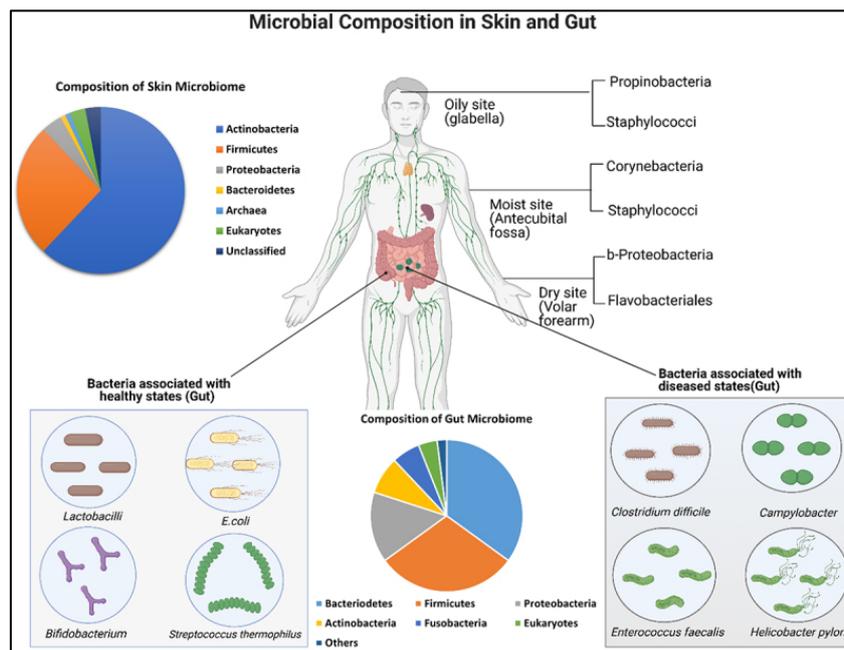


Figure 22 : Composition microbienne de la peau et de l'intestin⁹¹

Tolérance et défense immunitaire

Grace à plusieurs mécanismes que nous avons détaillés dans les chapitres précédents, le microbiote intestinal et le microbiote cutané sont essentiels à la tolérance immunitaire de l'hôte. Étant deux organes très colonisés par les microorganismes, il est essentiel que l'hôte soit en mesure de vivre de façon saine avec ses microbes. Le phénomène de tolérance immunitaire est principalement médié par les récepteurs TLR et les cellules présentatrices d'antigènes, capables de différencier les microorganismes commensaux et pathogènes et la capacité du microbiote (cutané et intestinal) à promouvoir le développement des lymphocytes T régulateurs. En cas d'agressions externes, la peau et l'intestin mettent en place une réponse immunitaire innée, non spécifique, et une réponse immunitaire adaptative en cas de besoin.

Enfin, l'intestin et la peau sont deux organes innervés et vascularisés ⁹⁰.

Après avoir discuté des points communs entre la peau et l'intestin et avoir mis en avant le rôle essentiel du microbiote dans l'homéostasie de l'hôte, voyons comment ces deux organes communiquent, notamment dans le cas de pathologies inflammatoires cutanées.

4.3.2 Le microbiote intestinal : acteur principal de l'axe intestin-peau

Dans une étude menée par Gueniche A et al, des volontaires caucasiens sains supplémentés en *Lactobacillus paracasei*, ont présenté une amélioration de la santé de la peau. Après 2 mois, la sensibilité cutanée a diminué et la perte insensible en eau, facteur témoignant de l'état de la barrière cutanée et de sa capacité à retenir l'eau, a également diminué. Le mécanisme par lequel la bactérie *Lactobacillus paracasei* améliore la qualité de la peau semble lié à l'augmentation des taux de TGF- β , une cytokine jouant un rôle dans l'intégrité de la barrière cutanée ^{90,93,94}.

Dans une autre étude, la supplémentation en *Lactobacillus helveticus* a montré une augmentation des taux de proflaggrine, protéine précurseur de la filaggrine, jouant un rôle dans la différenciation des kératinocytes. La filaggrine, issue du clivage protéolytique de son précurseur, participe également à la structure et à l'hydratation cutanée via la libération de NMF. Ces observations suggèrent que la bactérie *Lactobacillus helveticus* a des propriétés hydratantes ⁹⁰.

Bien que nous ayons présenté que deux études, nombreuses sont celles qui concluent au rôle du microbiote intestinal dans la santé, rôle qui s'étend au-delà de l'intestin, puisqu'ici il s'agit de l'amélioration de la qualité de la peau ⁹⁰. La dysbiose est, quant à elle, souvent associée à des maladies et nombreuses sont les dermatoses inflammatoires dans lesquelles nous observons une dysbiose intestinale ⁹⁵.

Avant d'aborder le mécanisme de communication de l'intestin vers la peau, revenons sur les microorganismes commensaux et leurs missions dans les fonctions physiologiques de l'hôte en bonne santé. Rappelons-nous que les microorganismes intestinaux jouent un rôle métabolique conduisant à des nutriments essentiels comme la vitamine K, la vitamine B12, ou les AGCC comme le butyrate et le propionate ⁷. Cette fonction métabolique est assurée par les microbes commensaux grâce à leurs enzymes. Ces métabolites assurent une barrière intestinale imperméable, fondamentale pour limiter le passage des microorganismes dans la circulation systémique et prévenir une réaction inflammatoire ⁷. Des recherches ont démontré que les acides gras à chaîne courte protègent du développement de troubles inflammatoires comme la colite. En plus d'un rôle métabolique, le microbiote intestinal participe au développement du système immunitaire de l'hôte et à la tolérance par l'hôte des microorganismes commensaux.

Comme décrit précédemment, l'équilibre entre les lymphocytes Th17 et les lymphocytes T régulateurs est fortement influencé par le microbiote intestinal et les lymphocytes T régulateurs, immunosuppresseurs, sont essentiels pour la tolérance de l'hôte ⁹⁰. Enfin le microbiote intestinal intervient également dans la structure de la barrière intestinale, donc en cas de dysbiose, celle-ci est altérée et on observe également une couche de mucus réduite et une sécrétion d'IgA diminuée. La barrière intestinale étant perméable, celle-ci laisse les molécules inflammatoires atteindre la circulation systémique et rejoindre la peau ⁷. La dysbiose peut conduire à la production de lymphocytes T effecteurs plutôt que régulateurs et les lymphocytes Th17 et leurs cytokines semblent liés à plusieurs pathologie inflammatoires cutanées ⁹⁰. Sachant que les bactéries sont essentielles au métabolisme des aliments, lors d'une dysbiose, on retrouve des métabolites synthétisés par des bactéries pathogènes. Par exemple, le phénol libre et le p-crésol, deux molécules issues du métabolisme par des bactéries pathogènes comme *Clostridium difficile* sont des marqueurs de la dysbiose intestinale. Ces métabolites peuvent accéder à la circulation sanguine, rejoindre la peau et être responsable d'une barrière cutanée et d'un processus de différenciation altérés. Des taux élevés de p-crésol dans le sang ont été associé à chute de l'hydratation cutanée. La perméabilité intestinale, reliée à la dysbiose, active les lymphocytes T effecteurs au détriment des lymphocytes T régulateurs, et la perturbation de cet équilibre conduit à une réponse inflammatoire. La libération de cytokines pro-inflammatoires par les Lt effecteurs entretient le phénomène de perméabilité intestinale et contribue à un cercle vicieux inflammatoire et à un état d'inflammation chronique ⁹⁰. D'autres travaux ont révélé le rôle de la dysbiose dans des pathologies inflammatoires. Par exemple, l'excès d'hygiène ou l'utilisation d'antibiotiques, perturbent le microbiote intestinal commensal et cela pourrait expliquer l'augmentation des cas de dermatite atopique ou du syndrome du côlon irritable dans les pays développés ⁶⁸. En effet, il a été constaté que les troubles intestinaux sont souvent accompagnés de troubles cutanés et que le microbiote intestinal semble intervenir dans plusieurs troubles inflammatoires ⁹⁰.

Bien que le mécanisme de communication de l'intestin vers la peau reste flou, ces éléments soutiennent l'existence d'un lien entre ces deux organes, représenté dans la figure 23 ⁶⁸.

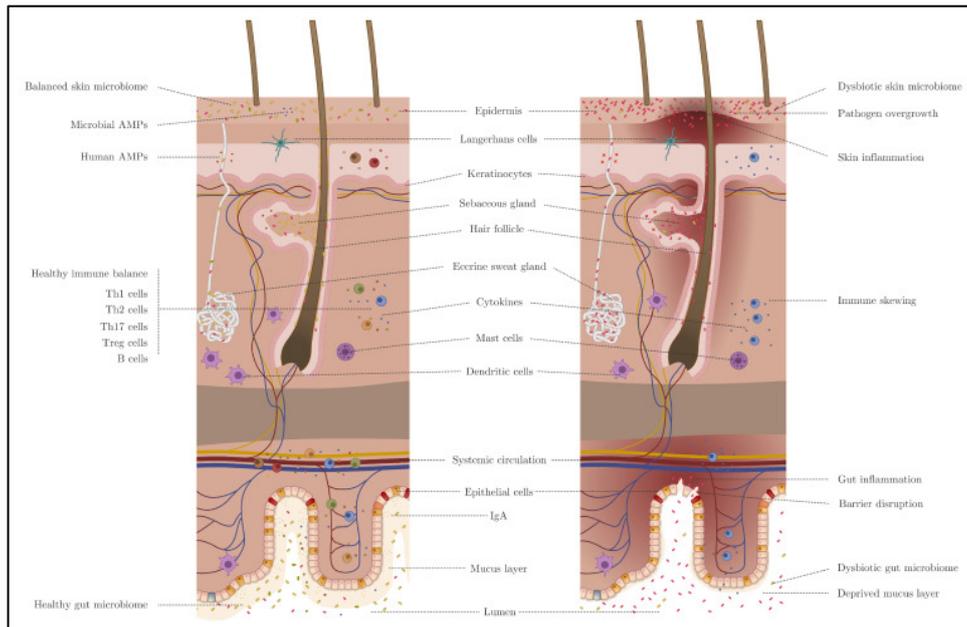


Figure 23 : Communication de l'intestin vers la peau dans un état sain (à gauche) et dans un état de dysbiose (à droite) ⁷

Les récentes recherches ont révélé que les troubles intestinaux sont souvent associés à des symptômes cutanés et que la dysbiose du microbiote intestinal est fréquemment observée dans les pathologies inflammatoires de l'intestin, pathologies plus prévalentes chez les patients atteints de dermatose inflammatoire comme la rosacée.

4.4 La rosacée : maladie cutanée ou systémique ? état actuel des connaissances sur les comorbidités gastrointestinales

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique et bien que les mécanismes pathophysiologiques ne soient pas complètement établis, nous savons que cette dermatose est associée à de nombreuses comorbidités ⁹⁶. Les patients rosacés seraient plus à risque de développer des troubles gastro-intestinaux ⁷, notamment des maladies inflammatoires de l'intestin. Des preuves ont mis en évidence un lien entre rosacée et infection à *Helicobacter pylori* et rosacée et prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO). Des maladies intestinales comme la maladie cœliaque ou le syndrome du côlon irritable ont également été associées à cette dermatose ⁹⁶. Davantage de preuves ont révélé le développement de la rosacée comme une conséquence des maladies inflammatoires de l'intestin (MII). En effet, un patient atteint de MII s'expose à 66% de risque de développer une rosacée. Nous observons des similitudes concernant la pathogenèse de la rosacée et des MII, ce sont des maladies inflammatoires chroniques avec un défaut du système immunitaire ⁹⁷. Le microbiote intestinal

et le microbiote sanguin de ces patients ont également fait l'objet de recherches, basées sur la métagénomique, révélatrices de différences par rapport aux témoins sains. L'ensemble des observations corroborent l'existence d'une communication entre l'intestin et la peau dans le cas de la rosacée.

Ici, nous détaillerons les connaissances actuelles au sujet de la dysbiose intestinale et des comorbidités intestinales de ces patients, et comment ces désordres conduisent à une communication intestin-peau.

4.4.1 Dysbiose intestinale : le début d'un long chemin vers la peau

Plusieurs études ont analysé le microbiote intestinal des patients rosacés et selon les études, les conclusions sont variables. Le tableau 5 résume les différences observées au sein du microbiote intestinal de ces patients, par rapport au microbiote de témoins sains. Les résultats présentés dans le tableau 5 sont issus de deux études cas-témoins (Nam et al ⁹⁸, Chen et al ⁹⁹) menées en Asie, avec une majorité de femmes, entre 40 et 50 ans, atteintes de rosacée. Chen et al ont observé une diminution de la densité des microorganismes mais pas de perte de la diversité ⁹⁹. Les genres *Megasphaerae* et *Acidaminococcus* n'ont pas présenté les mêmes résultats dans les deux études, la colonisation par ces genres est diminuée dans l'étude menée par Chen et al alors qu'elle est augmentée dans celle menée par Nam et al ¹⁰⁰.

Tableau 5 : Microbiote intestinal dans la rosacée ¹⁰⁰

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides
			Prevotellaceae	<i>Prevotella</i> CF23
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
	Betaproteobacteria	Burkholderiales	Sutterellaceae	<i>Sutterella</i>
Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Pasteurellales	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>
		Enterobacterales	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i> <i>Desulfovibrio</i>
Chlamydiae	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	
	Chlamydiae	Chlamydiales	Rhabdochlamydiaceae	Rhabdochlamydia
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
		Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	<i>Slackia</i>
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae	Sarcina <i>Clostridium</i>
			Ruminococcaceae	Ruminococcus
			Lachnospiraceae	<i>Roseburia</i>
			Peptococcaceae	<i>Peptococcaceae (genre inconnu)</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i> Lactobacillales (genre inconnu)
	Negativicutes	Selenomonadales	Veillonellaceae	<i>Megasphaera</i>
			Acidaminococcaceae	<i>Acidaminococcus</i>
	Erysipelotrichia	Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae	<i>Coprobacillus</i>
Euryarchaeota	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	<i>Methanobrevibacter</i>

Légende : **Genre** : taux augmentés dans la rosacée ; *Genre* : taux diminués dans la rosacée

Nous avons abordé le rôle métabolique du microbiote intestinal et les différents genres bactériens qui interviennent dans différentes réactions métaboliques. Dans le tableau 5, on observe une diminution du genre *Roseburia*, une bactérie intestinale commensale intervenant dans la synthèse d'acides gras libres, notamment le butyrate. Ce métabolite a des propriétés anti inflammatoires et participe à l'homéostasie immunitaire de l'hôte, ainsi des taux diminués du genre *Roseburia* perturbent l'homéostasie intestinale et peuvent lier la rosacée et les troubles gastrointestinaux.

A présent, nous allons discuter plus en détail des différentes hypothèses au sujet la dysbiose intestinale dans le cas de la rosacée. D'après plusieurs observations, cette pathologie pourrait être reliée à une perturbation du métabolisme du soufre, du transport de la cobalamine (vitamine B12) et du transport des glucides, mécanismes essentiels à l'homéostasie intestinale et faisant intervenir des enzymes bactériennes ^{18,100}.

Métabolisme du soufre

Des taux plus élevés de sulfure d'hydrogène (H₂S) dans la circulation sanguine sont observés dans plusieurs études menées chez des patients rosacés. Cela se répercute sur l'équilibre thiol/disulfure de thiol et l'excès de disulfure de thiol dans le sang diminue les capacités de protection vis-à-vis du stress oxydatif chez ces patients. Le rôle d'H₂S dans la pathogénèse de la rosacée nécessite d'être approfondi ⁹⁹.

Transport de la vitamine B12

L'état de dysbiose impacte également les taux de cobalamine (un métabolite essentiel pour le processus de synthèse de l'homocystéine et des folates), qui sont très élevés chez les patients rosacés. Chez ces patients, on a pu observer que l'activité des gènes liés au transport de la vitamine B12 est fortement augmentée et qu'une consommation de vitamine B12 ou de vitamine B6 est liée à une aggravation des symptômes de cette pathologie ⁹⁹.

Transport des sucres

Les changements au niveau des genres bactériens présentés dans le tableau 5 sont corrélés à une activité de l'enzyme glycosyltransférase bactérienne plus soutenue dans les cas de rosacée. Cette enzyme assure le transfert de sucres simples pour former des structures plus complexes comme les polysaccharides ou les oligosaccharides. Ces sucres sont essentiels à l'adhésion et à la colonisation bactérienne, aux rôles pathogènes de ces bactéries et à leur survie. Chen et al concluent qu'en cas d'activité de glycosylation intestinale perturbée, la barrière épithéliale est

altérée et conduit au développement d'une colite ulcéreuse. Or, d'après une étude de cohorte dans la population, la fréquence des colites ulcéreuse est supérieure chez les patients atteints de rosacée^{99,101}.

Après avoir décrit les différents troubles métaboliques observés dans la rosacée, discutons de l'impact de la dysbiose. La dysbiose intestinale est responsable, entre autres, d'une augmentation de la perméabilité intestinale, désordre connu sous le nom de « l'intestin qui fuit ». Par ce biais-là, des bactéries ou des métabolites bactériens atteignent la circulation systémique et sont diffusés dans d'autres organes tels que la peau. L'avènement de ce concept d'axe intestin-peau a conduit à mener de nouvelles recherches au niveau du sang des patients atteints de pathologies inflammatoires. En effet, l'approche métagénomique a permis d'étudier plus en détails les microbiotes cutané, intestinal et sanguin des patients atteints de dermatose inflammatoire. Par exemple, cette approche faisant appel à la génétique, a montré que la bactérie *Helicobacter pylori* était présente dans le sang et dans la muqueuse gastrique des patients souffrant d'ulcère. Or, cette observation n'a pas été révélée par une méthode de recherche s'appuyant sur la mise en culture. Concernant la rosacée, nous savons que le microbiote intestinal est perturbé et que cette dermatose est associée à plusieurs maladies gastrointestinales, comme l'infection à *Helicobacter pylori* et sachant que le microbiote sanguin peut potentiellement être impliqué dans ces comorbidités, nous pouvons supposer qu'il existe un lien entre l'intestin, le sang et l'inflammation cutanée¹⁰². L'analyse du microbiote sanguin des patients atteints de rosacée a montré des différences par rapport aux témoins sains, en effet, l'étude du sang des patients a mis en avant la présence de microorganismes, mais ces résultats sont issus d'un nombre très restreint d'études sur le microbiote sanguin de la rosacée. Actuellement, les conclusions issues d'une étude menée chez des femmes coréennes atteintes de rosacée (Yun et al¹⁰²) révèlent des taux supérieurs des familles *Chromatiaceae* et *Fusobacteriaceae* et des différences au niveau de 11 genres dans le sang de ces patients comme présenté dans le tableau 6.

Tableau 6 : Microbiote sanguin dans le cas de la rosacée ¹⁰⁰

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre
Proteobacterie	Alphaproteobacteria	Sphingomonadales	Sphingomonadaceae	Sphingobium
		Rhodobacterales	Rhodobacteraceae	Paracoccus Rhodovulum
	Gammaproteobacteria	Chromatiales	Chromatiaceae	Rheinheimera
		Alteromonadales	Alteromonadaceae	Marinobacter
		Enterobacterales	Enterobacteriaceae	Citrobacter
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Tissierellaceae	Tissierellaceae - genre inconnu
			Clostridiaceae	Clostridiaceae - genre inconnu
Verrucomicrobia	Spartobacteria	Chtnonibacterales	Chtnonibacteraceae	Chtnonibacteraceae - genre inconnu
Euryarchaeota	Methanobacteria	Methanobacteriales	Methanobacteriaceae	Methanobacterium
Armatimonadetes	Armatimonadia	Armatimonadales	Armatimonadaceae	<i>Armatimonadaceae - genre inconnu</i>

Légende : **Genre** : taux augmentés dans la rosacée ; *Genre* : taux diminués dans la rosacée

Une attention particulière est portée au genre *Rheinheimera*, appartenant à la famille des *Chromatiaceae*, qui est présent à des taux plus élevés que dans le sang des témoins en bonne santé. Appartenant aux bactéries gram-négatives, bactéries dotées d'une membrane externe, le genre *Rheinheimera* possède des lipopolysaccharides (LPS) au niveau de cette membrane, motifs pouvant être reconnus par les récepteurs TLR et conduire à l'inflammation chronique de la pathogénèse de la rosacée ^{18,100,102}. Le genre *Fusobacterium* (bactéries à gram-négatives) suscite de plus en plus d'intérêt du fait de sa présence dans la circulation sanguine. L'espèce *Fusobacterium varium* est retrouvé dans le microbiote de patients atteints de colite ulcéreuse et le sang de ces patients montrent des niveaux élevés d'anticorps de *Fusobacterium varium*, ainsi la colite ulcéreuse et cette bactérie semblent liées. Comme dit précédemment, la colite ulcéreuse est associée à la rosacée et cette bactérie peut être à l'origine de la dysbiose dans le sang des malades rosacés et de l'inflammation intestinale associée et faire le lien entre ces deux maladies inflammatoires ¹⁰².

Nous retiendrons que ces observations au sujet de la dysbiose intestinale et la dysbiose sanguine sont très récentes et nécessitent davantage de recherches. Les résultats, en fonction des études sont contradictoires et le rôle des bactéries énoncées, dans la pathogénèse de la rosacée, n'est pas totalement élucidé. Cependant plusieurs bactéries citées sont impliquées dans les maladies inflammatoires de l'intestin, maladies qui sont, d'après plusieurs études épidémiologiques, plus fréquentes chez les personnes touchées par la rosacée.

4.4.2 Infection à *Helicobacter Pylori*

Description

Helicobacter Pylori est une bactérie pathogène de type bacille à gram négatif ^{68,103-105}, responsable de plusieurs pathologies gastriques. Certaines études ont établi un lien entre cette bactérie et plusieurs pathologies dermatologiques ^{68,103}. En effet, la manifestation des symptômes suite à la colonisation bactérienne dépend de la réaction de l'hôte vis-à-vis des facteurs de virulence de la bactérie ^{103,104}. Les réactions immunitaires innées et adaptatives sont activées chez l'hôte dès lors que les protéines de la bactérie sont reconnues par le système immunitaire. La réaction inflammatoire systémique qui s'en suit pourrait expliquer le développement de pathologies au-delà de l'estomac suite à la colonisation bactérienne gastrique ¹⁰⁵.

Ici, nous nous intéresserons à l'infection par *H.pylori* chez les patients rosacés bien que l'association entre la rosacée et l'infection à *H.pylori* soit controversée ⁹⁶.

Rôle pathogène d'*Helicobacter pylori*

Certaines études ont montré un portage plus élevé d'*Helicobacter pylori* chez les malades rosacés par rapport aux personnes saines et la majorité des patients rosacés *H. pylori* positif avaient également des symptômes digestifs ¹⁰³. Cela a été surtout décrit chez les patients rosacés ayant des papules et des pustules ¹⁰⁵.

Les mécanismes proposés pour expliquer l'association entre la bactérie *Helicobacter pylori* et la rosacée sont énoncés ci-après. Premièrement, cette bactérie est capable d'augmenter les taux d'oxyde nitrique (NO), un radical libre intervenant dans différents processus physiologiques telles que l'inflammation ou la vasodilatation. Or, la vasodilatation et l'inflammation sont en cause dans différents symptômes cutanés chez les patients rosacés tels que les flushs ou l'érythème. Ainsi, l'augmentation de NO liée à l'infection par *H.pylori* pourrait être responsable de ces manifestations cutanées ¹⁰⁴. Ensuite, la bactérie peut entraîner une réaction cytotoxique spécifique. Chez les patients atteints à la fois de gastrite à *H.pylori* et de rosacée, il a été retrouvé un gène associé à la cytotoxine, le gène CagA ou des anticorps réactifs à ce gène. Cela pourrait expliquer le lien entre la rosacée et l'infection à *Helicobacter pylori*. En effet, la bactérie *Helicobacter pylori* est virulente via la production de cytotoxines et d'espèces réactives de l'oxygène et ces facteurs de virulence génèrent une inflammation de la muqueuse gastrique ⁹. Enfin, l'infection à *Helicobacter pylori* est liée à l'hypergastrinémie, c'est-à-dire un taux plus élevé de gastrine dans le sang. Or, la gastrine est un déclencheur des bouffées vasomotrices, symptôme fréquent de la rosacée ⁹⁶.

Effet du traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*

Un élément mettant davantage en exergue le lien entre cette infection gastrique et la rosacée est le fait que le traitement contre *H. pylori* améliore les symptômes cutanés de cette dermatose inflammatoire^{9,103,104}. Les options de traitements recommandées pour l'ulcère gastroduodéal à *H. pylori* sont soit une quadrithérapie « concomitante » composée d'un IPP (inhibiteur de la pompe à protons) d'antibiotiques (amoxicilline et clarithromycine) et de métronidazole soit une quadrithérapie « avec bismuth » composée d'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), de sel de bismuth, de tétracycline (antibiotique) et de métronidazole¹⁰⁶.

Traiter cette infection bactérienne pourrait être une option thérapeutique pour les patients ne répondant pas aux traitements couramment utilisés pour la prise en charge de la rosacée¹⁰⁴.

4.4.3 Prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO)

Description

La prolifération bactérienne de l'intestin grêle ou SIBO est définie par une concentration microbienne supérieure à 10⁵ UFC/mL dans le liquide d'aspiration du jéjunum¹⁰⁷. SIBO a été détecté comme étant plus fréquent chez les patients atteints de rosacée^{2,9}. Certaines études évoquent une prévalence entre deux et vingt fois plus élevée que chez les personnes saines, cependant ces résultats sont dépendants des études⁹.

Mécanisme pathogène

Le mécanisme par lequel SIBO impacte la pathogénèse de la rosacée n'est pas totalement élucidé. Des hypothèses stipulent que SIBO est responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale, phénomène que l'on peut observer chez les patients rosacés testés SIBO positifs. Cette hyperperméabilité favorise le passage dans la circulation sanguine des bactéries, de leurs métabolites et des cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , qui une fois dans la circulation systémique, rejoignent la peau et conduisent à l'inflammation cutanée décrite dans la rosacée. SIBO induit une augmentation de cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α , la suppression de l'IL-17 et la stimulation d'une réponse immunitaire Th-1^{96,107}.

Effet du traitement du SIBO

La prise en charge de la prolifération bactérienne de l'intestin grêle (SIBO) par la rifaximine, pendant un mois, a conduit à une nette amélioration des symptômes cutanés de rosacée⁹.

Une étude menée chez des patients atteints de rosacée a été réalisée et les patients ont été suivis pendant 5 ans. Les tests respiratoires au lactulose hydrogène (LHBT) et au glucose (GBT),

permettant de détecter la présence de SIBO, ont été faits au début de l'étude, un mois après le traitement puis tous les 6 mois pendant les 5 ans de suivi. Le test respiratoire au lactulose se révèle positif lorsque les taux d'hydrogène ou de méthane sont supérieurs à une référence, pendant les 90 premières minutes du test. Les patients rosacés positifs au SIBO ont été traités par 400 mg de rifaximine, un antibiotique intestinal non absorbé, pendant 1 mois. 30 jours après le début de l'étude, nous observons chez ces patients, une flore intestinale saine et une amélioration des symptômes de la rosacée (érythème et papules et pustules). 5 ans après le traitement par rifaximine, la plupart des patients sont négatifs au SIBO et montrent une amélioration de leur rosacée ^{108,109}. La prise en charge du SIBO par la rifaximine se révèle être efficace pour l'amélioration des symptômes cutanés de la rosacée, comme présenté sur la figure 24.



Figure 24 : Effets du traitement de SIBO par rifaximine sur les symptômes de la rosacée ¹⁰⁷

(Figures a), b) et c) : avant traitement - Figures d), e), f) : après traitement par rifaximine)

Les études menées sur la population ont révélé que la prévalence de maladies gastrointestinales est supérieure chez les patients atteints de rosacée. En plus d'observer une fréquence plus importante du SIBO et de l'infection à *Helicobacter pylori*, la maladie de Cronh, la colite ulcéreuse, la maladie cœliaque ainsi que le syndrome de l'intestin irritable semblent également plus fréquents chez les patients atteints de rosacée. Ces observations sont variables d'une étude à l'autre ¹⁰¹.

4.4.4 Maladies inflammatoires de l'intestin

L'association entre la rosacée et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) est celle qui offre le plus de preuves. Les MII les plus fréquentes sont la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, dont la physiopathologie semble similaire mais n'est pas totalement comprise. Les symptômes cliniques des MII sont la diarrhée, les douleurs abdominales, la constipation ou le sang dans les selles. Que ce soit les MII ou la rosacée, ce sont des maladies chroniques, liées à un défaut des réponses immunitaires innée et adaptative. L'activation des récepteurs TLR2, la production de MMP et de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) par l'intermédiaire du système immunitaire inné, sont des désordres responsables de la mise en place d'une inflammation chronique et des troubles vasculaires observés à la fois dans le cas de la rosacée et des MII. Des similitudes sont aussi observées dans la réponse immunitaire adaptative avec une réponse Th1-Th17 qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ et des lymphocytes B qui produisent de nombreuses immunoglobulines. Comme présenté pour la rosacée, SIBO est également plus fréquent chez les personnes atteintes de colite ulcéreuse et sa prise en charge a amélioré les symptômes de cette maladie inflammatoire intestinale. La prise en charge de la rosacée fait souvent appel à un traitement antibiotique avec des tétracyclines, et ces traitements peuvent augmenter le risque de développer des MII. Au sujet des antibiotiques, nous rappelons qu'ils sont une cause de dysbiose intestinale et la dysbiose peut aussi expliquer le lien entre maladies inflammatoires de l'intestin et rosacée ^{96,110}.

4.4.5 Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune responsable d'une malabsorption de nutriments, principalement le gluten, aussi appelée « intolérance au gluten ». Deux études ont observé une plus forte prévalence de maladie cœliaque chez les patients rosacés. La composante inflammatoire de la maladie cœliaque, médiée par les lymphocytes Th2 qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires et les lymphocytes B qui produisent des immunoglobulines E (IgE) peut expliquer son association avec la rosacée. De plus, les patients atteints d'intolérance au gluten sont fréquemment touchés par SIBO, et cela peut également jouer un rôle dans le lien entre la rosacée et l'intolérance au gluten ⁹⁶.

La rosacée et les maladies gastrointestinales sont des pathologies inflammatoires chroniques. Ces maladies intestinales sont associées à une augmentation de la perméabilité intestinale ou syndrome de l'intestin qui fuit ainsi qu'à une dysbiose, qui est un facteur causal de ce syndrome. De plus, les réponses Th1/Th17 et la synthèse d'immunoglobulines par les lymphocytes B, que

nous avons décrit pour la rosacée (cf. Chapitre 2) sont également responsables de l'inflammation dans les maladies inflammatoires de l'intestin ¹⁹. En effet, nous avons détaillé le rôle que jouent les microorganismes intestinaux dans le développement d'une barrière intestinale imperméable. En plus de ce rôle, ils sont essentiels au métabolisme des nutriments, via leur enzyme et certains de leurs métabolites, comme le butyrate, sont dotées de propriétés anti inflammatoires. L'ensemble de ces propriétés souligne à la fois l'importance de l'équilibre du microbiote intestinal pour l'homéostasie de l'hôte et le rôle causal d'un déséquilibre de la flore intestinale. L'observation du microbiote intestinal des patients rosacés a révélé plusieurs différences à l'origine de troubles métaboliques tels que le métabolisme du soufre ou le transport de la cobalamine, comme nous pouvons l'observer sur la figure 25.

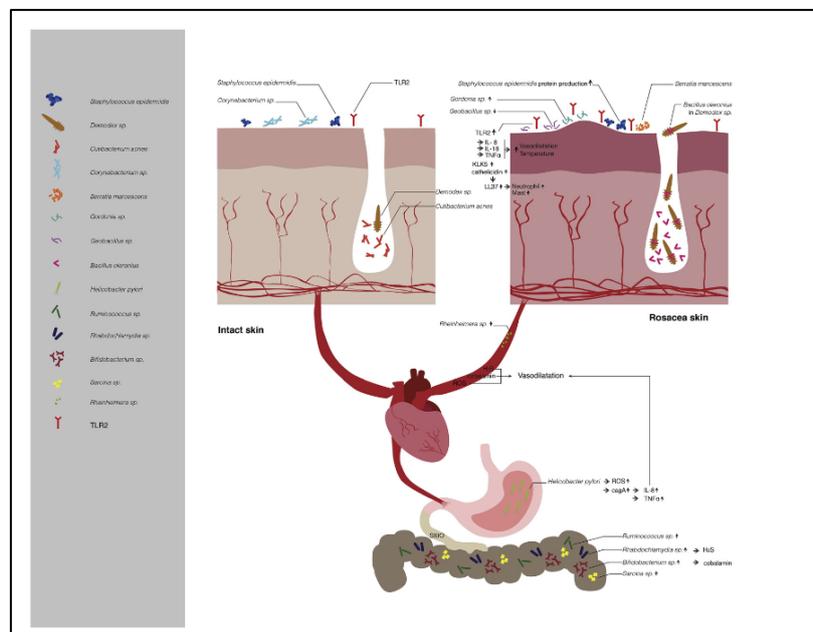


Figure 25 Rosacée et microorganismes : communication entre l'intestin et la peau via la circulation sanguine ¹⁸

A cela, s'ajoute une prévalence plus importante de l'infection à *Helicobacter pylori* chez ces patients, qui par le biais de plusieurs mécanismes pathogènes détaillés ci-dessus, conduit à un état inflammatoire et à une vasodilatation. Comme discuté, l'hyperperméabilité intestinale associée aux maladies gastrointestinales (SIBO, maladie de Crohn, colite ulcéreuse) retrouvées plus fréquemment dans les cas de rosacée, permet aux bactéries et à leurs métabolites de passer dans la circulation sanguine. Une fois dans la circulation sanguine, certains métabolites sont responsables de l'augmentation du stress oxydatif, représenté par les ROS sur la figure 25, qui alimente les phénomènes inflammatoires déjà présents. Par le biais de la circulation systémique et du microbiote sanguin, décrit comme différent chez les patients rosacés, les troubles

inflammatoires, liées aux troubles gastrointestinaux atteignent la peau. Au niveau cutané, sur la peau rosacée, par l'intermédiaire de phénomènes décrits précédemment, on observe également une inflammation comme le montre la figure 25.

Les mécanismes inflammatoires communs, la dysbiose et l'hyperperméabilité intestinale, semblent expliquer la communication intestin-peau et l'association entre les maladies gastrointestinales et la rosacée. Bien que nécessitant davantage de recherches, ces éléments sont à considérer, notamment pour la prise en charge de cette dermatose inflammatoire.

5 Intégration de l'axe intestin-peau dans la prise en charge de la rosacée : des antibiotiques au microbiote en passant par l'alimentation

La prise en charge de la rosacée a souvent fait appel aux antibiotiques par voie orale (cf. Chapitre 2.4) mais leur utilisation pose question à cause des résistances bactériennes. Les antibiotiques sont également connus pour générer des troubles de la flore intestinale qui joue un rôle clé dans la bonne santé de l'hôte, notamment pour maintenir l'intégrité de la barrière intestinale et limiter le phénomène d'hyperperméabilité intestinale. Ce dernier étant responsable du passage des bactéries ou de leurs métabolites dans la circulation systémique, qui déclenche par la suite une réponse immunitaire et une altération du microbiote cutané¹¹¹. En effet, la dysbiose intestinale est retrouvée dans plusieurs pathologies cutanées avec une composante inflammatoire décrite précédemment chez les patients atteints de rosacée. Ces éléments mettent en exergue l'intérêt de préserver ou de rétablir l'équilibre du microbiote intestinal pour améliorer les symptômes cutanés des peaux rosacées.

La modulation du microbiote intestinal visant à améliorer la qualité de la peau peut faire appel, entre autres, à la transplantation fécale. Cette pratique est utilisée depuis de nombreuses années en Chine, et est reconnue en France depuis seulement quelques années pour la prise en charge des infections à *Clostridium difficile*. La transplantation fécale, en dermatologie, est une pratique visant à traiter les troubles gastro-intestinaux associés à des déséquilibres du microbiote intestinal et à des symptômes cutanés, comme on peut l'observer dans la rosacée. Bien que prometteuse, il faudra encore quelques années avant que la transplantation fécale fasse partie des pratiques cliniques courantes en dermatologie.

Nous détaillerons dans cette dernière partie les nouvelles pratiques de prise en charge de la rosacée faisant appel à une alimentation adaptée (prébiotiques) et/ou un apport de probiotiques. Une nouvelle approche est en cours de développement depuis quelques années avec la transplantation de microbiote fécal (et bientôt cutané).

5.1 Alimentation riche en fibres et prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme « un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte de manière bénéfique le microbiote intestinal en stimulant sélectivement la croissance et/ou

l'activité des bactéries intestinales bénéfiques, améliorant ainsi la santé du tractus gastro-intestinal de l'hôte »⁴⁶. Certaines fibres sont considérées comme des prébiotiques et la consommation de fibres augmente la diversité du microbiome intestinal et favorise une action anti inflammatoire localement et à distance, par exemple au niveau de la peau⁴⁶. Les prébiotiques les plus fréquents sont les oligosaccharides, les fructanes ou encore les polysaccharides complexes¹¹².

La consommation de fibres a montré une augmentation de la population des *Bifidobacteries* et des groupes *Lactobacillus/Enterococcus*, bactéries commensales les plus fréquentes du microbiote intestinal sain. La fermentation par les bactéries de ces polysaccharides conduit à la libération d'AGCC. Nous avons décrit l'action anti inflammatoire de ces AGCC via la modulation de la fonction des lymphocytes T régulateurs. Les AGCC issus de la fermentation par le microbiote intestinal peuvent influencer la présence de certaines bactéries au niveau de la peau. Par exemple, le propionate, un AGCC issu de la fermentation par les bactéries appartenant au genre *Propionibacterium*, a une action bactéricide (action qui entraîne la mort de la bactérie) sur le SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline)⁹¹.

L'utilisation de prébiotiques pour la santé de la peau a également fait ses preuves. Par exemple, les galactooligosaccharides (GOS), fermentés par les bactéries du genre *Bifidobacterium*, en AGCC, sont utilisés pour agir sur les effets de l'âge depuis des années. La consommation de prébiotiques peut avoir des avantages chez les patients atteints de rosacée, notamment sur la composante inflammatoire de cette dermatose⁴⁶, puisque les prébiotiques en rééquilibrant le microbiote intestinal et en augmentant la densité des bactéries commensales ayant un rôle sur la santé de l'hôte, influencent l'environnement cutané⁷³.

5.2 Impact des probiotiques administrés per os sur la rosacée

Les probiotiques sont des microorganismes vivants, qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, confèrent des effets bénéfiques à la santé de l'hôte¹¹³. Les probiotiques préviennent de la colonisation par des bactéries pathogènes et assurent une fonction anti inflammatoire grâce aux métabolites qu'ils produisent⁹¹. Les probiotiques les plus fréquents appartiennent aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pedicoccus*, *Leuconostoc*, *Escherichia coli*. Des effets bénéfiques pour la peau ont été rapportés à la suite de l'utilisation de ces probiotiques, par voie orale, dans des cas de pathologies dermatologiques, ce qui renforce l'existence de l'axe intestin-peau^{91,114}. Comme présentés sur

la figure 26 et décrit dans les chapitres précédents, certaines dermatoses inflammatoires, comme la rosacée, sont associées à des troubles gastrointestinaux qui présentent souvent une dysbiose. Cette dysbiose est à l'origine d'une perméabilité intestinale permettant aux bactéries et à leurs métabolites d'atteindre la circulation systémique. La dysbiose est également caractérisée par la synthèse de métabolites comme le p-crésol par des bactéries pathogènes et par une diminution de la synthèse de métabolites comme les AGCC qui ont une activité positive sur la barrière intestinale et une action anti inflammatoire au niveau de l'intestin et participent également à la sélection de « bonnes bactéries » au niveau de la peau.

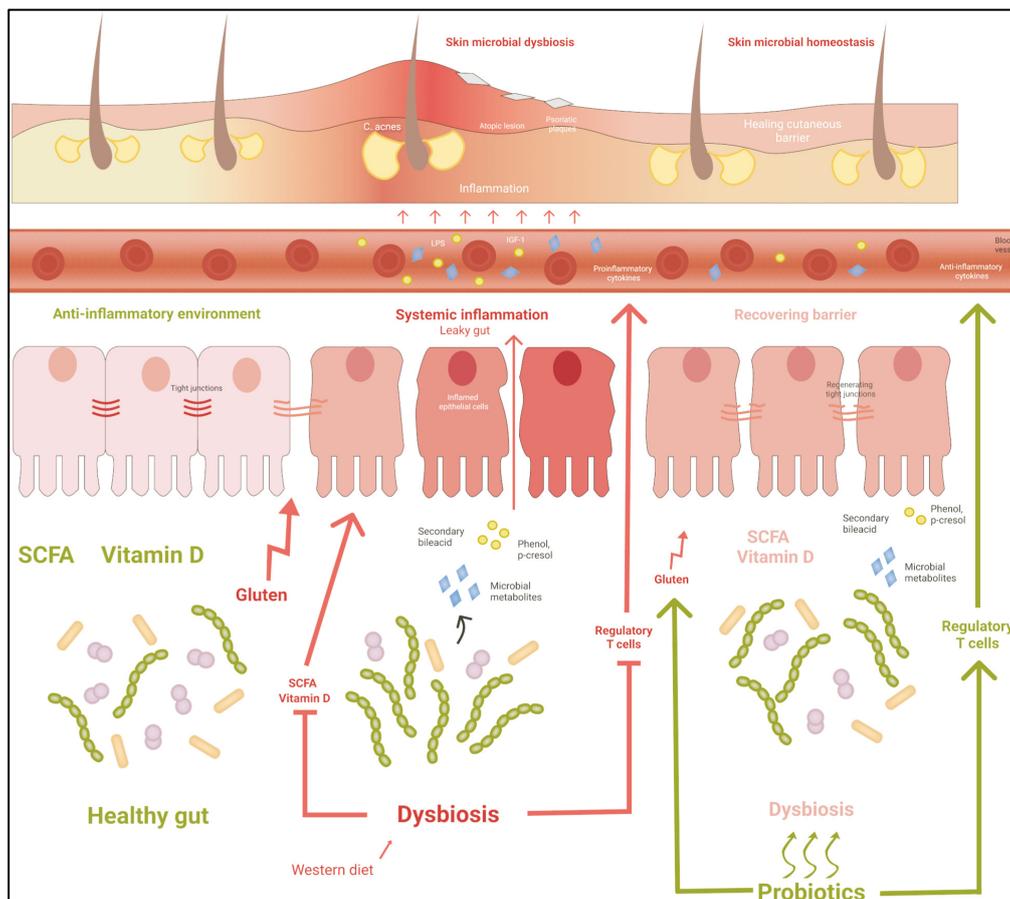


Figure 26 : L'axe intestin-peau en cas de dysbiose et le rôle des probiotiques oraux ¹¹⁴

La dysbiose perturbe également l'équilibre des lymphocytes T régulateurs en faveur de lymphocytes T auxiliaires, à l'origine d'une inflammation. Le phénomène de leaky gut que l'on observe sur la figure 26, permet le passage de molécules comme le p-crésol ou les cytokines pro inflammatoires, liées à l'activation des lymphocytes T auxiliaires, dans la circulation sanguine. Par le biais de la circulation systémique, ces molécules sont distribuées vers les différents organes, et dans ce cas, préférentiellement vers la peau sachant que le p-crésol

perturbe la barrière cutanée et que les cytokines pro-inflammatoires alimentent l'inflammation déjà présente au niveau de la peau. Voyons à présent le mécanisme d'action des probiotiques per os. Les probiotiques agissent après avoir été ingérés et agissent au niveau de la lumière intestinale en modulant le système immunitaire intestinal par différents moyens. La défense immunitaire est notamment médiée par la barrière intestinale impliquant la couche de mucus, des peptides antimicrobiens, des IgA et des jonctions intercellulaires au niveau des cellules épithéliales. Comme expliqué précédemment, ces mécanismes sont altérés en cas de dysbiose intestinale. Les probiotiques sont capables de stimuler la production d'IgA par les lymphocytes B, anticorps qui permettent de défendre l'hôte contre les microorganismes pathogènes et ainsi améliorer la fonction immunitaire de l'hôte. A cela s'ajoute un effet stimulant de la sécrétion de mucines, composants du mucus, et de la synthèse de peptides antimicrobiens, contribuant à l'amélioration de la fonction barrière. Un autre moyen de défense et de stimulation de l'immunité est l'adhésion bactérienne des commensaux aux cellules épithéliales, permettant de concurrencer les pathogènes. Ainsi, les probiotiques, comme montré sur la figure 27, peuvent empêcher l'adhésion de bactéries pathogènes et sont également capables de faire concurrence aux pathogènes par différents mécanismes nécessitant d'être approfondis.

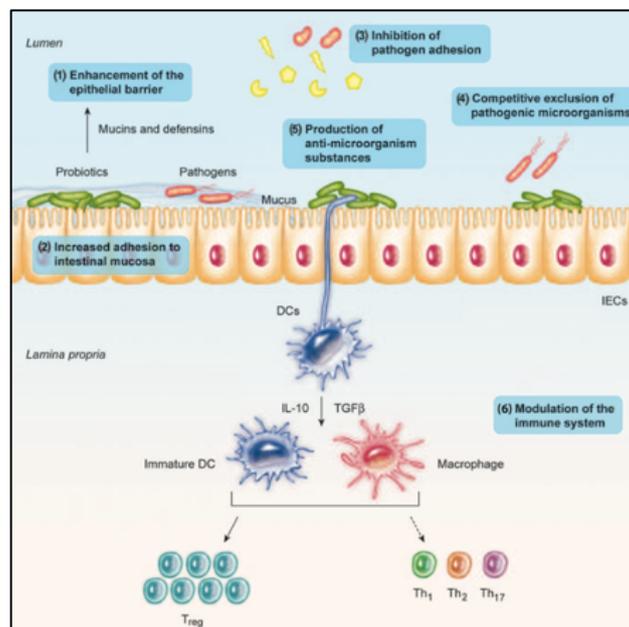


Figure 27 : Modulation du système immunitaire par les probiotiques ⁸⁹

Enfin, la modulation du système immunitaire par les probiotiques passe également par les récepteurs TLR, responsables de la tolérance immunitaire. Comme nous pouvons l'observer sur la figure 27, les récepteurs TLR reconnaissent les bactéries probiotiques et cela active les cellules dendritiques, qui via la libération d'IL-10 et de TGF-β, initient une réponse

immunitaire adéquate, en induisant la différenciation de lymphocytes T CD4+ naifs en lymphocytes T régulateurs qui inhibent les Th1, Th2 et Th17, responsables de réponses pro-inflammatoires^{89,115}.

Les probiotiques ont aussi un impact positif sur une peau saine. Dans une étude, l'alimentation des souris avec des yaourts contenant le probiotique *Lactobacillus reuteri* a conduit à une fourrure plus épaisse et plus brillante. Ces signes de « bonne santé » des souris sont liés à une épaisseur dermique accrue, une folliculogenèse accrue, un pH plus acide de la peau et une production accrue de sébocytes. Le mécanisme à l'origine de ces améliorations semble impliquer le système immunitaire. Les souris ont montré des taux sériques plus élevés d'IL-10, une cytokine anti inflammatoire capable d'induire des lymphocytes T régulateurs, cellules essentielles à la tolérance immunitaire de l'hôte via leur activité immunosuppressive. En effet, les souris déficientes en IL-10 n'ont montré aucun changement cutané malgré une supplémentation en *Lactobacillus reuteri*¹¹⁴.

Concernant les patients atteints de rosacée, un cas a rapporté une amélioration des symptômes à la suite de l'utilisation de probiotiques. Ce patient, présentant principalement de la rosacée au niveau du cuir chevelu, ainsi que des papules et pustules sur le visage et des signes oculaires, a été traité par doxycycline 40mg (un antibiotique de la famille des cyclines) et par des probiotiques (*Bifidobacterium breve* et *Lactobacillus salivarius*), pendant 8 semaines. La doxycycline à 40 mg a démontré avoir une action anti inflammatoire et limiter le phénomène de résistances aux antibiotiques. La dysbiose intestinale étant fréquente dans plusieurs pathologies dermatologiques y compris la rosacée et bien qu'il y ait plus de preuves de l'efficacité des probiotiques pour des pathologies comme la dermatite atopique, le recours aux probiotiques se fait aussi dans des cas de rosacée. Après 8 semaines de traitement, l'amélioration des symptômes, notamment des papules et des pustules, est notable et le patient cesse l'antibiothérapie et continue seulement à utiliser les probiotiques et 6 mois après, le patient n'a montré aucune rechute¹¹⁶. Rappelons-nous que la rosacée est souvent associée à des troubles gastrointestinaux comme l'infection à *Helicobacter pylori*. Certaines études ont évalué l'efficacité de probiotiques pour la prise en charge de cette infection et la supplémentation en *Bacillus subtilis* probiotique a montré l'éradication d'*Helicobacter pylori*. *Bacillus subtilis*, une bactérie gram-positif, est capable de former des spores et de libérer des substances antibiotiques^{73,91,117}. D'autres essais ont conclu que l'association de probiotiques à la quadrithérapie couramment utilisée pour l'infection à *Helicobacter pylori*, améliore son efficacité. Le genre *Lactobacillus* semble être un candidat prometteur pour l'éradication de cette bactérie pathogène^{9,118}. Le genre *Lactobacillus* semble également avoir un potentiel

thérapeutique sur les pathologies avec un défaut neurovasculaire, comme la rosacée. *Lactobacillus paracasei* a inhibé l'inflammation cutanée induite par la substance P (son rôle dans la rosacée a été abordé dans les chapitres précédents) et a amélioré la fonction de barrière cutanée sur des modèles de peau ex vivo présentant une inflammation.

Ces résultats offrent un avenir prometteur aux probiotiques pour la prise en charge de la rosacée, notamment chez des patients *Helicobacter pylori* positif puisqu'auparavant nous avons démontré que la prise en charge de ce trouble gastrointestinal conduit à l'amélioration des symptômes de la rosacée.

5.3 Nouvelle approche : transplantation de microbiote fécal (et bientôt cutané)

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une méthode visant à modifier le microbiote intestinal afin de le rétablir et d'obtenir des bénéfices thérapeutiques. La TMF utilise les selles d'un donneur sain contenant le microbiote fécal commensal de ce donneur et les selles sont ensuite traitées comme présentée sur la figure 28. Après le traitement, il est possible d'administrer les selles par la voie gastrointestinale supérieure (tube nasogastrique, nasoduodéal ou nasojejunal) ou inférieure (coloscopie) ainsi que par voie orale. L'administration per os est la moins invasive et la mieux tolérée par les patients, cependant elle est coûteuse et la taille des gélules peut être un inconvénient. La transplantation de microbiote fécal a été autorisée par la FDA en 2013 pour la prise en charge de la colite associée à *Clostridium difficile* ^{49,119}. Cette bactérie pathogène est responsable d'infections nosocomiales et souvent résistante aux antibiotiques ⁴⁹. La transplantation de microbiote fécal en provenance de donneurs sains a démontré une réussite de plus de 80% pour la prise en charge de cette infection ⁴⁹.

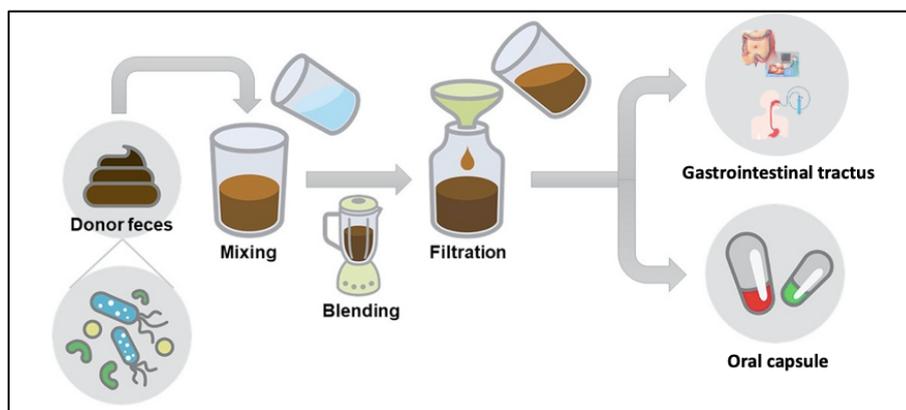


Figure 28 : Principe de la transplantation de microbiote fécal, adapté de Wei-Wang et al ¹¹⁹

Les indications de la TMF ne s'arrêtent pas à l'infection par *Clostridium difficile*, depuis que celle-ci a été autorisée on ne cesse de voir des résultats concluants quant à l'utilisation de cette pratique dans d'autres indications gastro-intestinales mais également dans des cas de syndrome métabolique ¹¹⁹. Cette pratique pourrait donc être envisagée pour la rosacée. Nous avons décrit que la rosacée peut s'accompagner de comorbidités gastro-intestinales tels que le syndrome du côlon irritable. Chez ces patients, une dysbiose intestinale est observée et serait responsable des manifestations cutanées de la rosacée par le phénomène de « leaky gut ». Deux cas de transplantation de microbiote fécal ont démontré une efficacité sur les symptômes de rosacée. Les deux femmes, de 65 et 45 ans, étaient atteintes du syndrome du côlon irritable et de rosacée et traitées par antibiotiques, puis ont subi 10 jours de transplantation fécale. 6 mois après cette pratique, les symptômes gastro-intestinaux se sont nettement améliorés ou ont disparu et on observe une amélioration des troubles cutanés liés à la rosacée. Un an après, la patiente de 65 ans montre une récurrence des symptômes gastro-intestinaux ainsi que de la rosacée. Cependant, 6 ans après, la patiente de 45 ans n'a plus aucun symptôme digestif et ne présente plus de rosacée, elle a également cessé tout traitement ¹²⁰. Cette pratique nécessite davantage de recherches, cependant les premiers résultats semblent prometteurs.

Nous avons évoqué le rôle du microbiote intestinal dans certaines pathologies et l'intérêt de le rééquilibrer pour retrouver un état de santé. Le rôle du microbiote cutané a également été mis avant dans la santé et dans les maladies. Ainsi, la modulation de la composition du microbiote cutané comme stratégie thérapeutique pour les maladies de la peau est un concept en plein essor et pourrait représenter un traitement innovant ⁴⁹.

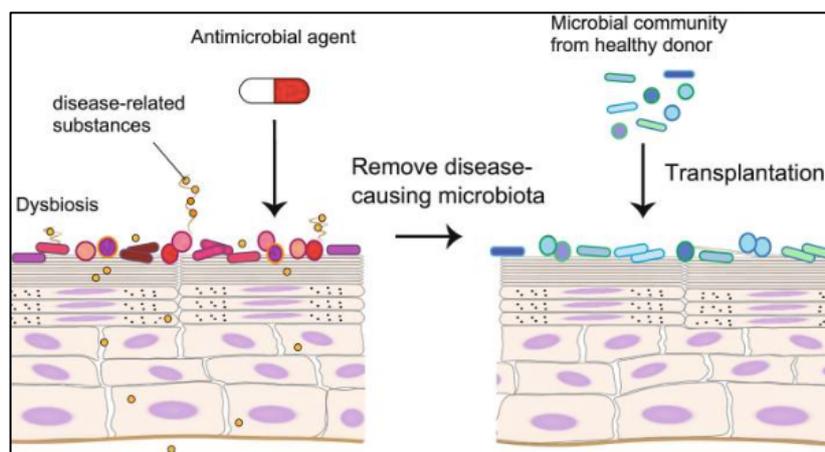


Figure 29 : Méthode de transplantation de microbiote cutané ⁴⁹

La transplantation de microbiote cutané consiste à prélever le microbiote cutané d'un patient sain et le transférer sur la peau d'un patient dans le but d'améliorer son état de santé. Cette pratique, simple, présente tout de même des inconvénients, notamment le nombre restreint de bactéries pouvant être récoltées sur la peau. A ce jour, cette pratique manque de données cliniques, cependant, est actuellement à l'étude, la transplantation de microbiote cutané pour traiter les mauvaises odeurs des aisselles ⁴⁹. Le microbiote responsable des odeurs a été retiré par des agents anti bactériens et remplacé par un microbiote sain et non odorant, prélevé sur un donneur, comme présenté sur la figure 29 ⁴⁹. Le microbiote cutané étant altéré dans la rosacée, comme décrit dans le chapitre 3, et bien que de nombreuses recherches soient encore nécessaire, cette pratique pourrait être envisagée dans la prise en charge de cette pathologie.

6 Conclusion

Hippocrate avait vu juste, nous venons de détailler les données actuelles concernant le lien potentiel entre la santé de l'intestin et la gravité des symptômes de la rosacée. Les différentes informations présentées montrent que les déséquilibres dans la flore intestinale et la perméabilité intestinale altérée pourraient jouer un rôle dans l'inflammation cutanée observée chez les patients atteints de rosacée. Nous l'avons décrit, la rosacée est une pathologie multifactorielle et l'ensemble de sa physiopathologie reste encore difficile à comprendre. Cependant, un élément essentiel est mis en avant dans les recherches actuelles ; l'intestin semble jouer un rôle essentiel dans la pathogénèse de cette dermatose inflammatoire. Bien que ne concernant pas la totalité des patients, nous ne pouvons pas ignorer les comorbidités gastrointestinales associées à la rosacée, et l'évaluation de l'intestin pourrait intégrer le processus de diagnostic de cette pathologie. Bien que nécessitant encore des recherches et des essais cliniques pour être confirmée, la prise en charge de la rosacée avec des prébiotiques ou des probiotiques, ciblant l'intestin, semble prometteuse. Enfin, la transplantation de microbiote, fécal et cutané, est une approche thérapeutique dermatologique en plein essor. La transplantation de microbiote fécal, rétablissant l'équilibre du microbiote intestinal, a déjà été évaluée chez des patientes atteintes de rosacée et a fait ses preuves, corroborant le rôle de l'intestin dans cette pathologie. Sachant que le microbiote cutané est également altéré dans la rosacée, la transplantation de microbiote cutané pourrait-elle être une future approche thérapeutique pour ces patients ?

7 BIBLIOGRAPHIE

- (1) Coda, A. B.; Hata, T.; Miller, J.; Audish, D.; Kotol, P.; Two, A.; Shafiq, F.; Yamasaki, K.; Harper, J. C.; Del Rosso, J. Q.; Gallo, R. L. Cathelicidin, Kallikrein 5, and Serine Protease Activity Is Inhibited during Treatment of Rosacea with Azelaic Acid 15% Gel. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2013**, *69* (4), 570–577. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.019>.
- (2) Picardo, M.; Ottaviani, M. Skin Microbiome and Skin Disease: The Example of Rosacea. *J. Clin. Gastroenterol.* **2014**, *48* (Supplement 1), S85–S86. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000241>.
- (3) Daou, H.; Paradiso, M.; Hennessy, K.; Seminario-Vidal, L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol. Ther.* **2020**, *11* (1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00460-1>.
- (4) Kim, H. S. Microbiota in Rosacea. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2020**, *21* (Suppl 1), 25–35. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00546-8>.
- (5) van Zuuren, E. J.; Arents, B. W. M.; van der Linden, M. M. D.; Vermeulen, S.; Fedorowicz, Z.; Tan, J. Rosacea: New Concepts in Classification and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2021**, *22* (4), 457–465. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00595-7>.
- (6) Weiss, E.; Katta, R. Diet and Rosacea: The Role of Dietary Change in the Management of Rosacea. *Dermatol. Pract. Concept.* **2017**, *7* (4), 31–37. <https://doi.org/10.5826/dpc.0704a08>.
- (7) De Pessemier, B.; 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**, *9* (2), 353. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020353>.
- (8) Steinhoff, M.; Schaubert, J.; Leyden, J. J. New Insights into Rosacea Pathophysiology: A Review of Recent Findings. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2013**, *69* (6), S15–S26. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.045>.
- (9) Searle, T.; Ali, F. R.; Carolides, S.; Al-Niaimi, F. Rosacea and the Gastrointestinal System. *Australas. J. Dermatol.* **2020**, *61* (4), 307–311. <https://doi.org/10.1111/ajd.13401>.
- (10) Johnson, S. M.; Berg, A.; Barr, C. Managing Rosacea in the Clinic: From Pathophysiology to Treatment—A Review of the Literature. **2020**, *13* (4), 6.
- (11) Holmes, A. D.; Steinhoff, M. Integrative Concepts of Rosacea Pathophysiology, Clinical Presentation and New Therapeutics. *Exp. Dermatol.* **2017**, *26* (8), 659–667.

<https://doi.org/10.1111/exd.13143>.

- (12) Forton, F. M. N. The Pathogenic Role of Demodex Mites in Rosacea: A Potential Therapeutic Target Already in Erythematotelangiectatic Rosacea? *Dermatol. Ther.* **2020**, *10* (6), 1229–1253. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00458-9>.
- (13) Cribier, B. Physiopathologie de la rosacée. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2014**, *141*, S158–S164. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(14\)70153-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(14)70153-X).
- (14) Misery, L. Peau sensible et rosacée : cadre nosologique. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2011**, *138*, S154–S157. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(11\)70081-3](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(11)70081-3).
- (15) Sulk, M.; Seeliger, S.; Aubert, J.; Schwab, V. D.; Cevikbas, F.; Rivier, M.; Nowak, P.; Voegel, J. J.; Buddenkotte, J.; Steinhoff, M. Distribution and Expression of Non-Neuronal Transient Receptor Potential (TRPV) Ion Channels in Rosacea. *J. Invest. Dermatol.* **2012**, *132* (4), 1253–1262. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.424>.
- (16) Steinhoff, M.; Buddenkotte, J.; Aubert, J.; Sulk, M.; Novak, P.; Schwab, V. D.; Mess, C.; Cevikbas, F.; Rivier, M.; Carlavan, I.; Déret, S.; Rosignoli, C.; Metze, D.; Luger, T. A.; Voegel, J. J. Clinical, Cellular, and Molecular Aspects in the Pathophysiology of Rosacea. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* **2011**, *15* (1), 2–11. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2011.7>.
- (17) Two, A. M.; Wu, W.; Gallo, R. L.; Hata, T. R. Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2015**, *72* (5), 749–758. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.028>.
- (18) Joura, M. I.; Brunner, A.; Nemes-Nikodém, É.; Sárdy, M.; Ostorházi, E. Interactions between Immune System and the Microbiome of Skin, Blood and Gut in Pathogenesis of Rosacea. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* **2021**, *68* (1), 1–6. <https://doi.org/10.1556/030.2021.01366>.
- (19) Thompson, K. G.; Rainer, B. M.; Kang, S.; Chien, A. L. The Skin Microbiota as a Link between Rosacea and Its Systemic Comorbidities. *Int. J. Dermatol.* **2020**, *59* (4), 513–514. <https://doi.org/10.1111/ijd.14802>.
- (20) Medgyesi, B.; Dajnoki, Z.; Béke, G.; Gáspár, K.; Szabó, I. L.; Janka, E. A.; Póliska, S.; Hendrik, Z.; Méhes, G.; Töröcsik, D.; Bíró, T.; Kapitány, A.; Szegedi, A. Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. *J. Invest. Dermatol.* **2020**, *140* (10), 1938–1950.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.02.025>.
- (21) Cribier, B. Rosacea: Treatment Targets Based on New Physiopathology Data. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2022**, *149* (2), 99–107. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.11.001>.
- (22) Zuuren, E. J.; Fedorowicz, Z.; Tan, J.; Linden, M. M. D.; Arents, B. W. M.; Carter, B.; Charland, L. Interventions for Rosacea Based on the Phenotype Approach: An Updated Systematic Review Including GRADE Assessments. *Br. J. Dermatol.* **2019**, *181* (1), 65–79.

<https://doi.org/10.1111/bjd.17590>.

- (23) Schaller, M.; Almeida, L. M. C.; Bewley, A.; Cribier, B.; Del Rosso, J.; Dlova, N. C.; Gallo, R. L.; Granstein, R. D.; Kautz, G.; Mannis, M. J.; Micali, G.; Oon, H. H.; Rajagopalan, M.; Steinhoff, M.; Tanghetti, E.; Thiboutot, D.; Troielli, P.; Webster, G.; Zierhut, M.; Zuuren, E. J.; Tan, J. Recommendations for Rosacea Diagnosis, Classification and Management: Update from the Global ROS Acea CO Nsensus 2019 Panel. *Br. J. Dermatol.* **2020**, *182* (5), 1269–1276. <https://doi.org/10.1111/bjd.18420>.
- (24) Tan, J.; Steinhoff, M.; Berg, M.; Del Rosso, J.; Layton, A.; Leyden, J.; Schaubert, J.; Schaller, M.; Cribier, B.; Thiboutot, D.; Webster, G.; the Rosacea International Study Group. Shortcomings in Rosacea Diagnosis and Classification. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *176* (1), 197–199. <https://doi.org/10.1111/bjd.14819>.
- (25) Zhang, H.; Tang, K.; Wang, Y.; Fang, R.; Sun, Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol. Ther.* **2021**, *11* (1), 13–24. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00461-0>.
- (26) Docherty, J. R.; Steinhoff, M.; Lorton, D.; Detmar, M.; Schäfer, G.; Holmes, A.; Di Nardo, A. Multidisciplinary Consideration of Potential Pathophysiologic Mechanisms of Paradoxical Erythema with Topical Brimonidine Therapy. *Adv. Ther.* **2016**, *33* (11), 1885–1895. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0404-8>.
- (27) Fowler, J.; Jarratt, M.; Moore, A.; Meadows, K.; Pollack, A.; Steinhoff, M.; Liu, Y.; Leoni, M.; on behalf of the Brimonidine Phase II Study Group. Once-Daily Topical Brimonidine Tartrate Gel 0.5% Is a Novel Treatment for Moderate to Severe Facial Erythema of Rosacea: Results of Two Multicentre, Randomized and Vehicle-Controlled Studies: Brimonidine Tartrate in the Treatment of Erythema of Rosacea. *Br. J. Dermatol.* **2012**, *166* (3), 633–641. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10716.x>.
- (28) Jackson JM, Fowler J, Moore A, Jarratt M, Jones T, Meadows K, Steinhoff M, Rudisill D, Leoni M. Brimonidine Phase III Study Group. Improvement in Facial Erythema within 30 Minutes of Initial Application of Brimonidine Tartrate in Patients with Rosacea. *J Drugs Dermatol* **2014**.
- (29) Buddenkotte, J.; Steinhoff, M. Recent Advances in Understanding and Managing Rosacea. *F1000Research* **2018**, *7*, 1885. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16537.1>.
- (30) Baumann L, Goldberg DJ, Stein Gold L et al. Pivotal Trial of the Efficacy and Safety of Oxymetazoline Cream 1.0% for the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated with Rosacea: Findings from the Second REVEAL Trial. *J Drugs Dermatol* **2018**.
- (31) Kircik LH, DuBois J, Draelos ZD et al. Pivotal Trial of the Efficacy and Safety of Oxymetazoline Cream 1.0% for the Treatment of Persistent Facial Erythema Associated with

Rosacea: Findings from the First REVEAL Trial. *J Drugs Dermatol* **2018**.

- (32) Elewski, B.; Draelos, Z.; Dréno, B.; Jansen, T.; Layton, A.; Picardo, M. Rosacea - Global Diversity and Optimized Outcome: Proposed International Consensus from the Rosacea International Expert Group: Rosacea - Global Diversity and Optimized Outcome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2011**, *25* (2), 188–200. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03751.x>.
- (33) Sieber, M. A.; Hegel, J. K. E. Azelaic Acid: Properties and Mode of Action. *Skin Pharmacol. Physiol.* **2014**, *27* (Suppl. 1), 9–17. <https://doi.org/10.1159/000354888>.
- (34) van Zuuren, E. J.; Kramer, S. F.; Carter, B. R.; Graber, M. A.; Fedorowicz, Z. Effective and Evidence-based Management Strategies for Rosacea: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Br. J. Dermatol.* **2011**, *165* (4), 760–781. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10473.x>.
- (35) *Noms de spécialité contenant “acide azélaïque.”* VIDAL. <https://www.vidal.fr/recherche.html?query=acide+azelaique>.
- (36) Wirth PJ, Henderson Berg MH, Sadick N. Real-World Efficacy of Azelaic Acid 15% Gel for the Reduction of Inflammatory Lesions of Rosacea. *Skin Therapy Lett.* November 2017.
- (37) *FINACEA 15 % gel.* Dictionnaire Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/finacea-15-gel-94450.html#effets-indesirables>.
- (38) *SKINOREN 20 % crème pour application cutanée.* Dictionnaire Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/skinoren-20-creme-pour-application-cutanee-15113.html#effets-indesirables>.
- (39) *SOOLANTRA 10 mg/g crème.* Dictionnaire Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/soolantra-10-mg-g-creme-160342.html>.
- (40) *METRONIDAZOLE 0,75 % crème (ROZACREME).* Dictionnaire Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/rozacreme-0-75-creme-14638.html>.
- (41) Bonnetblanc, J. M. [Doxycycline]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **2002**, *129* (6–7), 874–882.
- (42) *DOXYCYCLINE 100 mg cp (DOXYLIS).* Dictionnaire Vidal. <https://www.vidal.fr/medicaments/doxylis-100-mg-cp-sec-65176.html>.
- (43) Nowicka, D.; Chilicka, K.; Dzieńdziora-Urbińska, I.; Szyguła, R. Skincare in Rosacea from the Cosmetologist’s Perspective: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* **2022**, *12* (1), 115. <https://doi.org/10.3390/jcm12010115>.
- (44) Li, G.; Wang, B.; Zhao, Z.; Shi, W.; Jian, D.; Xie, H.; Huang, Y.; Li, J. Excessive Cleansing: An Underestimating Risk Factor of Rosacea in Chinese Population. *Arch. Dermatol. Res.* **2021**, *313* (4), 225–234. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02095-w>.
- (45) Schaller, M.; Almeida, L. M. C.; Bewley, A.; Cribier, B.; Dlova, N. C.; Kautz, G.;

- Mannis, M.; Oon, H. H.; Rajagopalan, M.; Steinhoff, M.; Thiboutot, D.; Troielli, P.; Webster, G.; Wu, Y.; Zuuren, E.; Tan, J. Rosacea Treatment Update: Recommendations from the Global ROS Acea CO Nsensus (ROSCO) Panel. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *176* (2), 465–471. <https://doi.org/10.1111/bjd.15173>.
- (46) Alia, E.; Feng, H. Rosacea Pathogenesis, Common Triggers, and Dietary Role: The Cause, the Trigger, and the Positive Effects of Different Foods. *Clin. Dermatol.* **2022**, *40* (2), 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.10.004>.
- (47) Bamford, J. T. M.; Gessert, C. E.; Haller, I. V.; Kruger, K.; Johnson, B. P. Randomized, Double-Blind Trial of 220 Mg Zinc Sulfate Twice Daily in the Treatment of Rosacea: Zinc Sulfate in the Treatment of Rosacea. *Int. J. Dermatol.* **2012**, *51* (4), 459–462. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05353.x>.
- (48) Sharquie, K. E.; Najim, R. A.; Al-Salman, H. N. Oral Zinc Sulfate in the Treatment of Rosacea: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Int. J. Dermatol.* **2006**, *45* (7), 857–861. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02944.x>.
- (49) Ito, Y.; Amagai, M. Controlling Skin Microbiome as a New Bacteriotherapy for Inflammatory Skin Diseases. *Inflamm. Regen.* **2022**, *42* (1), 26. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00212-y>.
- (50) Lebaron, P.; Bourrain, M. La peau : un écosystème microbien. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **2017**, *144*, S35–S41. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(17\)31041-4](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(17)31041-4).
- (51) Sanford, J. A.; Gallo, R. L. Functions of the Skin Microbiota in Health and Disease. *Semin. Immunol.* **2013**, *25* (5), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.09.005>.
- (52) Condrò, G.; Guerini, M.; Castello, M.; Perugini, P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota—A Review. *Biomedicines* **2022**, *10* (10), 2523. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102523>.
- (53) Bechaux Sabine. Le Microbiote Intestinal : Un Organe Extra-Humain. *Réal. Thérapeutiques En Derm.-Vénérologie* **2019**.
- (54) Belokhvostova, D.; Berzanskyte, I.; Cujba, A.-M.; Jowett, G.; Marshall, L.; Prueller, J.; Watt, F. M. Homeostasis, Regeneration and Tumour Formation in the Mammalian Epidermis. *Int. J. Dev. Biol.* **2018**, *62* (6-7-8), 571–582. <https://doi.org/10.1387/ijdb.170341fw>.
- (55) Nguyen, A. V.; Soulika, A. M. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (8), 1811. <https://doi.org/10.3390/ijms20081811>.
- (56) Dréno, B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **2008**, *135*, 149–152. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(08\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(08)70070-X).
- (57) Coates, M.; Lee, M. J.; Norton, D.; MacLeod, A. S. The Skin and Intestinal Microbiota

- and Their Specific Innate Immune Systems. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 2950. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02950>.
- (58) Gallo, R. L.; Nakatsuji, T. Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *J. Invest. Dermatol.* **2011**, *131* (10), 1974–1980. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.182>.
- (59) Doutre, M.-S. Le système immunitaire cutané. *Ann. Dermatol. Vénéréologie* **2009**, *136*, S257–S262. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72529-3](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72529-3).
- (60) Nakatsuji, T.; Cheng, J. Y.; Gallo, R. L. Mechanisms for Control of Skin Immune Function by the Microbiome. *Curr. Opin. Immunol.* **2021**, *72*, 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.09.001>.
- (61) Coates, M.; Blanchard, S.; MacLeod, A. S. Innate Antimicrobial Immunity in the Skin: A Protective Barrier against Bacteria, Viruses, and Fungi. *PLOS Pathog.* **2018**, *14* (12), e1007353. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007353>.
- (62) Swaney, M. H.; Kalan, L. R. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. *Infect. Immun.* **2021**, *89* (4), e00695-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00695-20>.
- (63) Brandwein, M.; Steinberg, D.; Meshner, S. Microbial Biofilms and the Human Skin Microbiome. *Npj Biofilms Microbiomes* **2016**, *2* (1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>.
- (64) Shu, M.; Wang, Y.; Yu, J.; Kuo, S.; Coda, A.; Jiang, Y.; Gallo, R. L.; Huang, C.-M. Fermentation of Propionibacterium Acnes, a Commensal Bacterium in the Human Skin Microbiome, as Skin Probiotics against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *PLoS ONE* **2013**, *8* (2), e55380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055380>.
- (65) Prévention, M. de la S. et de la; Prévention, M. de la S. et de la. *Infections nosocomiales : questions réponses*. Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-nosocomiales-questions-reponses/> (accessed 2022-12-29).
- (66) Yang, Y.; Qu, L.; Mijakovic, I.; Wei, Y. Advances in the Human Skin Microbiota and Its Roles in Cutaneous Diseases. *Microb. Cell Factories* **2022**, *21* (1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>.
- (67) Dréno, B.; Dagnelie, M. A.; Khammari, A.; Corvec, S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2020**, *21* (Suppl 1), 18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
- (68) Holmes, A. D. Potential Role of Microorganisms in the Pathogenesis of Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2013**, *69* (6), 1025–1032. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.006>.

- (69) Forton, F. M. N. Rosacea, an Infectious Disease: Why Rosacea with Papulopustules Should Be Considered a Demodicosis. A Narrative Review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2022**, *36* (7), 987–1002. <https://doi.org/10.1111/jdv.18049>.
- (70) Jarmuda, S.; O'Reilly, N.; Żaba, R.; Jakubowicz, O.; Szkaradkiewicz, A.; Kavanagh, K. Potential Role of Demodex Mites and Bacteria in the Induction of Rosacea. *J. Med. Microbiol.* **2012**, *61* (11), 1504–1510. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.048090-0>.
- (71) Aktaş Karabay, E.; Aksu Çerman, A. Demodex Folliculorum Infestations in Common Facial Dermatoses: Acne Vulgaris, Rosacea, Seborrheic Dermatitis. *An. Bras. Dermatol.* **2020**, *95* (2), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.023>.
- (72) Czernielewski, D. J. Rosacée : où en sommes-nous ? *Rev. MÉDICALE SUISSE* **2016**.
- (73) Zhu, W.; Hamblin, M. R.; Wen, X. Role of the Skin Microbiota and Intestinal Microbiome in Rosacea. *Front. Microbiol.* **2023**, *14*, 1108661. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1108661>.
- (74) Dahl, M. V.; Ross, A. J.; Schlievert, P. M. Temperature Regulates Bacterial Protein Production: Possible Role in Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2004**, *50* (2), 266–272. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.05.005>.
- (75) Jahns, A. C.; Lundskog, B.; Dahlberg, I.; Tamayo, N. C.; McDowell, A.; Patrick, S.; Alexeyev, O. A. No Link between Rosacea and *Propionibacterium Acnes*. *APMIS* **2012**, *120* (11), 922–925. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2012.02920.x>.
- (76) Afzaal, M.; Saeed, F.; Shah, Y. A.; Hussain, M.; Rabail, R.; Socol, C. T.; Hassoun, A.; Pateiro, M.; Lorenzo, J. M.; Rusu, A. V.; Aadil, R. M. Human Gut Microbiota in Health and Disease: Unveiling the Relationship. *Front. Microbiol.* **2022**, *13*, 999001. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>.
- (77) Bessaguet, F.; de Bandt, J.-P.; Desmoulière, A. L'intestin grêle et le gros intestin. *Actual. Pharm.* **2022**, *61* (613), 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.12.029>.
- (78) Cassilde, C. Le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé.
- (79) Forbes, J. D.; Van Domselaar, G.; Bernstein, C. N. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01081>.
- (80) Jandhyala, S. M.; Talukdar, R.; Subramanyam, C.; Vuyyuru, H.; Sasikala, M.; Reddy, D. N. Role of the Normal Gut Microbiota. *World J. Gastroenterol. WJG* **2015**, *21* (29), 8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.
- (81) Hou, K.; Wu, Z.-X.; Chen, X.-Y.; Wang, J.-Q.; Zhang, D.; Xiao, C.; Zhu, D.; Koya, J. B.; Wei, L.; Li, J.; Chen, Z.-S. Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduct. Target.*

Ther. **2022**, 7 (1), 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.

(82) Sharma, L.; Riva, A. Intestinal Barrier Function in Health and Disease—Any Role of SARS-CoV-2? *Microorganisms* **2020**, 8 (11), 1744. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111744>.

(83) Vancamelbeke, M.; Vermeire, S. The Intestinal Barrier: A Fundamental Role in Health and Disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, 11 (9), 821–834. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>.

(84) Mann, E. A.; Bae, E.; Kostyuchek, D.; Chung, H. J.; McGee, J. S. The Gut Microbiome: Human Health and Inflammatory Skin Diseases. *Ann. Dermatol.* **2020**, 32 (4), 265–272. <https://doi.org/10.5021/ad.2020.32.4.265>.

(85) Choden, T.; Cohen, N. A. The Gut Microbiome and the Immune System. *Explor. Med.* **2022**, 219–233. <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00087>.

(86) *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine.* <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=x%C3%A9nobiologiques> (accessed 2023-02-25).

(87) Takiishi, T.; Fenero, C. I. M.; Câmara, N. O. S. Intestinal Barrier and Gut Microbiota: Shaping Our Immune Responses throughout Life. *Tissue Barriers* **2017**, 5 (4), e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.

(88) Campbell, C.; Kandalgaonkar, M. R.; Golonka, R. M.; Yeoh, B. S.; Vijay-Kumar, M.; Saha, P. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy. *Biomedicines* **2023**, 11 (2), 294. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020294>.

(89) Mazziotta, C.; Tognon, M.; Martini, F.; Torreggiani, E.; Rotondo, J. C. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells* **2023**, 12 (1), 184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>.

(90) Salem, I.; Ramser, A.; Isham, N.; Ghannoum, M. A. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front. Microbiol.* **2018**, 9, 1459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459>.

(91) Mahmud, Md. R.; Akter, S.; Tamanna, S. K.; Mazumder, L.; Esti, I. Z.; Banerjee, S.; Akter, S.; Hasan, Md. R.; Acharjee, M.; Hossain, Md. S.; Pirttilä, A. M. Impact of Gut Microbiome on Skin Health: Gut-Skin Axis Observed through the Lenses of Therapeutics and Skin Diseases. *Gut Microbes* **2022**, 14 (1), 2096995. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2096995>.

(92) Yilmaz, K.; Altindis, M.; Dikicier, B.; Yüksesal, G.; Köroglu, M. Is There a Relationship between Rosacea with Gut Dysbiosis? *Dermatol. Sin.* **2020**, 38 (2), 88.

https://doi.org/10.4103/ds.ds_3_20.

- (93) Ahlawat, S.; Asha; Sharma, K. k. Gut–Organ Axis: A Microbial Outreach and Networking. *Lett. Appl. Microbiol.* **2021**, *72* (6), 636–668. <https://doi.org/10.1111/lam.13333>.
- (94) O’Neill, C. A.; Monteleone, G.; McLaughlin, J. T.; Paus, R. The Gut-Skin Axis in Health and Disease: A Paradigm with Therapeutic Implications. *BioEssays* **2016**, *38* (11), 1167–1176. <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>.
- (95) Widhiati, S.; Purnomosari, D.; Wibawa, T.; Soebono, H. The Role of Gut Microbiome in Inflammatory Skin Disorders: A Systematic Review. *Dermatol. Rep.* **2021**, *14* (1), 9188. <https://doi.org/10.4081/dr.2022.9188>.
- (96) Wang, F.-Y.; Chi, C.-C. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut–Skin Axis of Rosacea. *Adv. Ther.* **2021**, *38* (3), 1415–1424. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01624-x>.
- (97) Han, J.; Liu, T.; Zhang, M.; Wang, A. The Relationship between Inflammatory Bowel Disease and Rosacea over the Lifespan: A Meta-Analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2019**, *43* (4), 497–502. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.009>.
- (98) Nam, J.-H.; Yun, Y.; Kim, H.-S.; Kim, H.-N.; Jung, H. J.; Ryu, S.; Shin, H.; Kim, H.-L.; Kim, W.-S. Rosacea and Its Association with Enteral Microbiota in Korean Females. 18.
- (99) Chen, Y.-J.; Lee, W.-H.; Ho, H. J.; Tseng, C.-H.; Wu, C.-Y. An Altered Fecal Microbial Profiling in Rosacea Patients Compared to Matched Controls. *J. Formos. Med. Assoc.* **2021**, *120* (1), 256–264. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.034>.
- (100) Tutka, K.; Żychowska, M.; Reich, A. Diversity and Composition of the Skin, Blood and Gut Microbiome in Rosacea—A Systematic Review of the Literature. *Microorganisms* **2020**, *8* (11), 1756. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111756>.
- (101) Egeberg, A.; Weinstock, L. B.; Thyssen, E. P.; Gislasen, G. H.; Thyssen, J. P. Rosacea and Gastrointestinal Disorders: A Population-based Cohort Study. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *176* (1), 100–106. <https://doi.org/10.1111/bjd.14930>.
- (102) Yun, Y.; Kim, H.-N.; Chang, Y.; Lee, Y.; Ryu, S.; Shin, H.; Kim, W.-S.; Kim, H.-L.; Nam, J.-H. Characterization of the Blood Microbiota in Korean Females with Rosacea. *Dermatology* **2019**, *235* (3), 255–259. <https://doi.org/10.1159/000496968>.
- (103) Yang, X. Relationship between Helicobacter Pylori and Rosacea: Review and Discussion. *BMC Infect. Dis.* **2018**, *18*, 318. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3232-4>.
- (104) Hernando-Harder, A. C.; Booken, N.; Goerdts, S.; Singer, M. V.; Harder, H. Helicobacter Pylori Infection and Dermatologic Diseases. *Eur. J. Dermatol.* **2009**, *19* (5), 431–444. <https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0739>.

- (105) Yorulmaz, A. *Helicobacter Pylori* and Inflammatory Skin Diseases. *World J. Dermatol.* **2015**, 4 (3), 120. <https://doi.org/10.5314/wjd.v4.i3.120>.
- (106) VIDAL *Recos : Ulcère gastroduodéal.* VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ulcere-gastroduodenal-1498.html#prise-en-charge>.
- (107) Parodi, A.; Paolino, S.; Greco, A.; Drago, F.; Mansi, C.; Rebora, A.; Parodi, A.; Savarino, V. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Rosacea: Clinical Effectiveness of Its Eradication. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, 6 (7), 759–764. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.054>.
- (108) Drago, F.; Ciccarese, G.; Parodi, A. Effects of the Treatment for Small Intestine Bacterial Overgrowth on Rosacea. *J. Dermatol.* **2017**, 44 (12), e321–e321. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13985>.
- (109) Weinstock, L. B.; Steinhoff, M. Rosacea and Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Prevalence and Response to Rifaximin. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2013**, 68 (5), 875–876. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.11.038>.
- (110) Spöndlin, J.; Karatas, G.; Furlano, R. I.; Jick, S. S.; Meier, C. R. Rosacea in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Population-Based Case-Control Study. *Inflamm. Bowel Dis.* **2016**, 22 (3), 680–687. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000644>.
- (111) Navarro-López, V.; Núñez-Delegido, E.; Ruzafa-Costas, B.; Sánchez-Pellicer, P.; Agüera-Santos, J.; Navarro-Moratalla, L. Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists. *Microorganisms* **2021**, 9 (7), 1513. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071513>.
- (112) Lolou, V.; Panayiotidis, M. I. Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation* **2019**, 5 (2), 41. <https://doi.org/10.3390/fermentation5020041>.
- (113) Yu, Y.; Dunaway, S.; Champer, J.; Kim, J.; Alikhan, A. Changing Our Microbiome: Probiotics in Dermatology. *Br. J. Dermatol.* **2019**, bjd.18088. <https://doi.org/10.1111/bjd.18088>.
- (114) Szántó, M.; Dózsa, A.; Antal, D.; Szabó, K.; Kemény, L.; Bai, P. Targeting the Gut-skin Axis—Probiotics as New Tools for Skin Disorder Management? *Exp. Dermatol.* **2019**, 28 (11), 1210–1218. <https://doi.org/10.1111/exd.14016>.
- (115) Bermudez-Brito, M.; Plaza-Díaz, J.; Muñoz-Quezada, S.; Gómez-Llorrente, C.; Gil, A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann. Nutr. Metab.* **2012**, 61 (2), 160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.

- (116) Fortuna, M. C.; Garelli, V.; Pranteda, G.; Romaniello, F.; Cardone, M.; Carlesimo, M.; Rossi, A. A Case of Scalp Rosacea Treated with Low Dose Doxycycline and Probiotic Therapy and Literature Review on Therapeutic Options: Doxycycline and Probiotic in Scalp Rosacea. *Dermatol. Ther.* **2016**, *29* (4), 249–251. <https://doi.org/10.1111/dth.12355>.
- (117) Pinchuk, I. V.; Bressollier, P.; Verneuil, B.; Fenet, B.; Sorokulova, I. B.; Mégraud, F.; Urdaci, M. C. In Vitro Anti- *Helicobacter Pylori* Activity of the Probiotic Strain *Bacillus Subtilis* 3 Is Due to Secretion of Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45* (11), 3156–3161. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.11.3156-3161.2001>.
- (118) Nair, M. R. B.; Chouhan, D.; Sen Gupta, S.; Chattopadhyay, S. Fermented Foods: Are They Tasty Medicines for Helicobacter Pylori Associated Peptic Ulcer and Gastric Cancer? *Front. Microbiol.* **2016**, *7*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01148>.
- (119) Wang, J.-W.; Kuo, C.-H.; Kuo, F.-C.; Wang, Y.-K.; Hsu, W.-H.; Yu, F.-J.; Hu, H.-M.; Hsu, P.-I.; Wang, J.-Y.; Wu, D.-C. Fecal Microbiota Transplantation: Review and Update. *J. Formos. Med. Assoc.* **2019**, *118*, S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.08.011>.
- (120) Clancy, A. K.; Gunaratne, A. W.; Murphy, P.; Borody, T. J. S2458 Rosacea Improved Following Treatment With Combination Antibiotics and Fecal Microbiota Transplantation: Two Case Reports. *Am. J. Gastroenterol.* **2022**, *117* (10S), e1641–e1641. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000866472.84890.9a>.

RESUME

« Toute maladie commence dans les intestins », ainsi s'exprimait Hippocrate il y a 2500 ans. La rosacée est une maladie cutanée chronique dont les symptômes sont des rougeurs, des boutons, des papules et des pustules sur le visage, ainsi qu'une sensibilité accrue de la peau. Pathologie multifactorielle et complexe, un élément essentiel a récemment été mis en avant et l'intestin semble jouer un rôle essentiel dans la pathogénèse de cette dermatose inflammatoire. Infection à *Helicobacter pylori*, colite ulcéreuse, maladie de Crohn ou SIBO, nous n'imaginions pas que ces maladies étaient liées à la rosacée, et pourtant, plusieurs recherches ont suggéré l'existence d'un lien entre la santé de l'intestin et la gravité des symptômes de la rosacée. D'après le concept de l'axe intestin-peau, prébiotiques, probiotiques, ou transplantation de microbiote, toutes ces stratégies thérapeutiques visant à rétablir le microbiote intestinal, peuvent-elles être envisagées comme une solution prometteuse pour les patients atteints de rosacée ?

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS

FROM THE GUT TO THE SKIN: AN AXIS TO BE INTEGRATED IN THE MANAGEMENT OF THE ROSACEA

MOTS-CLES

Rosacée ; axe intestin-peau ; comorbidités gastrointestinales ; dysbiose ; microbiote cutané ; *Demodex* ; microbiote intestinal ; *Helicobacter pylori* ; SIBO ; colite ulcéreuse ; maladie de crohn ; probiotiques ; transplantation de microbiote.