



HAL
open science

Rôle du microbiome cutané dans les dermatoses communes

Mélissa Foulon

► **To cite this version:**

Mélissa Foulon. Rôle du microbiome cutané dans les dermatoses communes. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04555810

HAL Id: dumas-04555810

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04555810>

Submitted on 23 Apr 2024

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

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



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

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le
17 avril 2024

PAR

Mme FOULON Mélissa

Née le 22 juillet 1996 à Hyères

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Rôle du microbiome cutané
dans les dermatoses communes**

JURY :

Président : Mme Baghdikian Béatrice

Membres : Mme Savelli Marie-Pierre, Mme Dupin Anne

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

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

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

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

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFLUG
---------------------	---

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

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

Table des matières

Remerciements	11
Liste des figures	12
Liste des tableaux	14
Liste des abréviations	15
Introduction	17
1 La peau	19
1.1 La structure de la peau	19
1.1.1 Épiderme.....	20
1.1.2 Derme	21
1.1.3 Hypoderme	22
1.1.4 Annexes implantées.....	22
1.2 La fonction « barrière multifonctionnelle » de la peau	24
1.2.1 Une barrière physique	24
1.2.2 Une barrière biologique.....	25
1.2.3 Une barrière physico-chimique	27
2 Le microbiome cutané	28
2.1 Définition	28
2.2 Composition et évolution	29
2.3 Axe intestin-cerveau-peau	32
2.4 Rôle	34
2.4.1 Une barrière physique	34
2.4.2 Une barrière chimique.....	35
2.4.3 Une barrière immune	35
2.4.4 Une barrière microbienne	36
3 Les dermatoses impliquant le déséquilibre de la flore cutanée	38
3.1 La dysbiose	38
3.2 L'acné	38
3.2.1 Définition	38
3.2.2 Symptômes	39
3.2.3 Causes	41
3.2.4 Prise en charge	43
3.2.5 Rôle du microbiote cutané dans la dermatose	48
3.2.6 Traitement en relation avec le microbiome	51
3.2.7 Conseils.....	56
3.3 Le psoriasis	57
3.3.1 Définition	57
3.3.2 Symptômes	57
3.3.3 Causes	59
3.3.4 Prise en charge	60
3.3.5 Rôle du microbiote cutané dans la dermatose	63
3.3.6 Traitements en relation avec le microbiome	64

3.3.7	Conseils	67
3.4	La dermatite atopique (DA)	68
3.4.1	Définition	68
3.4.2	Symptômes	69
3.4.3	Causes	70
3.4.4	Traitements.....	72
3.4.5	Rôle du microbiome cutané dans la dermatite atopique	73
3.4.6	Traitement utilisant le microbiome cutané.....	77
3.4.7	Conseils.....	80
3.5	La dermite séborrhéique	81
3.5.1	Définition	81
3.5.2	Symptômes	81
3.5.3	Causes	82
3.5.4	Traitements.....	82
3.5.5	Rôle du microbiome dans la dermatite séborrhéique	83
3.5.6	Traitement utilisant le microbiome cutané.....	85
3.5.7	Conseils.....	87
3.6	La rosacée	88
3.6.1	Définition	88
3.6.2	Symptômes	88
3.6.3	Causes	90
3.6.4	Traitements.....	93
3.6.5	Rôle du microbiome dans la rosacée.....	94
3.6.6	Traitement utilisant le microbiome cutané.....	96
3.6.7	Conseils.....	100
	Conclusion	101
	Bibliographie :	104
	Serment de Galien	111

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement Mme SAVELLI Marie Pierre d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir guidée, encadrée et aidée tout au long de la rédaction. Merci d'avoir été aussi disponible et de m'avoir donné tous vos bon conseils.

Je remercie Mme BAGHDIKIAN Béatrice d'avoir accepté de présider ma soutenance.

Un grand merci à Mme DUPIN Anne d'avoir accepté de participer au jury mais aussi de m'avoir conseillée pour la rédaction de cette thèse. Je la remercie également de m'avoir accompagnée tout au long de mes études, d'avoir partagé ses nombreuses connaissances avec moi et de continuer à me former tous les jours. Je m'estime chanceuse et heureuse d'avoir été son petit padawan.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à ma famille pour m'avoir poussée et motivée pendant mes années lycée et fac afin que je puisse exercer ce beau métier.

Remerciements à mon chéri pour son soutien dans les moments de doutes, de me supporter depuis 11 ans et pour tout l'amour qu'il m'apporte au quotidien. Je remercie aussi ma meilleure amie Laura d'avoir revue ma présentation avec moi pour ma soutenance et pour tout depuis notre 1^{ère} année de maternelle. Merci aussi à tous mes amis pour tout ce que vous m'apportez et nos magnifiques soirées : A ma Chachou si loin de nous, à ma Annouille, Dam et Paulito d'amour, à mon Dylou, à ma Maellou, à mon Père-Yves et ses blagues, à mon petit petpet et à Loulou qui me force à boire.

Merci à mes copines de pharma, à Mathilde le meilleur binôme pendant 3ans, à Margaux et Chaimae pour nos 3 ans de spé off, je vous aime.

Merci à ma merveilleuse collègue Sabrina de m'avoir soutenue, motivée tout au long de cette thèse et de prendre soins de moi au quotidien. (elle m'a un peu forcée pour la mettre en dédicace je tiens à préciser mais c'est avec plaisir cœur sur toi). Merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie des Arcades pour m'avoir accompagnée et formée tout au long de mes études.

Liste des figures

Figure 1 : Coupe des différentes couches de tissus de la peau

Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme

Figure 3 : Coupe d'un follicule pilosébacé

Figure 4 : Schéma des principaux rôles de la peau

Figure 5 : Schéma des desmosomes et cornéodesmosomes

Figure 6 : Les différents sous type de LT CD4+ en fonction de l'effet de l'agent pathogène sur la CPA

Figure 7 : Représentation du microbiote et du microbiome

Figure 8 : Évolution du microbiome de la peau de l'avant-bras en fonction de l'âge

Figure 9 : Lien intestin-cerveau-peau dans les lésions cutanées

Figure 10 : Représentation des différents rôles de barrière physique, chimique, immune et microbienne du microbiome cutané

Figure 11 : 1^{er} stade : Acné rétentionnelle

Figure 12 : 2^{ème} stade : Acné inflammatoire papulo-pustuleuse

Figure 13 : 3^{ème} stade : Acné nodulaire

Figure 14 : Prise en charge de l'acné en fonction du stade de gravité

Figure 15 : Mécanisme d'action des différents traitements de l'acné

Figure 16 : Perte de diversité des différents phylotypes de *C. Acnes*

Figure 17 : Plaques rouges recouvertes de squames blanchâtres apparaissant lors d'une poussée de Psoriasis

Figure 18 : Les différentes formes cliniques du Psoriasis

Figure 19 : Schéma représentant le rôle du système immunitaire dans l'inflammation chronique du psoriasis

Figure 20 : Les différents traitements utilisés dans le Psoriasis avec leur site d'action

Figure 21 : Courbe montrant l'alternance entre les pics d'eczéma et les phases de rémissions

Figure 22 : Évolution de la localisation des plaques d'eczéma en fonction de l'âge

Figure 23 : Lésions d'eczéma chez l'adulte et le nourrisson

Figure 24 : Mécanisme immunitaire de la dermatite atopique

Figure 25 : Schéma montrant la composition du microbiome cutané dans la DA comparé à la peau saine et ses conséquences

Figure 26 : Apparence des lésions au niveau du visage et du cuir chevelu de la DS

Figure 27 : Rôle de Malassezia spp. dans la physiopathologie de la DS

Figure 28 : Forme érythémato-télangiectasique de la rosacée

Figure 29 : Forme papulo-pustuleuse de la rosacée

Figure 30 : Forme oculaire de la rosacée

Figure 31 : Forme hypertrophique de la rosacée

Figure 32 : Les mécanismes pathologiques de la rosacée

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition de la flore commensale et transitoire

Tableau 2 : Tableau des microorganismes les plus abondants en fonction de la zone anatomique

Tableau 3 : Molécules produites par les bactéries intestinales agissant directement ou indirectement sur la peau

Tableau 4 : Les différents degrés de sévérité de l'acné

Liste des abréviations

ORL : Oto-rhino-laryngologie

UV : Ultra-violet

TLR : Toll-Like Receptors

NLR : Nod (Nucleotide Oligomerization Domain)Like Receptor

LT : Lymphocyte Thymus

LT CD8 : Lymphocyte T cytotoxique ou T killer

LT CD4 ou Th : Lymphocyte T auxiliaire ou T helper

Treg : Lymphocyte T régulateur

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

HLA : Human Leukocyte Antigen

TCR : T-Cell Receptor

PRR : Pattern Recognition Receptor

BCR : B-Cell Receptor

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

Ig : Immunoglobine

IFN- γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

TNF : Tumor Necrosis Factor

PH : Potentiel Hydrogène

ADN : Acide DéoxyriboNucléique

SCN ou CoNS : Staphylocoques à Coagulase Négative

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

ahR : Aryl hydrocarbon Receptor

hBD : Human bêta-Défensine

AMP : Peptide antimicrobien

B-hCG : Gonadotrophine chorionique humaine

PNN : Polynucléaire neutrophiles

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

GAS : Streptococcus du groupe A

TGF- β : Transforming grow factor bêta
HPV : Human Papillomavirus
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
FMT : Fecal microbiota transplantation
DA : Dermatite atopique
TSLP : Lymphopoiétine stromale thymique
SEA : entérotoxine staphylocoque de type A
TSST-1 : Toxic-shock-syndrom-toxin-1
DS : Dermite séborrhéique
TG : Triglycérade
AGI : Acide gras insaturé
KLK5 : Kallicroéine-5
VEGF : Vascular endothelial growth factor
TRP : Transient receptor potential

Introduction

Les microorganismes, tels que les bactéries, les virus, les champignons et les protozoaires, ont émergé il y a plusieurs milliards d'années, s'adaptant et colonisant progressivement divers environnements jusqu'à l'homme. En raison de leur petite taille et de leur génome limité, une quelconque mutation peut avoir des conséquences immenses.

Des milliards de microorganismes vivent en symbiose sans nuire à l'hôte dans l'ensemble du corps humain et forment ce qu'on appelle « un microbiote ». Leur colonisation diffère selon les parties du corps : on distingue ainsi le microbiote intestinal, le microbiote vaginal, le microbiote urinaire, le microbiote respiratoire, le microbiote ORL et enfin le microbiote cutané. En tant qu'organe le plus étendu du corps humain, la peau offre aux microorganismes tous les nutriments nécessaires à leur développement.

En 2008, le National Institutes of Health (NIH) aux États-Unis a entrepris l'étude intitulée « Projet Microbiome Humain », permettant de caractériser génétiquement la composition du microbiote par le biais de techniques de séquençage à haut débit. Cette investigation a également permis de comprendre la fonction du microbiote ainsi que ses mécanismes fonctionnels. En conséquence, une cartographie génétique précise du microbiote cutané a été élaborée, donnant ainsi lieu à l'introduction du terme « microbiome ».

L'association des approches de métagénomique quantitative, consistant en la comparaison des microbiotes pathologiques et sains, et de la métagénomique fonctionnelle, axée sur l'analyse des mécanismes d'interaction entre les cellules et les microorganismes, a donné aux scientifiques la possibilité d'explorer la corrélation entre le microbiote et les pathologies.

Quel est le rôle précis des microorganismes présents sur notre peau ? Sont-ils simplement là pour se nourrir, ou bien nous procurent-ils des avantages en retour ?

Pendant de nombreuses années, l'idée prédominante était que les microorganismes exploitent l'homme pour leurs nutriments et ne provoquent que des dommages et des infections. En réponse, au fil du temps, la société a mis en place une hygiène excessive, avec un recours abusif à des produits tels que les savons, les déodorants, les antiseptiques et les antibiotiques ce qui a fini par perturber totalement le microbiote cutané et la barrière de la peau.

Cependant, des études récentes ont révélé que l'homme tire également des avantages de cette colonisation, se protégeant ainsi des pathogènes extérieurs grâce à l'activité antimicrobienne du microbiote cutané ainsi que par son éducation du système immunitaire.

Cette symbiose entre le microbiote cutané et l'homme, et l'équilibre du microbiome cutané, sont donc cruciaux pour la santé humaine. Il n'est pas seulement nécessaire d'agir sur le microbiote lui-même, mais aussi sur son environnement, en l'occurrence la peau, qui permet de maintenir cet équilibre. Malheureusement, il arrive parfois qu'un déséquilibre de la flore cutanée survienne, conduisant à des pathologies cutanées.

En pharmacie d'officine, le marché des probiotiques est en plein essor, avec une augmentation significative du nombre de laboratoires développant des produits visant à maintenir l'équilibre du microbiome. L'objectif étant de développer par la suite des traitements personnalisés sur mesure pour réparer et rééquilibrer le microbiome de chacun.

Quel est précisément le rôle des microorganismes dans les dermatoses ? Est-ce que la pathologie a un impact sur le microbiome, ou est-ce que le microbiome participe au déclenchement de la pathologie ? Quels sont les mécanismes par lesquels ils interviennent dans les dermatoses inflammatoires ?

La structure de cette thèse dont l'objectif central est d'apporter des réponses concrètes à ces questions, se décompose en trois parties distinctes. La première partie établit les bases du sujet en proposant une analyse détaillée de la peau ainsi que de ses diverses fonctions. La seconde partie se concentre sur une exploration approfondie du microbiome cutané, où sont abordées sa composition, son évolution temporelle, et sont mis en lumière ses multiples rôles sur les plans physique, chimique, immunitaire et microbiologique. La troisième et dernière partie examine l'incidence du microbiome cutané sur cinq dermatoses inflammatoires majeures : l'acné, le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique et la rosacée. Elle explore également les traitements spécifiquement développés pour rétablir l'équilibre dans chaque pathologie. Ces affections cutanées ont été sélectionnées en raison de leur prévalence élevée à l'échelle mondiale.

1 La peau

La peau est l'organe le plus étendu du corps humain avec près de 2m² de surface. Sa structure spécifique et sa composition variée et complexe lui confère une fonction principale de bouclier face aux agents extérieurs (pollution, UV, microbes..), mais aussi de nombreux rôles biologiques et biochimiques essentiels à la vie comme la régulation thermique, le contrôle des sens, la synthèse hormonale, l'autoréparation et enfin un rôle immunitaire important. Le microbiote cutané contribue également à la fonction barrière de la peau.

1.1 La structure de la peau

La peau est constituée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

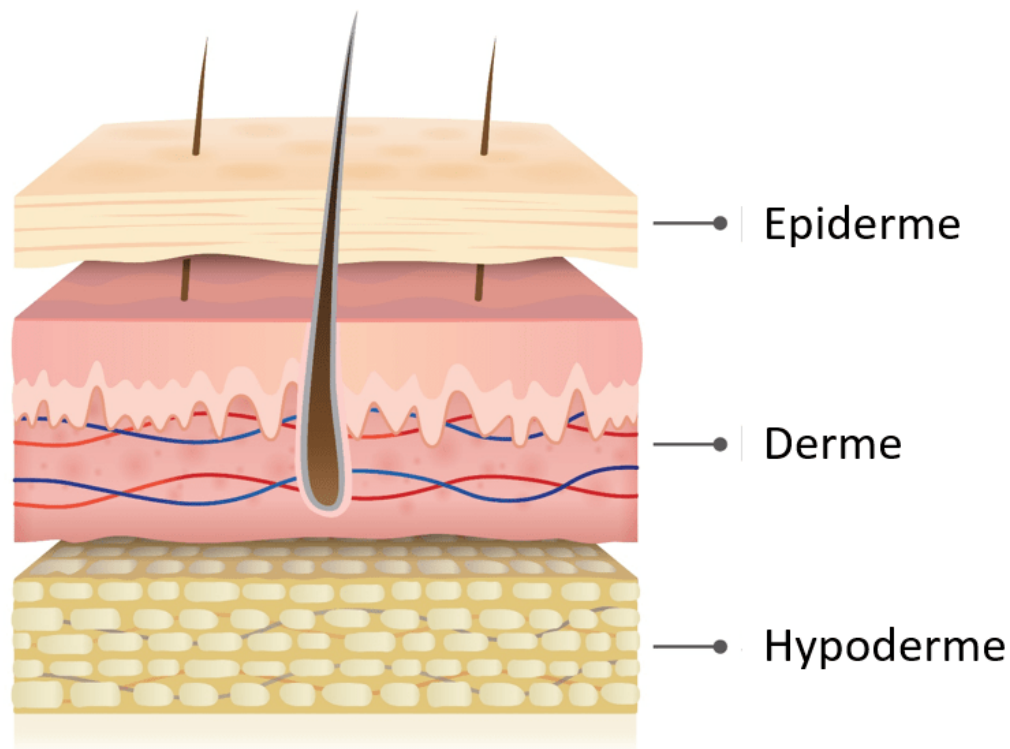


Figure 1 : Coupe des différentes couches de la peau (1)

On y trouve aussi des annexes représentées par les cheveux, poils, ongles, glandes sudoripares et glandes sébacées.

1.1.1 Épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau. C'est un épithélium pavimenteux¹, stratifié² et kératinisé³ qui se renouvelle continuellement.

Avec une épaisseur comprise entre 0,05 et 1 mm selon l'endroit du corps, il est lui-même composé de quatre couches.

La plus profonde, la couche basale *ou stratum basale*, est composée d'une couche unique de cellules, les kératinocytes, et entre quelques mélanocytes qui ont pour rôle de synthétiser un pigment, la mélanine, qui est responsable de la couleur de la peau et la protège contre les effets néfastes des rayons UV. Ces kératinocytes qui représentent près de 90% des cellules épidermiques vont par la suite se différencier progressivement à travers les différentes couches de l'épiderme tout en migrant vers les couches extérieures et se charger en kératine ayant un rôle crucial dans le revêtement cutané.

La seconde couche, la couche épineuse *ou stratum spinosum* est constituée de quatre à cinq épaisseurs de kératinocytes tous liés entre eux ce qui procure une fonction d'imperméabilité à la peau.

Puis vient la couche granuleuse *ou stratum granulosum*, où les cellules sont totalement chargées en kératine et commencent à s'aplatir.

Et enfin les cellules sont complètement différenciées en cornéocytes pour former la couche cornée *ou stratum corneum* puis les cellules desquament les unes après les autres à la surface. Ce renouvellement cellulaire permanent, appelé aussi le phénomène de kératinisation, dure en moyenne entre 4 à 6 semaines et permet donc à la peau de remplir sa fonction de protection mécanique avec une résistance au frottement et à la pénétration de corps étrangers.

Dans toutes ces couches, en plus des kératinocytes et des mélanocytes sont aussi présentes les cellules de Langerhans, cellules présentatrices d'antigènes capables de participer à une immunisation contre des antigènes qui seraient présents localement et les cellules de Merkel, cellules neuroendocrines qui confèrent à l'épiderme une sensibilité. (1-4)

¹ Dont les cellules superficielles sont aplaties et à bord irrégulier.

² Des couches superposées de cellules dans un tissu conjonctif.

³ Chargé de kératine.

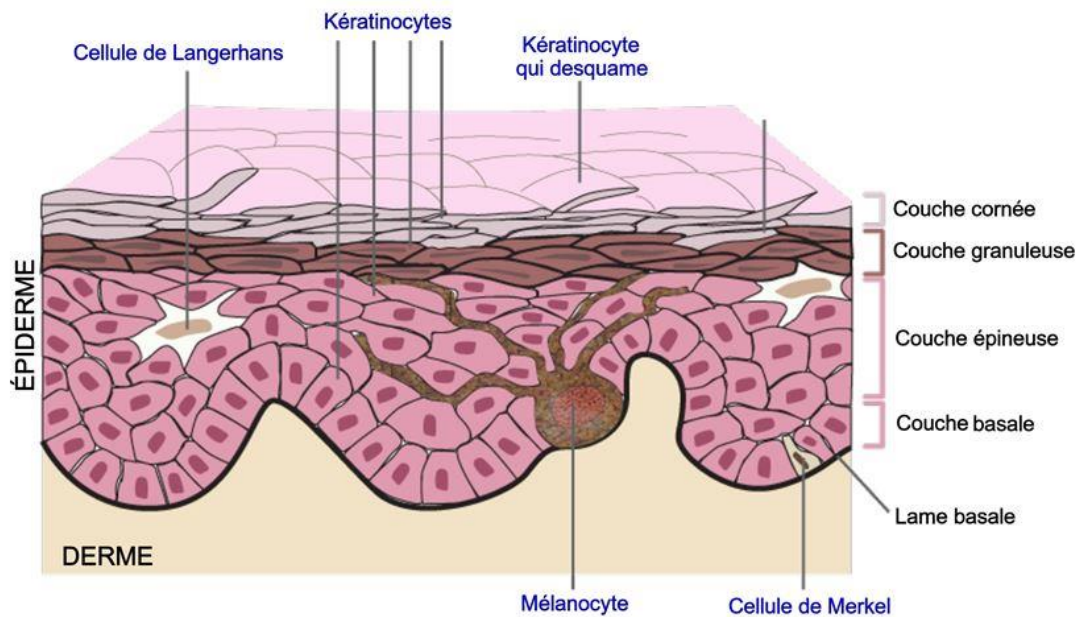


Figure 2 : Coupe transversale de l'épiderme (2)

L'épiderme contient aussi plusieurs centaines de pores par centimètre carré, par lesquels s'écoulent la sueur et le sébum. Ces deux substances se mêlent en surface pour former le film hydrolipidique qui hydrate et protège la peau en permanence.

En revanche, l'épiderme ne possède ni vaisseau sanguin ni vaisseau lymphatique.

1.1.2 Derme

Le derme est situé juste en-dessous de l'épiderme. De plus grande épaisseur, c'est un tissu conjonctif qui soutient l'épiderme et lui apporte les éléments nutritifs indispensables grâce aux nombreux vaisseaux qui le parcourent. Il est constitué principalement d'une matrice extra cellulaire composée à 80% d'eau en raison de la présence de mucopolysaccharides qui forment un gel capteur d'eau où baignent les cellules principales, les fibroblastes. Ces dernières synthétisent deux types de fibres : le collagène et l'élastine. Le collagène permet à la peau d'être solide et résistante et l'élastine souple et élastique.

Le derme est divisé en deux parties : le derme papillaire le plus superficiel et le derme réticulaire le plus profond qui diffère par la composition de la matrice extra cellulaire.

C'est dans celui-ci qu'on retrouve également une grande majorité des éléments annexes de la peau. (1-3,5)

1.1.3 Hypoderme

C'est la couche la plus profonde de la peau. Elle est composée principalement d'adipocytes, des cellules graisseuses qui permettent d'amortir les pressions exercées sur la peau et protègent des variations de température.

1.1.4 Annexes implantées

La peau contient également plusieurs annexes dont les glandes cutanées (glande sudoripares eccrine/apocrine et glandes sébacées) et les phanères (poils et ongles).

1.1.4.1 *Les glandes sudoripares*

Il s'agit de glandes exocrines⁴ qui sécrètent de la sueur pour lutter contre la chaleur. Lorsque la température du corps s'élève, les molécules d'eau passent de l'état liquide à celui de vapeur, elles absorbent un peu de chaleur au passage. Il en existe 2 types en fonction de leur localisation et du type de sueur qu'elles sécrètent. La glande eccrine⁵ surtout présente au niveau des paumes des mains et des pieds, permet la thermorégulation par la transpiration alors que l'apocrine⁶ surtout présente au niveau des aisselles et des parties génitales, participe peu à la thermorégulation et permet la sécrétion des phéromones.

1.1.4.2 *La glande sébacée*

Localisée au niveau du derme, il s'agit encore d'une glande exocrine mais cette fois-ci holocrine⁷, généralement appendue à un follicule pileux formant ainsi ensemble le follicule pilo-sébacé. La densité est plus importante sur certaines zones comme le haut du dos, le visage et les avant-bras mais nul au niveau palmo-plantaire. Les sébocytes, cellules épithéliales présentes au niveau des glandes sébacées, synthétisent et sécrètent le sébum qui est une mixture lipidique (triglycéride, acide gras, esters, squalène et esters de cholestérols) en proportion relativement constante.

⁴ Glande qui déverse ses produits de sécrétion à la surface de la peau (eccrine) ou dans une cavité naturelle communiquant avec le milieu extérieur (apocrine ou sébacée).

⁵ Glande qui déverse ses produits à la surface de la peau.

⁶ Glande qui déverse ses produits dans le follicule pileux associé menant à la surface de la peau.

⁷ Glande dont la sécrétion est le résultat de la séparation et de l'expulsion complète des cellules sécrétantes qui la constituent.

L'équilibre de ces différents constituants est important pour que le sébum possède les qualités requises et favorise le développement de la flore commensale permettant le maintien de l'homéostasie de la peau. La production de sébum est soumise à une régulation principalement hormonale par les androgènes mais interviennent aussi d'autres facteurs exogènes comme l'alimentation, le rayonnement UV et endogènes comme la température, la sudation importante, le cycle menstruel, le rythme circadien, l'âge, le stress..

Ce sébum remplit plusieurs fonctions physiologiques dont la principale correspond à la production continue du film hydrolipidique qui concourt à l'hydratation cutanée et à l'équilibre de la flore cutanée. (6,7)

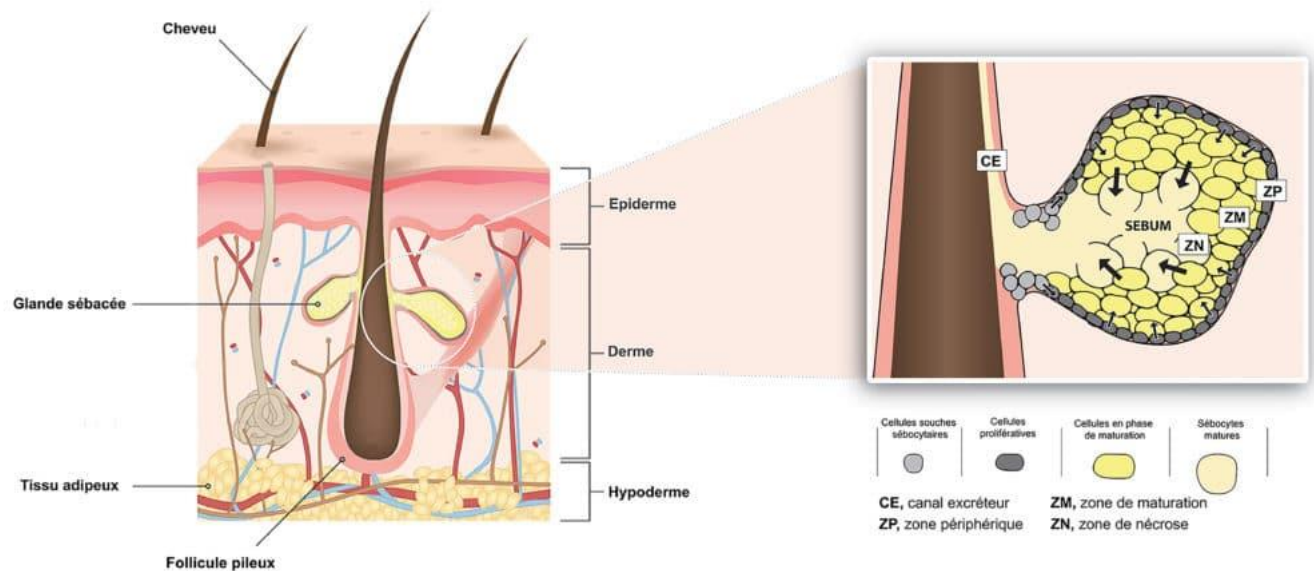


Figure 3 : Coupe d'un follicule pilosébacé (6)

1.2 La fonction « barrière multifonctionnelle » de la peau

La peau, première barrière de défense de l'organisme agit sur le plan physique, chimique et biologique.

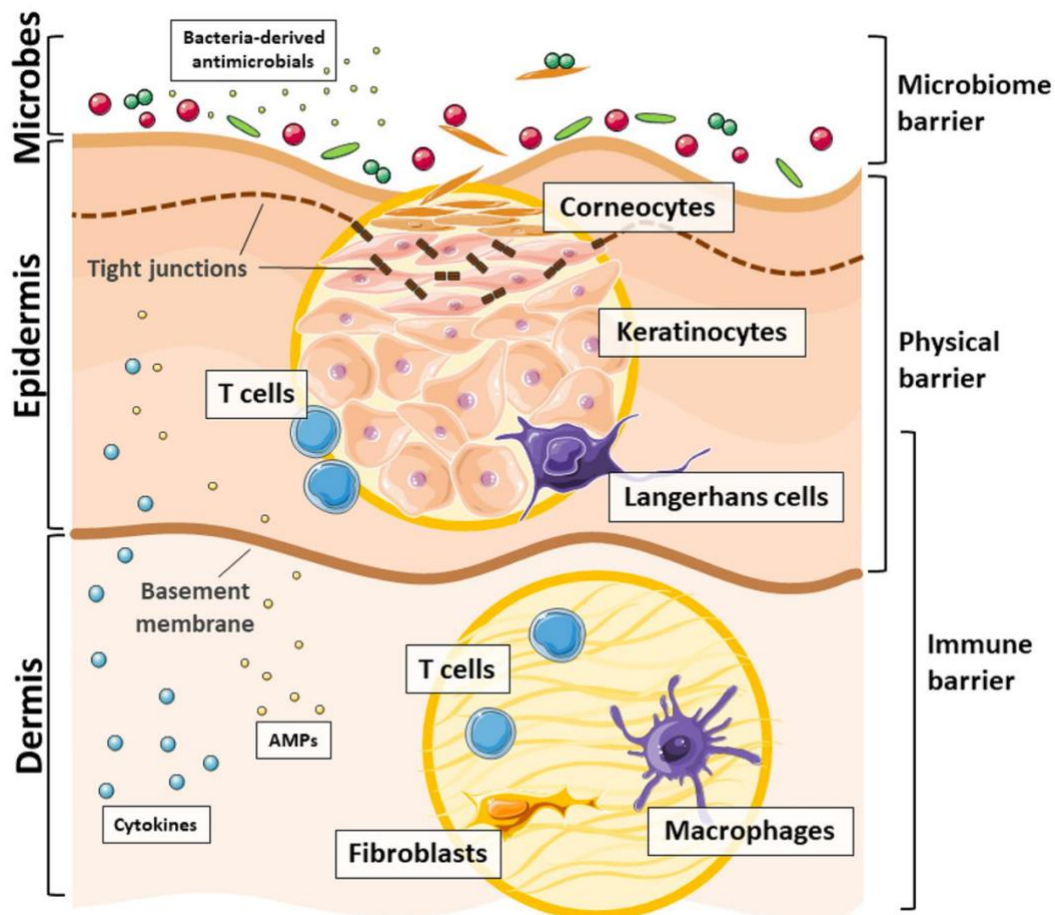


Figure 4 : Schéma des principaux rôles de la peau (8)

1.2.1 Une barrière physique

Grâce à ses trois couches et ses différents composants, la peau saine agit comme une première barrière entre le milieu extérieur (agents infectieux, traumatismes, rayon UV, changement de température, allergène...) et l'intérieur de notre corps. Ce rôle est en grande partie assuré par la structure particulière de la couche cornée de l'épiderme. Elle est composée de kératinocytes juxtaposés, complètement différenciés en cornéocytes qui possèdent une enveloppe cornée rigide qui, par sa structure protéique, est reliée à l'intérieur au réseau dense de filaments de kératine de la matrice intracornéocytaire et par sa structure lipidique, reliée à l'extérieur de la cellule aux jonctions intercellulaire « les desmodomes ». Cette structure particulière confère à la peau solidité et résistance et fait de la peau une barrière quasi-infranchissable. (4,9)

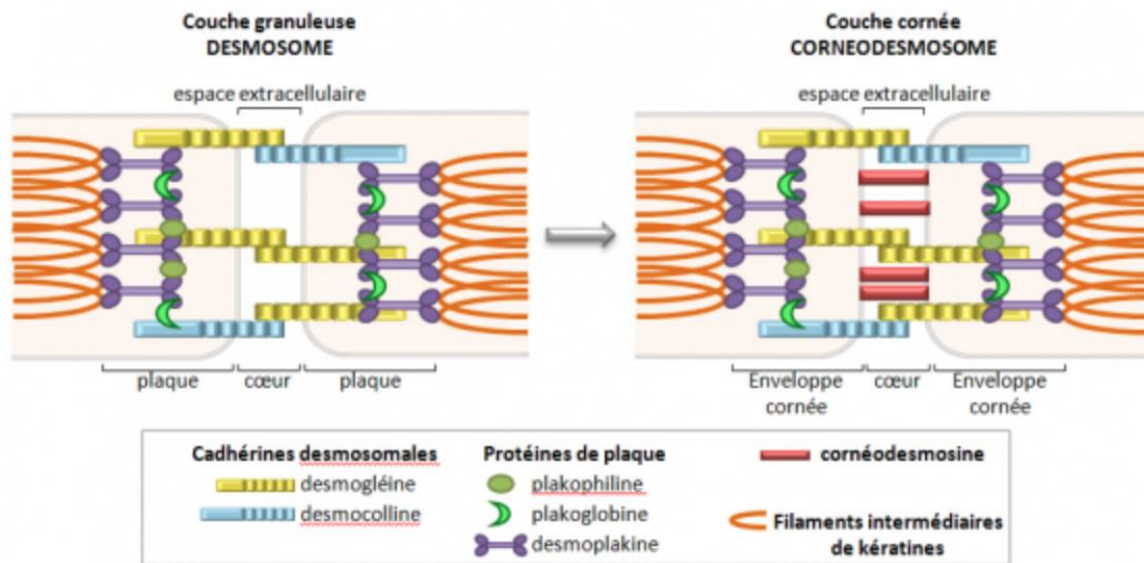


Figure 5 : Schéma des desmosomes et cornéodesmosomes (10)

De plus, l'autorenouveau continu de la peau permet d'éliminer les microorganismes installés en surface.

1.2.2 Une barrière biologique

Lorsque la barrière physique est endommagée, le système immunitaire intervient à son tour.

Il existe une réponse immunitaire de deux types : en premier lieu l'immunité innée qui va intervenir rapidement par la production de l'interleukine⁸ IL-1a, de peptides antimicrobiens par les kératinocytes et les sébocytes mais elle est non spécifique ; en deuxième lieu l'immunité adaptative va mettre plus de temps à agir mais grâce à sa mémoire va pouvoir par la suite répondre plus vite et plus efficacement à une nouvelle infection.

Les principales cellules de l'immunité sont les kératinocytes, les cellules de Langerhans (cellules dendritiques) et les lymphocytes.

- Les kératinocytes agissent en première ligne de défense, expriment des récepteurs de type TLR (Toll-Like Receptors) qui sont des récepteurs de reconnaissance de forme (PRR) reconnaissant des motifs moléculaires associés aux agents pathogènes spécifiques (PAMPs). Ils sont capables de produire des peptides antimicrobiens, notamment les défensines et les cathélicidines, qui vont directement tuer ou inactiver les microorganismes.

⁸ Les interleukines sont un type de cytokine. Elles sont produites par les globules blancs et agissent comme des messagers pour réguler et stimuler le système immunitaire. (11)

- Les cellules de Langerhans qui sont des cellules sentinelles reconnaissent des structures moléculaires spécifiques des agents infectieux grâce aux récepteurs TLR et NLR (Nod-Like Receptors). Elles sont alors capables de phagocyter le microorganisme et, une fois activées, elles vont par la suite migrer dans les ganglions et présenter l'antigène microbien aux lymphocytes (LT immature). Le LT naïf activé devient alors soit un LT mémoire soit un LT effecteur qui se retrouve au niveau de l'épiderme : LTCD8+ cytotoxique ou LT-CD4+ auxiliaire (Th) en fonction du type de présentation de l'antigène respectivement par le CMH⁹ 1 ou par le CMH 2 au niveau du TCR (T Cell Receptors) des LT. Les LT CD8+ vont induire directement l'apoptose des cellules infectées alors que les LT CD4+ vont activer les LB en se liant au BCR (B Cell Receptors) pour produire des anticorps spécifiques IgG, IgA ou IgE. Les LT CD4+ vont se différencier en plusieurs sous type de de cellules Th (figure 6) : Th1, Th2, Th17, Th22 et T régulatrice qui sécrètent des cytokines différentes et vont finalement influencer le niveau d'activation des macrophages, des neutrophiles, des éosinophiles et des Ig produites. Les cellules Th1 produisent IFN- γ et IL-2, les Th2 produisent IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et activent la réponse des polynucléaires éosinophiles, les Th17 sécrètent IL-17 et IL-22 et les Th22 produisent IL-22 et TNF- α ¹⁰. (4)

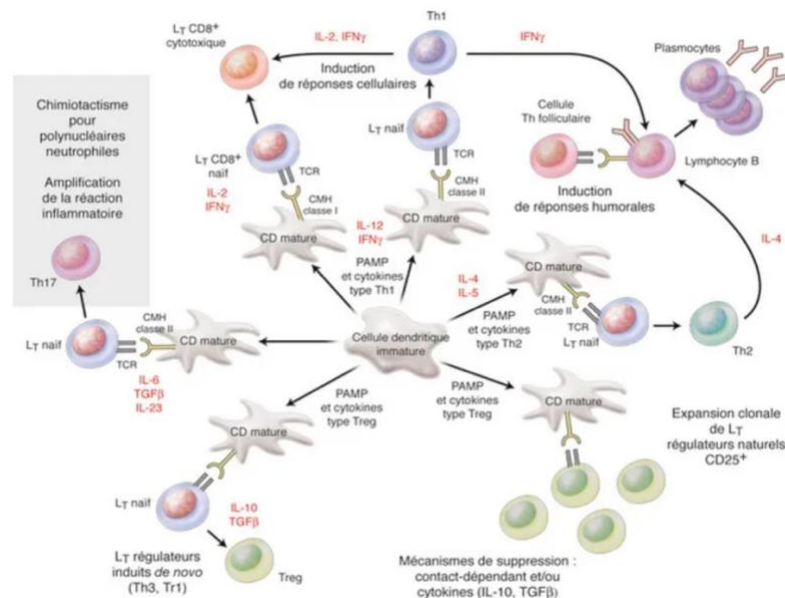


Figure 6 : Les différents sous type de LT CD4+ en fonction de l'effet de l'agent pathogène sur la CPA (13)

⁹ Le CMH ou système HLA sont des glycoprotéines présentes au niveau des membranes plasmiques des cellules. Il sert à la reconnaissance des marqueurs du soi, c'est à dire a différencié le soi du non soi. Les molécules du CMH-1 sont présentes sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme et les molécules du CMH-2 sur certaines cellules immunitaires notamment les CPA.

¹⁰ Le tumor necrosis factor α (TNF α) est une cytokine-clef impliquée dans la cascade de l'inflammation. (12)

Mais ce n'est pas tout, la peau comprend aussi une flore cutanée spécifique et diversifiée vivant à la surface et dans la profondeur de l'épiderme qui la protège des microorganismes extérieurs.

1.2.3 Une barrière physico-chimique

Plusieurs paramètres physico-chimiques participent à ce rôle de barrière protectrice.

- Tout d'abord, la peau est composée à 70% d'eau, 27,5% de protéines, 2% de lipides, et de 0,5% de sels minéraux et oligo-éléments. L'homéostasie hydrique est obtenue grâce à l'empilement spécifique des lipides de la couche cornée, composé de céramides, cholestérols et acide gras qui empêche l'eau de s'échapper.
- Le film hydrolipidique, émulsion d'eau et de gras, recouvre et protège la couche cornée de l'épiderme, couche la plus superficielle de la peau. En effet par sa texture il repousse les microorganismes étrangers et permet à la peau de rester souple. Il est composé principalement de sueur, de lipides sébacés, de cornéocytes et de plusieurs acides comme l'acide lactique, l'acide pyrrolidone carboxylique et des acides aminés. Ce manteau acide permet d'obtenir un pH légèrement acide à la surface de la peau. (14)
- Le pH cutané se situant aux alentours de 5, est donc légèrement acide. Ainsi, il participe à la protection de la peau, en limitant la croissance des microorganismes pathogènes mais aussi au maintien de la flore cutanée commensale, véritable allié pour notre peau. Plusieurs facteurs externes (température, pollution, produits chimiques, hygiène..) ou internes (sexe, hormones, génétique, âge ..) peuvent venir modifier ce pH et fragiliser la barrière cutanée qui devient plus sensible aux agents extérieurs. (15)
- La peau participe aussi à la thermorégulation du corps humain pour que celui-ci reste à 37°C. En effet, le déficit de chaleur est réduit par un système de vasoconstriction cutanée artériolaire ou au contraire le surcroît de chaleur est éliminé par une vasodilatation cutanée ainsi que par la sudation, si bien que la température de la peau peut varier entre 30-40° en fonction des zones. Cette variation de température est importante pour le développement de la flore microbienne cutanée. (16)(17)

2 Le microbiome cutané

2.1 Définition

Un microbiote est un ensemble de microorganismes composé de bactéries mais aussi, de virus, de champignons et de parasites non pathogènes qui vivent en symbiose avec le corps humain. Plusieurs microbiotes co-existent au sein d'un même hôte, selon l'organe colonisé. Le microbiote cutané ou flore cutanée représente donc tous les microorganismes qui résident à la surface de la peau sans nuire à l'hôte.

Ils y vivent selon un équilibre propre à chacun et participent au rôle de barrière de la peau.

Le microbiome cutané lui fait référence à l'ensemble des gènes codés par tous les microorganismes ce qui donne des informations sur les espèces qui y vivent mais notamment sur les fonctions codées par ces micro-organismes.

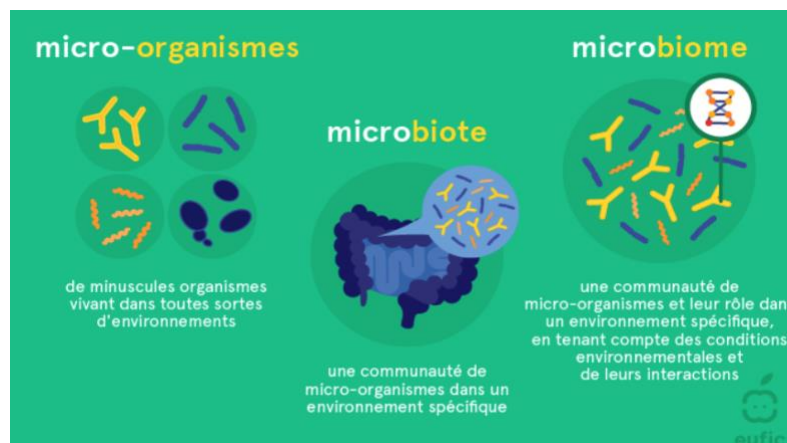


Figure 7 : Représentation du microbiote et du microbiome (18)

Ce microbiome cutané a été mis en évidence par des techniques qui utilisent la biologie moléculaire avec l'analyse d'ADN. Ce sont des techniques de séquençage de génome, c'est à dire, analyser l'ordre des acides aminés. Il porte le nom de séquençage « métagénomique ».

Deux techniques principalement ont été utilisées :

- Celle du séquençage d'amplicon 16S qui porte sur l'analyse de l'ADN codant pour la région 16S du ribosome bactérien (organisme intracellulaire chargé de la synthèse des protéines qui possède l'avantage d'être très bien conservé au cours du temps).
- Celle du séquençage métagénomique shogun qui permet l'analyse de l'ADN total bactérien contenu dans l'échantillon.

2.2 Composition et évolution

La peau abrite un microbiote cutané grandement diversifié et complexe. Sa composition dépend de l'âge, de facteurs environnementaux et du microenvironnement cutané en fonction de l'humidité, de la sécheresse et de la production de sébum. De l'ADN du microbiome cutané a été retrouvé dans le liquide amniotique, sa formation débiterait donc chez le fœtus mais il serait acquis en grande partie dès la naissance par le microbiote vaginale de la maman lors de l'accouchement par voie basse ou par le microbiote cutané lors de césarienne. Il va ensuite évoluer au cours de la croissance et c'est à l'adolescence avec le changement hormonal que le microbiote cutané va complètement se remodeler avec une perte de diversité et une production de sébum plus importante propice au développement des microorganismes lipophiles tels que *Cutibacterium* et *Malassezia*.

Après ces deux phases, le microbiote à l'âge adulte devient relativement stable grâce à la symbiose existante entre les microorganismes entre eux et avec l'hôte. (19)

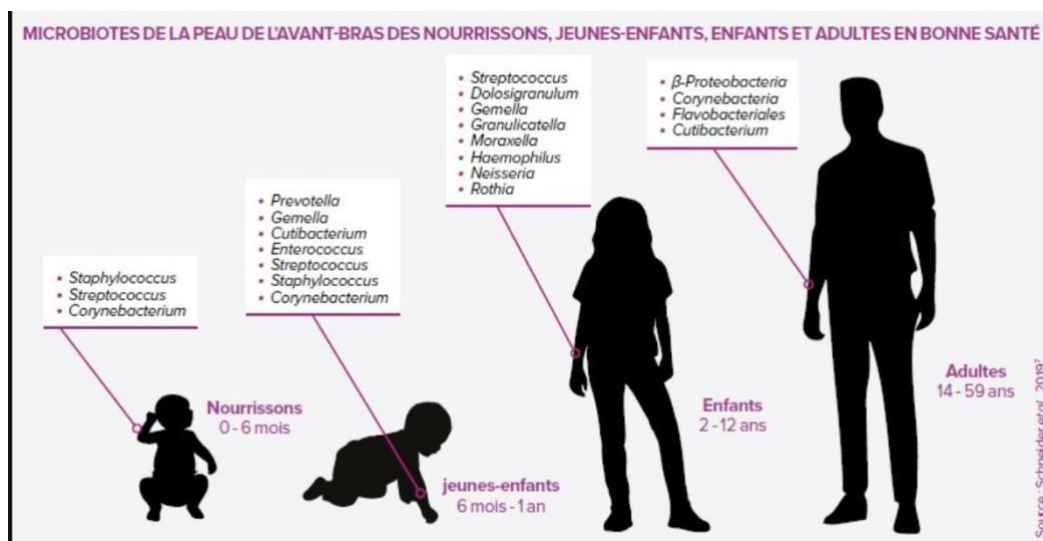


Figure 8 : Évolution du microbiote cutané de l'avant-bras en fonction de l'âge (19)

Il existe deux microbiotes cutanés bien distincts :

- Une flore cutanée dite « résidente ». Il s'agit de la flore commensale non pathogène où les microorganismes vivent en symbiose avec la peau. La flore commensale a une composition relativement stable avec principalement des bactéries à Gram positif¹¹ comme les staphylocoques avec notamment des staphylocoques à coagulase négatif¹² avec majoritairement *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis* et *S. haemolyticus*, mais aussi les microcoques, les Corynébactéries avec *Corynebacterium spp* . et *Propionibacterium spp* et certaines bactéries à gram négatif¹³ comme *Acinetobacter spp*. Les bactéries aérobies¹⁴ vivent à la surface du *stratum corneum* et les bactéries anaérobies¹⁵ elles au contraire au fond des follicules pileux. Il y a aussi des levures lipophiles (*Malassezia*), des parasites proches des acariens (*Demodex*) et des virus comme *Papillomavirus*.
- La flore de transit pathogène, elle est composée surtout de bactérie à gram positif *Staphylococcus aureus*, Streptocoques, ou à gram négatif *Pseudomonas* ou encore des levures type *Candida* qui peuvent venir coloniser durablement la peau quelques heures ou quelques jours mais n'est pas permanente.(16) (23)

¹¹ « Les bactéries Gram positives sont classées selon la couleur qu'elles prennent après avoir subi un processus chimique appelé coloration de Gram. Les bactéries Gram positives se colorent en bleu lorsque cette coloration est appliquée. La technique de coloration révèle des caractéristiques membranaires et de paroi de la bactérie. » (20)

¹² Les staphylocoques coagulase-négative (SCN) ne possèdent pas de coagulase, enzyme qui permet la conversion du fibrinogène en fibrine.

¹³ Les bactéries à Gram négatif apparaissent alors roses au microscope.

¹⁴ « Bactéries qui ne peuvent vivre, ou dont le développement n'est possible, qu'en présence d'oxygène. » (21)

¹⁵ « Bactéries qui ont du mal à vivre ou qui ne peuvent pas se multiplier en présence d'oxygène. » (22)

Tableau 1 : Composition de la flore commensale et transitoire cutanée (16)

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

Malgré une composition assez équilibrée, le microbiote varie d'une personne à l'autre selon différents facteurs liés à l'hôte tel que l'âge, le sexe, l'alimentation, le stress... Mais il existe aussi une variation intraindividuelle du microbiote cutané compte tenu des divers microenvironnements des différentes parties du corps conditionnés par le PH, la température, l'humidité, la composition en lipides, en protéines, en hormones et l'exposition aux UV.

Grâce à des études de séquençage sur ces différentes parties du corps, en fonction d'une zone sébacée, humide ou sèche il apparaît trois types de microbiote cutané.

Les sites sébacés (visage, cuir chevelu, cou et dos) sont dominés principalement par des bactéries lipophiles telles que le genre *Cutibacterium* qui a un rôle majeur dans l'acné. Les sites humides (aisselles, aine, ombilic, voute plantaire et orteils), eux sont colonisés plutôt par des genres tels que *Corynebacterium* et *Staphylococcus* et les sites secs (mains, avant-bras et fesses), qui sont le plus souvent en contact avec l'environnement extérieur ont un microbiote beaucoup plus diversifié.

En plus, virus et champignons aussi diffèrent selon la zone anatomique. (24,25)

Tableau 2 : Tableau des microorganismes les plus abondants en fonction de la zone anatomique (25)

TOP 3 DES MICRO-ORGANISMES LES PLUS ABONDANTS SELON LA ZONE DE PEAU				
	Zones sèches	Zones humides	Zones sébacées	Pied
Bactéries	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cutibacterium acnes</i> • <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> • <i>Streptococcus mitis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> • <i>Staphylococcus hominis</i> • <i>Cutibacterium acnes</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cutibacterium acnes</i> • <i>Staphylococcus epidermidis</i> • <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebacterium tuberculostearicum</i> • <i>Staphylococcus hominis</i> • <i>Staphylococcus warneri</i>
Eucaryotes (champignons, parasites)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malassezia restricta</i> • <i>Malassezia globosa</i> • <i>Aspergillus tubingensis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malassezia globosa</i> • <i>Malassezia restricta</i> • <i>Tilletia walkeri</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malassezia restricta</i> • <i>Malassezia globosa</i> • <i>Malassezia sympodialis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malassezia restricta</i> • <i>Trichophyton rubrum</i> • <i>Malassezia globosa</i>
Virus	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Virus Molluscum contagiosum</i> • Phage <i>Cutibacterium</i> • Polyomavirus à cellules de Merkel 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Virus Molluscum contagiosum</i> • Phage <i>Cutibacterium</i> • Polyomavirus HPyV6 	<ul style="list-style-type: none"> • Phage <i>Cutibacterium</i> • <i>Virus Molluscum contagiosum</i> • Polyomavirus à cellules de Merkel 	<ul style="list-style-type: none"> • Phage <i>Cutibacterium</i> • Polyomavirus à cellules de Merkel • <i>Alphapapillomavirus</i>

Pour finir, l'environnement extérieur joue un rôle crucial dans le développement et l'évolution de cette flore cutanée notamment avec l'hygiène de vie importante de nos jours comme les soins corporels excessifs utilisant des produits chimiques tels que le savon, le déodorant, le parfum qui viennent bouleverser cet équilibre, mais aussi les antibiotiques sur-prescrits, le lieu de vie géographique, les animaux de compagnie...

2.3 Axe intestin-cerveau-peau

Éloignés anatomiquement, il semblerait qu'il existe un lien fonctionnel entre l'intestin et la peau. En effet, un grand nombre de pathologies intestinales ont des répercussions sur l'état de la peau et altèrent la composition du microbiote cutané, l'intégrité de la barrière cutanée et la réponse immunitaire cutanée. Le microbiote intestinal est composé de 10^{12} micro-organismes qui produisent des molécules pouvant être bénéfiques ou au contraire néfastes pour le reste de l'organisme en passant par la circulation sanguine. En cas de dysbiose intestinale, la membrane intestinale devient poreuse¹⁶ et laisse passer des cytokines proinflammatoires et des bactéries dans le sang déclenchant des réactions immunitaires et inflammatoires au niveau cutané et est responsable de dysbiose à ce niveau. Premièrement, le microbiote intestinal en temps normal est responsable de la fermentation des fibres apportées par l'alimentation et produits des acides gras à chaîne courte qui peuvent avoir des effets antimicrobiens et modifier la composition du microbiote cutané et donc entraîner une dysbiose.

¹⁶ « Qui présente une multitude de pores, de petits trous » (26)

Dans un second temps, le microbiote intestinal peut intervenir aussi sur l'étanchéité et la solidité de la barrière cutanée. En effet certaines bactéries du microbiote intestinal produisent du phénol libre et du *p*-crésol qui, s'il est produit en trop grande quantité, est nocif pour les kératinocytes. Pour finir, la flore intestinale modulerait la réponse immune systémique avec par exemple les AGCC dotés d'effets anti-inflammatoires au niveau intestinal mais aussi cutané.

Tableau 3 : Molécules produites par les bactéries intestinales agissant directement ou indirectement sur la peau (27)

MOLÉCULES SYNTHÉTISÉES PAR LES BACTÉRIES INTESTINALES ET SUSCEPTIBLES D'AGIR DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT SUR LA PEAU		
Molécule	Bactérie productrice	Effets documentés / possibles sur la peau
Acides gras à chaîne courte (AGCC), par exemple butyrate, acétate, propionate	<i>Bacteroides, Bifidobacterium, Propionibacterium, Eubacterium, Lactobacillus, Prevotella</i>	Effets anti-inflammatoires
Tryptamine	Espèces de <i>Lactobacillus/Bacillus</i>	Démangeaisons
Triméthylamine	Espèces de <i>Bacillus</i>	Prévention de la fragilité des kératinocytes
Acétylcholine	Espèces de <i>Lactobacillus/Bifidobacterium</i>	Fonction barrière
GABA	Espèces de <i>Lactobacillus/Bifidobacterium</i>	Inhibition de la démangeaison
Dopamine	Espèces d' <i>Escherichia/Bacillus</i>	Inhibition de la croissance des cheveux
Sérotonine	Espèces d' <i>Escherichia/Streptococcus/Enterococcus</i>	Synthèse de mélatonine

Source : O'Neill et al., 2017²

D'autre part, les personnes souffrant de maladie cœliaque ont aussi souvent des dermatites ou des psoriasis associés et celles souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), de maladie de Crohn et de rectocolites hémorragiques, ont aussi des ulcères cutanés, des rougeurs ainsi que du psoriasis associés. De plus cette dysbiose intestinale jouerait également un rôle sur la production et l'action des neurotransmetteurs et neuromodulateurs causant un dysfonctionnement de la barrière cutanée.

Autre axe qui jouera un rôle sur la peau : l'axe cerveau-peau. En effet un stress psychologique augmente l'hormone du stress le cortisol qui a une action sur les lipides de la peau qui va la rendre plus perméable et moins solide. Autre conséquence du stress chronique, c'est l'activation du système inflammatoire notamment avec l'augmentation des concentrations du peptide C ou TNF alpha. (28,29)

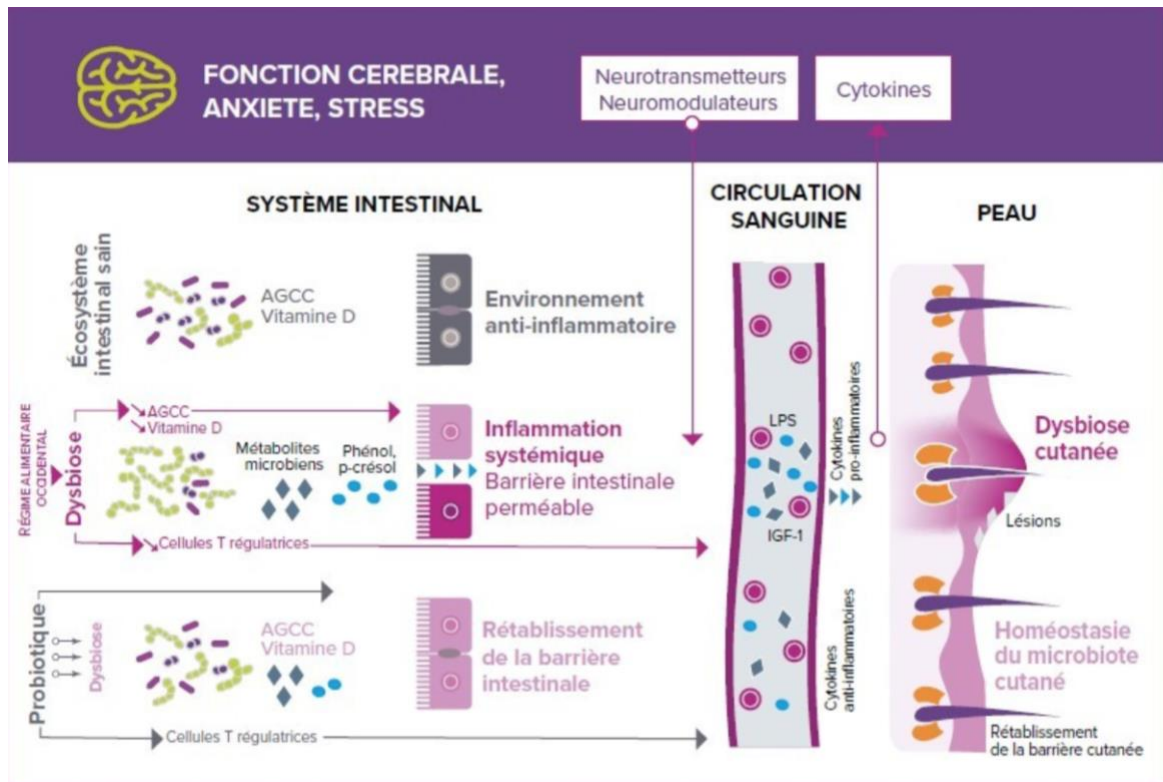


Figure 9 : Lien intestin-cerveau-peau dans les lésions cutanées (28)

2.4 Rôle

Le microbiote cutané assure la protection de l'organisme en formant une barrière immunitaire, microbienne, physique et chimique.

2.4.1 Une barrière physique

Comme vu précédemment, une première barrière physique est présente et est formée de plusieurs couches de kératinocytes au niveau de l'épiderme formant une occlusion complète de l'espace intercellulaire grâce aux jonctions serrées et empêchant ainsi tout passage de molécules du milieu extérieur vers le milieu intérieur. Des études récentes sur des souris ont montré que le microbiome cutané jouait un rôle important dans l'intégralité de cette barrière cutanée. En effet, lors de lésions cutanées, les microorganismes constituant notre microbiote cutané vont produire des métabolites qui vont venir activer l'ahR (aryl hydrocarbure Récepteur) des kératinocytes. L'activation de ce récepteur présent dans la peau va permettre la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. Des études récentes sur des souris dépourvues de microbiote ont montrées une barrière cutanée fragilisée.

De plus d'autres études ont montré que *S. epidermidis* sécrète une sphingomyélinase¹⁷ qui permet de produire du céramide¹⁸, composant essentiel de la barrière cutanée qui lutte contre la déshydratation et le vieillissement cutané.

2.4.2 Une barrière chimique

La barrière chimique dépend principalement du pH acide de la peau. En effet, ce pH acide obtenu par les différents acides gras et autres lipides sécrétés en partie par le microbiome, crée un environnement chimique non viable et empêche la croissance des bactéries. Par exemple, *C. acnes* et les *Corynebacterium* présents surtout au niveau des zones sébacées vont sécréter des lipases qui vont hydrolyser les triglycérides en acides gras libres. Ces acides gras et certains lipides en plus d'agir sur le pH cutané vont aussi directement tuer certaines bactéries pathogènes comme par exemple l'acide sapiénique présent au niveau de la couche cornée qui a une action directe sur le *Staphylococcus aureus*.

Les acides gras jouent non seulement un rôle dans la barrière chimique, mais aussi un rôle dans l'immunité cutanée puisqu'ils activent l'expression de la β -défensine humaine 2 (hBD-2), qui est un peptide antimicrobien¹⁹ (AMP). (24)

2.4.3 Une barrière immune

Ce microbiome cutané joue un rôle primordial dans l'éducation et la régulation du système immunitaire inné et acquis.

Tout d'abord les kératinocytes présentent un récepteur spécifique TLR qui est un PRR et qui va détecter les molécules produites par les bactéries et selon la molécule et la bactérie, une réponse immune va se mettre en place avec plusieurs mécanismes comme la voie de signalisation TLR, la synthèse d'interférons, de cytokines et de peptides antimicrobiens qui vont venir tuer ces microorganismes et par la suite déclencher des réponses immunes adaptatives grâce à l'induction de la maturation des cellules dendritiques par la voie de signalisation TLR.

¹⁷ La sphingomyélinase est une enzyme réalisant le clivage des shingomyélines en phosphocholine et céramides. (30)

¹⁸ « Sphingolipides naturellement présents dans la peau. Ils aident à former la barrière cutanée et à maintenir la peau hydratée. » (31)

¹⁹ Ces peptides constituent un groupe de molécules multifonctionnelles qui tuent les bactéries, les virus enveloppés, les champignons. (32)

Par exemple, *S. epidermidis* va agir sur la production de peptides antimicrobiens via la voie des toll-like recepteur 2 (TLR).

De plus l'acide lipothéichoïque, constituant des parois bactériennes de certaines souches, cette fois ci via la voie TLR 3, va venir inhiber les cytokines pro-inflammatoires des kératinocytes.

Il agit aussi sur l'immunité adaptative avec l'intervention des lymphocytes T α/β ²⁰ qui produisent des interférons IFN γ et des interleukines IL-17A et des lymphocytes γ/δ qui produisent seulement des interleukines IL-17A.

2.4.4 Une barrière microbienne

Les microbes de la flore cutanée ne sont pas les seuls à en tirer profit. En effet l'homme exploite aussi des bénéfices et des avantages de ce commensalisme avec ces agents microbiens.

Tout d'abord ils permettent d'éviter une colonisation des agents pathogènes extérieurs en rentrant en compétition pour les nutriments et le milieu de vie avec un espace limité pour s'y développer. (33)

Mais aussi ils vont interagir avec les agents pathogènes extérieurs par différents mécanismes notamment en sécrétant des bactériocines²¹ qui peuvent être bactéricides²² ou bactériostatiques²³, formant ainsi une barrière contre leur colonisation.

- Premièrement, certaines souches de staphylocoques à coagulase négative, espèces les plus nombreuses du microbiote cutané, vont sécréter des AMP. Par exemple, *S. lugdunensis* sécrète de la lugdunine, un puissant AMP anti *S. aureus*, qui va activer les kératinocytes pour libérer la cathélicidine LL-37 et CXCL8/MIP-2 un chimioattractant. Celui-ci recrute les neutrophiles qui vont enfin venir détruire les agents pathogènes. Autre exemple *C. acnes* sécrète un thiopeptide²⁴, la cutimycine pour empêcher l'invasion par des staphylocoques.

²⁰ Deux types de lymphocytes sont produit en fonction de l'expression membranaire du TCR composé soit de chaînes α/β soit de chaînes γ/δ .

²¹ Peptides constitués d'une succession d'acides aminés.

²² Qui tue les bactéries.

²³ Qui empêche la division des bactéries.

²⁴ Les thiopeptides sont une classe d'antibiotiques peptidiques produits par des bactéries. (34)

- De plus, tous les staphylocoques utilisent un système de communication interbactérien « le quorum sensing »²⁵ qui correspond à la sécrétion et à la perception de petites molécules « les autoinducteurs » dont la concentration est proportionnelle au nombre de bactéries et qui leur permettent d’adapter leur comportement en fonction de la taille de la population. A partir d’une certaine concentration, la cellule va répondre par activation et répression de gènes pour aboutir à des phénotypes particuliers pouvant nuire à l’hôte. Ce système est par exemple utilisé par *S. aureus* pour sa colonisation et l’inflammation de la peau mais certaines souches comme *S. hominis* interfère avec le quorum sensing de *S. aureus* ce qui réduit considérablement la production de toxine et l’inflammation.
- Un autre mécanisme qu’utilisent les espèces staphylocoques à coagulase négative, est la production de protéases avec comme exemple ici *S. epidermidis* qui sécrète une sérine protéase qui empêche la colonisation par *S. aureus*. (24)

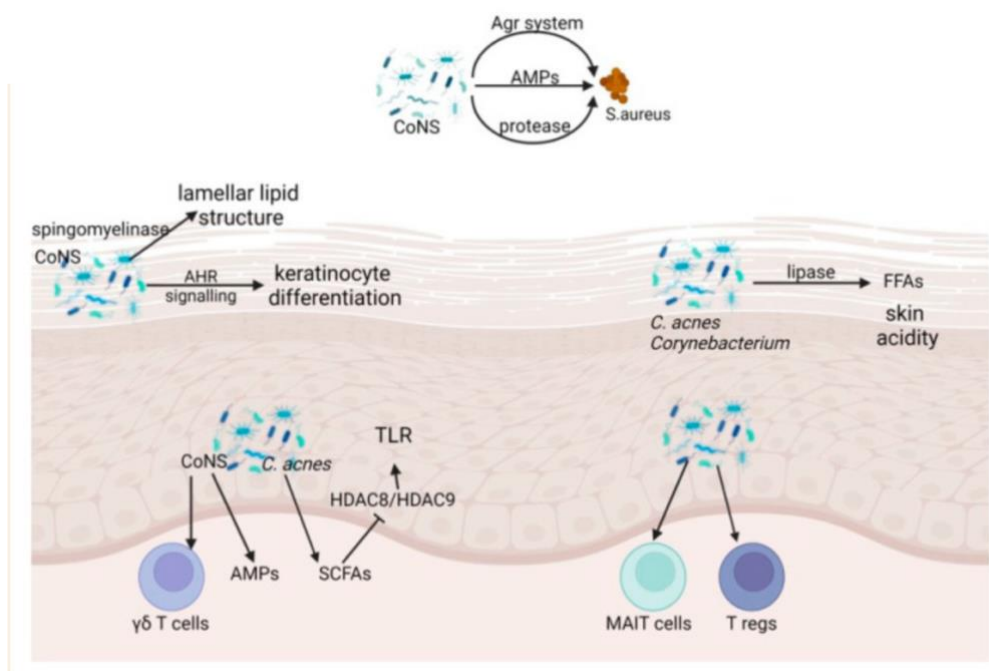


Figure 10 : Représentation des différents rôles de barrière physique, chimique, immune et microbienne du microbiote cutané (24)

CoNS, staphylocoque à coagulase négative ; Agr, régulateur de gène auxiliaire du quorum sensing ; AMP, peptides antimicrobiens ; AHR, récepteur d'hydrocarbure d'aryle; *C. acnes*, *Cutibacterium acnes*; CFAs, acides gras à chaîne courte ; HDAC, histone désacétylases; MAIT, invariant associé aux muqueuses T ; T regs, cellules T régulatrices. Lamellar lipid structure, structure lipidique lamellaire ; keratinocyte differentiation, différenciation des kératinocytes ; skin acidity, acidité de la peau

²⁵ « C’est un système de communication interbactérien par la production de molécules diffusibles nommées « autoinducteurs » par la bactérie. La concentration des autoinducteurs est proportionnelle au nombre de bactéries et à partir d’une certaine concentration une réponse cellulaire est déclenchée par l’activation et la répression de gènes pour développer des phénotypes spécifiques comme les biofilms, les protéases... »

3 Les dermatoses impliquant le déséquilibre de la flore cutanée

3.1 La dysbiose

Une dysbiose est un déséquilibre de la biodiversité de notre microbiote. En effet les différents microorganismes, aussi bien les non pathogènes que les opportunistes, sont normalement en proportions appropriées pour cohabiter les uns avec les autres. Seulement, lors d'une dysbiose, certaines espèces peuvent se développer de manière excessive, tandis que d'autres peuvent au contraire diminuer en nombre. Lorsque ce déséquilibre se produit au niveau de notre peau, on parle alors de dysbiose cutanée.

Cet équilibre rompu conduit généralement à des états inflammatoires puisque le rôle de barrière cutané de notre microbiote va être altéré.

Différents facteurs peuvent être responsables d'une dysbiose, notamment l'âge, le sexe, la génétique, l'environnement dans lequel on vit, le stress, l'alimentation, une mauvaise hygiène, des changements hormonaux, l'utilisation excessive d'antibiotiques...

Tous ces éléments expliquent en partie la prédisposition de certaines personnes à des dermatoses puisque qu'on retrouve cette dysbiose dans de nombreuses pathologies cutanées telles que par exemple l'acné, la dermatite atopique, le psoriasis, la dermatite séborrhéique et la rosacée. (35,36)

3.2 L'acné

3.2.1 Définition

L'acné est une maladie cutanée inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé fréquente qui apparaît généralement lors des changements hormonaux, comme à la puberté touchant près de 3 adolescents sur 4, ou à l'âge adulte lors de la grossesse ou à certains moments du cycle menstruel. C'est une maladie qui se manifeste par l'apparition de boutons la plupart du temps sur le visage, le haut du dos, et le torse, là où sont présents en plus grande quantité les follicules pilo-sébacés responsables de la maladie. Bénigne, elle ne présente pas de danger pour la santé mais peut avoir un impact psychologique important avec dépression, altération de l'image de soi, perte de confiance en soi, isolement social, touchant des zones du corps visibles par les autres et pouvant laisser des cicatrices.

Dans 90% des cas l'acné se résorbe spontanément entre 20 et 25 ans et dans 20% des cas il s'agit d'une acné modérée à très sévère qui peut nécessiter des traitements sur une longue période. (37,38)

L'acné peut être classée en 6 niveaux de sévérité en utilisant l'échelle de gravité GEA (*Global Evaluation Acne*) qui prend en compte l'aspect des boutons et les zones du corps touchées :

Tableau 4 : Les différents degrés de sévérité de l'acné (38)(39)

Echelle d'évaluation de l'acné		
L'échelle <i>Global Evaluation Acne</i> (GEA) permet de grader la sévérité de l'acné		
Grade	Evaluation globale	Description
0	Pas de lésion	Une pigmentation résiduelle et un érythème peuvent être présents.
1	Très légère	Pratiquement pas de lésions. Rares comédons ouverts ou fermés dispersés et rares papules (boutons non purulents).
2	Acné légère	Moins de la moitié du visage est atteinte. Quelques comédons ouverts ou fermés et quelques papulo-pustules.
3	Acné moyenne	Plus de la moitié du visage est atteinte. Nombreuses papulopustules et nombreux comédons ouverts ou fermés. Un nodule (bouton de grande taille ancré sous la peau) peut être présent.
4	Acné sévère	Tout le visage est atteint, couvert de nombreuses papulopustules, comédons ouverts ou fermés. Les nodules sont rares.
5	Acné très sévère	Acné très inflammatoire recouvrant le visage avec des nodules.

3.2.2 Symptômes

Deux types d'acnés existent :

- **L'acné rétentionnelle** qui se manifeste par l'apparition de comédons ouverts dit « point noirs » mesurant entre 1 et 3 millimètres de diamètre et de comédons fermés dit « boutons blancs » sans signes d'inflammations apparents et mesurant entre 2 et 3 millimètres.



Figure 11 : 1^{er} stade : Acné rétentionnelle (40)

- **L'acné inflammatoire**, se traduit par l'inflammation des boutons blancs qui se transforment en papule dit « bouton rouge » ou en pustule dit « bouton purulent ». Cette inflammation est due à la prolifération d'une bactérie nommée *Cutibacterium acnes* (autrefois nommée *Propionibacterium acnes*), à la suite d'un déséquilibre du microbiote cutané. (38,41)



Figure 12 : 2^{ème} stade : Acné inflammatoire papulo-pustuleuse (40)

Puis dans certains cas, arrive le stade inflammatoire le plus avancé, l'acné sévère avec apparition de lésions inflammatoires profondes dans le derme, des nodules, qui peuvent suppurer et évoluer vers un abcès ou un kyste et où le risque de cicatrice est très important.



Figure 13 : 3^{ème} stade : Acné nodulaire (40)

Il existe différentes formes cliniques :

– **Acné polymorphe²⁶ juvénile :**

Il s'agit de l'acné de l'adolescent associant lésions rétentionnelles et inflammatoires.

– **Acné de l'adulte :**

Souvent la prolongation de l'acné apparue à l'adolescence. Il s'agit d'une acné le plus souvent légère surtout autour du menton. Une accentuation peut apparaître au cours du cycle menstruelle ou lors de la grossesse avec la variation des hormones.

– **Acné du nourrisson :**

Dans les premiers mois de la vie sous l'effet de l'activité androgénique physiologique développé à la naissance.

– **Acné exogène :**

Causé par l'utilisation de produits industriels.

– **Acné médicamenteuse :**

Surtout les traitements hormonaux mais aussi certains épileptiques, lithium, anti-cancéreux, corticoïdes, immunosuppresseurs...

3.2.3 Causes

Il s'agit d'une réaction inflammatoire localisée au niveau des follicules pilosébacés.

Trois facteurs pathogéniques sont responsables de l'acné au niveau du follicule pilosébacé :

- **Hyperséborrhée :** les sébocytes de la glande sébacée appendue au follicule pileux sécrètent en temps normal du sébum riche en lipides qui s'écoule à la surface de la peau par les nombreux pores. Il conduit à la formation du film hydrolipidique qui prévient la déshydratation cutanée et maintient un environnement stable pour la flore cutanée où vit en équilibre *Cutibacterium acnes*.

²⁶ Qui peut prendre plusieurs formes diverses. (42)

Cette production de sébum est régulée par les androgènes essentiellement. A la puberté se produit une augmentation physiologique du taux d'androgènes avec une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes et une hyperactivité de la 5 α -réductase²⁷. Lors de changements hormonaux, comme à l'adolescence ou au cours du cycle menstruel de la femme par exemple, une hypersécrétion de sébum par ces glandes sébacées se produit et se manifeste par une apparence plus brillante et grasse de la peau surtout au niveau de la zone T du visage (front, nez, menton), là où les glandes sébacées sont présentes en grande quantité.

D'autres facteurs favorisent la sécrétion sébacée. Des facteurs endogènes comme le cycle menstruel, le cycle circadien, l'âge, la température corporelle, la sudation, la quantité de sébum accumulée en surface (des produits trop détergents entraînent un effet rebond par un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de sébum) mais aussi des facteurs exogènes avec le type d'alimentation (produits laitiers et aliments riches en glucides) et les rayons UV (responsables de la formation de lipides peroxydés qui favorisent l'hyperkératinisation avec effet rebond quelques semaines après l'exposition solaire).

- En plus s'ajoute une **hyperkératose** de l'infundibulum²⁸, avec un phénomène de kératinisation intense qui va épaissir la couche cornée et boucher les pores. Ce processus est responsable d'une rétention séborrhéique puisque le sébum, ne pouvant plus s'écouler à la surface, devient un milieu propice au développement de certaines bactéries dont *C. acnes*. Les comédons ouverts sont des pores de la peau obstrués par du sébum et des cellules mortes mais qui restent partiellement ouverts. Les comédons fermés sont aussi des pores obstrués, mais ceux-ci sont fermés à la surface.
- Puis vient la **phase d'inflammation** des follicules déclenchée par cette stagnation de sébum et la rupture de l'équilibre des conditions du milieu de vie de la flore cutanée. En particulier, *C. acnes* se multiplie en grande quantité et vient métaboliser les lipides du film hydrolipidique en acides gras libres, ce qui déclenche une irritation par la sécrétion de peptides antimicrobiens due à la stimulation des TLR (toll-like-receptor) par les kératinocytes responsables de l'inflammation. Il se forme ainsi des papules et des pustules.

²⁷ Enzyme qui permet la production de dihydrotestostérone active à partir des androgènes.

²⁸ Orifice du canal folliculaire.

Plusieurs facteurs concourent à l'apparition de l'acné dont la génétique principalement mais aussi l'alimentation, le tabac, le soleil, certains médicaments, la transpiration, certains cosmétiques et produits comédogènes. (37,43,44)

3.2.4 Prise en charge

Un traitement médicamenteux est parfois nécessaire afin d'éviter les complications fréquentes d'ordre psychologique dues au caractère affichant de la dermatose sur le visage ou aux cicatrices que laissent ces boutons lors d'une acné sévère.

Les objectifs du traitement thérapeutique sont de réduire la séborrhée, normaliser la kératinisation et diminuer l'inflammation.

Il débute en général par un traitement d'attaque pour éliminer les comédons, papules, pustules puis se poursuit par un traitement d'entretien sur plusieurs mois voire plusieurs années, pour éviter les rechutes. Il s'accompagne le plus souvent de soins dermocosmétiques et d'hygiène quotidiens ayant pour but d'optimiser l'efficacité de celui-ci et de limiter ses effets indésirables. Les traitements sont longs, utilisés sur une période généralement de 6 à 12 mois et les premiers effets d'amélioration apparaissent au minimum vers 3 mois. L'adhésion du patient au traitement est donc primordiale pour la réussite de la prise en charge.

Le traitement se fait en fonction du stade de gravité de la maladie en se basant sur l'échelle GEA (Global Acne Evaluation), l'impact psychologique et l'âge du patient. Dans un premier temps, lors d'une acné très légère un traitement local suffira, sinon une association de deux classes de traitements locaux est préconisée avec une efficacité supérieure prouvée à la monothérapie puis en cas d'échec une intensification du traitement avec une antibiothérapie *per os* et en dernier lieu lors d'acné plus sévère le traitement par isotrétinoïne sera nécessaire. (38,40,45,46)

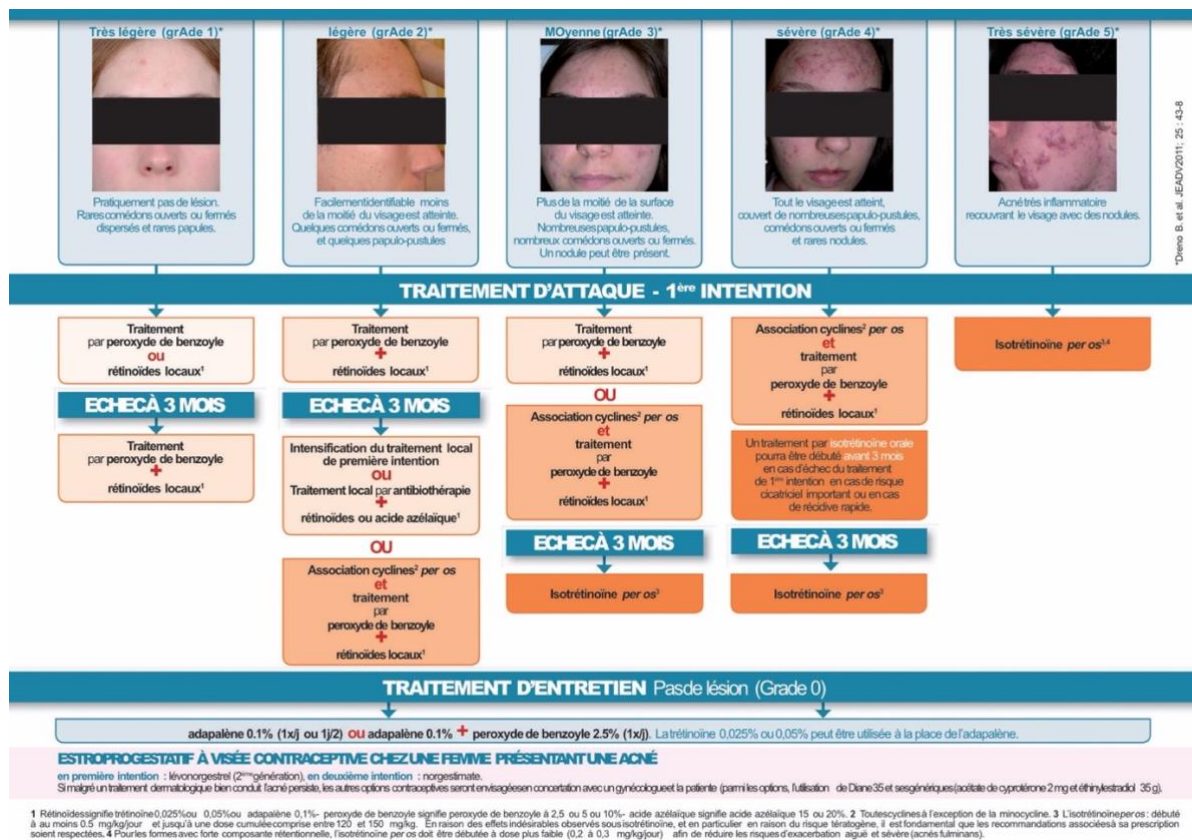


Figure 14 : Prise en charge de l'acné en fonction du stade de gravité (47)

Les traitements topiques cutanés suivants sont utilisés (39)

– A base de peroxyde de benzoyle :

Il est utilisé principalement dans le traitement de l'acné vulgaire, en particulier dans sa forme inflammatoire. Ce produit se présente sous forme de gel, avec des concentrations allant de 2,5% à 5% pour une application sur le visage, et jusqu'à 10% pour une application sur le dos et le thorax. Il est souvent combiné à un rétinoïde topique.

Ce gel agit de manière efficace en tant que bactéricide contre *C. acnes*. Il possède également des propriétés légèrement kératolytiques, anti-inflammatoires et sébostatiques. En traitement d'attaque, il est généralement appliqué une à deux fois par jour, puis en traitement d'entretien, une à trois fois par semaine.

Cependant, il est important de noter que ce produit présente certains effets indésirables, notamment une phototoxicité, une irritation cutanée, une sécheresse cutanée, une desquamation, une sensation de brûlure et de picotement. De plus, il agit comme un puissant agent oxydant, ce qui peut altérer l'efficacité d'autres produits cutanés et entraîner une décoloration des tissus et des phanères.

– **A base de rétinoïdes : Trétinoïne, isotrétinoïne et adapalène.**

Les rétinoïdes sont généralement utilisés dans le traitement de l'acné vulgaire de gravité moyenne. En tant que dérivés de la vitamine A, ils exercent une action kératolytique significative. Ces produits sont appliqués une à deux fois par jour, de préférence le soir.

Cependant, il est important de noter qu'ils sont associés à plusieurs effets indésirables, notamment des irritations cutanées, des rougeurs, une sécheresse cutanée, une desquamation de la peau et une aggravation temporaire de l'acné en début de traitement.

Bien que les rétinoïdes topiques induisent une faible exposition systémique en raison d'une absorption dermique minimale, ils sont contre-indiqués chez les femmes enceintes ou planifiant une grossesse en raison du risque d'anomalies congénitales.

– **A base d'antibactériens : Clindamycine et Erythromycine.**

Ils font partie de la classe des antibiotiques des macrolides. Ils diminuent le nombre de *C. acnes* au niveau du canal pilosébacé. Cependant, il convient de noter que leur efficacité en tant qu'agents anti-inflammatoires locaux n'a pas été démontrée comme étant supérieure à celle du peroxyde de benzoyle. De ce fait, leur utilisation est limitée, d'autant plus qu'il existe des préoccupations concernant le développement de résistances bactériennes.

Ces antibiotiques macrolides peuvent entraîner quelques effets indésirables, notamment la sécheresse cutanée, une sensation de brûlure et des rougeurs.

Les traitements par voie orale incluent (39)

– **Les antibiotiques : Doxycycline ou Lymecycline**

Ces antibiotiques font partie de la famille des tétracyclines et sont utilisés dans le traitement de l'acné inflammatoire, généralement après l'échec des traitements locaux utilisés seuls. Cependant, il est important de noter que leur utilisation ne devrait pas dépasser une période de 3 mois afin de limiter le développement de résistances bactériennes. Ils ont une action antibactérienne, principalement dirigée contre les bactéries gram-positives et anaérobies, telles que *Cutibacterium acnes*, qui joue un rôle dans l'acné. Ils sont le plus souvent utilisés en association avec des traitements locaux, à l'exclusion d'autres antibiotiques.

Il est important de noter que les antibiotiques tétracyclines peuvent présenter plusieurs effets indésirables, notamment une photosensibilisation, ce qui nécessite l'utilisation d'une protection solaire efficace. De plus, ils peuvent entraîner une possibilité d'ulcération œsophagienne, donc il est recommandé de les prendre en mangeant avec un grand verre d'eau et de ne pas s'allonger pendant au moins une heure après la prise. Une hypertension intracrânienne bénigne est également possible.

Enfin, il convient de souligner que ces antibiotiques sont contre-indiqués en association avec les rétinoïdes par voie orale.

– **L'isotrétinoïne :**

L'isotrétinoïne est le traitement le plus puissant contre l'acné et est réservé aux cas sévères d'acné ou à ceux qui n'ont pas répondu aux autres traitements. Il exerce une action puissante contre la séborrhée, entraînant une atrophie des glandes sébacées. De plus, il possède des propriétés kératolytiques et anti-inflammatoires.

Pour obtenir les résultats escomptés, une cure de plusieurs mois est souvent nécessaire. Cependant, l'isotrétinoïne présente plusieurs effets indésirables, parfois graves. Cela inclut des irritations cutanées, une sécheresse de la peau et des muqueuses, ainsi qu'une photosensibilité, ce qui signifie qu'une protection contre les rayons UV est indispensable. En début de traitement, une exacerbation temporaire des lésions inflammatoires et pustuleuses est fréquemment observée.

Il est important de noter que la prise d'isotrétinoïne peut être associée à des effets psychologiques tels que la dépression, des changements d'humeur, voire des idées suicidaires. De plus, des myalgies et des arthralgies, ainsi que des cas d'hypertension intracrânienne bénigne, ont été rapportés. Sur le plan biologique, une élévation des transaminases et une hyperlipidémie peuvent être observées.

Un aspect crucial à prendre en compte est le risque tératogène de l'isotrétinoïne, ce qui signifie qu'elle peut entraîner des malformations congénitales chez les fœtus. Par conséquent, sa prescription à une femme en âge de procréer est conditionnée par la présentation d'un "carnet patient" contenant un document signé attestant de la mise en place d'une contraception efficace un mois avant le début du traitement, ainsi qu'un suivi continu d'un mois après son arrêt.

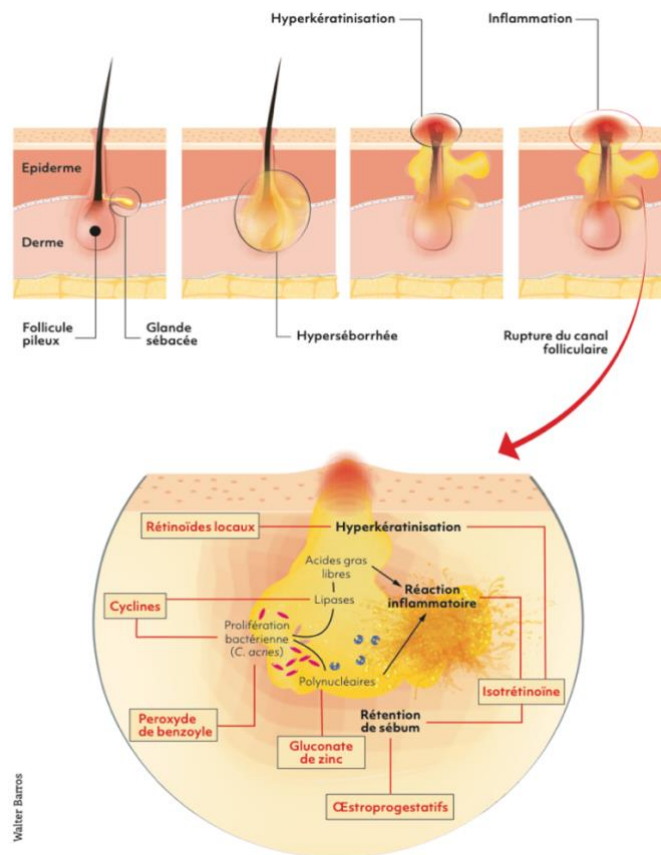
De plus, un dosage des B-hCG plasmatiques doit être réalisé 3 jours avant chaque prescription mensuelle.

– **Le gluconate de zinc :**

En raison de son action anti-inflammatoire, ce médicament est couramment utilisé dans le traitement de l'acné inflammatoire en tant qu'alternative aux antibiotiques, présentant ainsi moins d'effets indésirables.

– **L'hormonothérapie :**

Le lévonorgestrel, un progestatif de deuxième génération, peut être utilisé en première intention pour réduire l'acné, notamment lorsque la contraception est également souhaitée. L'association d'acétate de cyprotérone et d'éthinylestradiol peut être envisagée pour le traitement de l'acné, mais uniquement en cas d'échec des traitements de première intention, en raison d'un risque accru de thrombose veineuse et artérielle associé à cette combinaison. (48)



Walter Barros

Cahier 2 - N° 3341 DU 31 OCTOBRE 2020

LE MONITEUR des pharmacies

Figure 15 : Mécanisme d'action des différents traitements de l'acné (39)

3.2.5 Rôle du microbiote cutané dans la dermatose

L'acné est une affection inflammatoire chronique, principalement causée par un déséquilibre de la flore bactérienne cutanée, en particulier de *Cutibacterium acnes*.

Traditionnellement, les antibiotiques ont été le traitement de choix pour inhiber la croissance de *C. acnes*, un acteur clé dans le développement de l'acné. Cependant, en raison de la croissance de la résistance aux antibiotiques, il est devenu impératif d'approfondir notre compréhension du rôle du microbiome cutané dans cette affection afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Cutibacterium acnes est un bacille anaérobie à gram positif qui a une préférence pour les zones riches en sébum, notamment les follicules pilosébacés. Plusieurs facteurs interviennent dans la formation des lésions acnéiques.

Tout d'abord, il est important de noter que *Cutibacterium acnes* agit sur le métabolisme lipidique de la peau, provoquant des changements dans la composition des lipides. Cette bactérie produit une enzyme appelée lipase, qui décompose les triglycérides présents dans le sébum. Cela entraîne la libération d'acides gras libres qui ont pour effet d'acidifier la peau, déclenchant ainsi une irritation. Cette irritation stimule la sécrétion par les kératinocytes de peptides antimicrobiens en activant les récepteurs TLR (toll-like-receptor). Ce signal est responsable de l'inflammation et conduit à la formation de papules et de pustules.

De plus, cette action entraîne une diminution de l'acide linoléique, ce qui perturbe l'équilibre naturel de la peau.

En outre, *Cutibacterium acnes* sécrète diverses enzymes telles que les métalloprotéases, les porphyrines et les lipases. Ces enzymes interagissent avec l'oxygène pour générer des radicaux libres, lesquels peuvent endommager les kératinocytes, les cellules principales de la couche externe de la peau. De plus, la libération de vésicules extracellulaires par *C. acnes* peut entraîner une augmentation significative de la prolifération des kératinocytes et une augmentation notable des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-8.

Il est important de souligner que cette interaction joue un rôle clé dans la réponse immunitaire innée, en influençant les lymphocytes T CD4+ et en favorisant la production de cellules Th-17, qui sécrètent des interleukines telles que l'IL-17 et l'IL-10.

Ces interleukines sont connues pour être impliquées dans le développement de l'acné. Par conséquent, comprendre ces mécanismes peut non seulement aider au diagnostic de l'acné, mais aussi orienter le développement de nouveaux traitements ciblés. (23)

La prolifération de *C. acnes* au sein de l'acné ne semble pas être un facteur déterminant dans l'apparition de cette pathologie, car elle est observée en quantité similaire chez les individus sains et les patients souffrant d'acné. Cependant, des études de métagénomique bactérienne 16S²⁹ ont révélé une réduction de la diversité entre les phylotypes³⁰ de *C. acnes*. Six groupes phylogénétiques distincts ont été identifiés, à savoir IA1, IA2, IB, IC, II et III. Parmi ces phylotypes, IA1 est prédominant chez les individus présentant des symptômes d'acné. Ce phylotype semble induire une activation du système immunitaire inné ainsi qu'une réaction inflammatoire cutanée associée à l'acné. En effet, les souches de *C. acnes* associées à l'acné sont caractérisées par la présence accrue de gènes de virulence, une production renforcée de métabolites pro-inflammatoires tels que les porphyrines, contribuant ainsi à l'inflammation des kératinocytes. De plus, ces souches se caractérisent par une production plus abondante d'AMP, notamment la β -défensine 2, une substance antimicrobienne, et elles sécrètent principalement des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17 et l'interféron gamma. Ces cytokines sont connues pour leur implication dans l'inflammation cutanée et jouent un rôle pro-inflammatoire plus marqué que les cytokines IL-17 et IL-10 produites par les souches de *C. acnes* retrouvées chez les sujets sains. De plus, les souches de IA1 présentent une activité lipase plus élevée, contribuant ainsi à la dysrégulation du métabolisme lipidique cutané.

Il convient toutefois de noter que cette réduction de la diversité des phylotypes de *C. acnes* n'a pas d'incidence sur la sévérité variable de l'acné ni sur les différentes manifestations cliniques de cette maladie cutanée. (23)

²⁹ « C'est une technique de séquençage et d'analyse de l'ADN contenu dans un milieu.

La métagénomique séquence les génomes de plusieurs individus d'espèces différentes dans un milieu donné. »(49)

³⁰ En biologie, un phylotype est représenté par la similarité d'une séquence d'ADN d'un gène utilisée pour regrouper des individus phylogénétiquement proches. Cette séquence sert de marqueur taxonomique. (50)

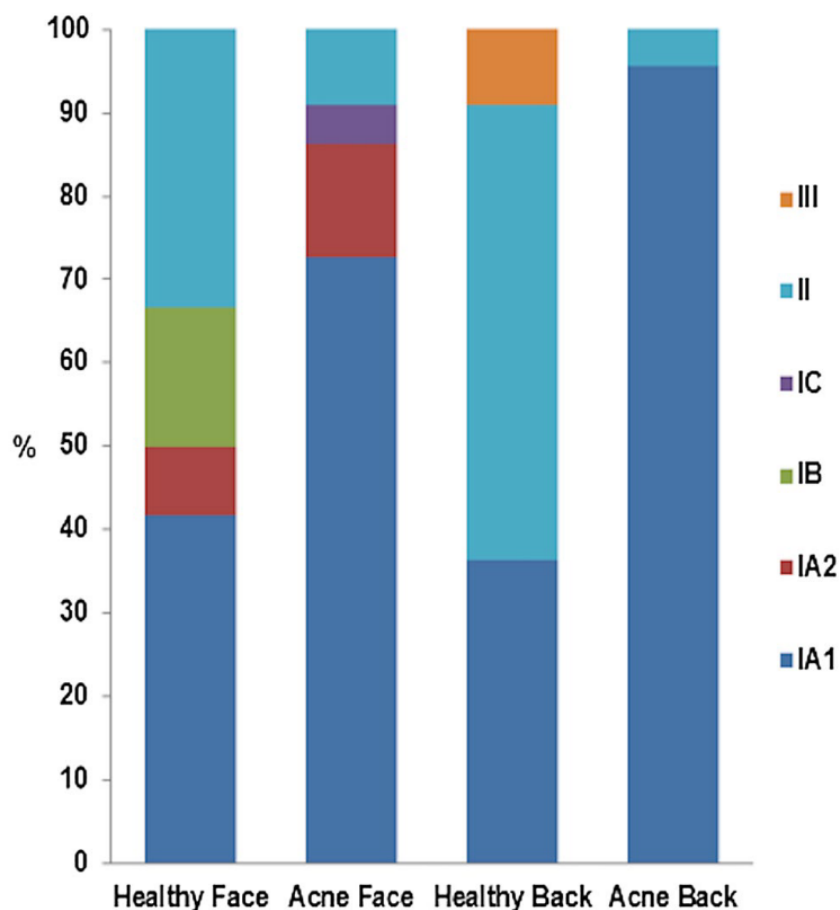


Figure 16 : Perte de diversité des différents phylotypes de *C. Acnes* (23)

De plus, un déséquilibre dans la relation entre *C. acnes* et *S. epidermidis*, crucial pour le maintien de l'homéostasie cutanée, est observé. Normalement, *S. epidermidis* inhibe la croissance de *C. acnes* et son potentiel inflammatoire. Cette inhibition est en partie due à la fermentation du glycérol, un composé produit naturellement par la peau, et à la libération de son métabolite, l'acide succinique, un produit de la fermentation des acides gras. De plus, *S. epidermidis*, par le biais de l'acide lipotéichoïque, entrave la production de récepteurs TLR2, d'IL6 et de TNF- α par les kératinocytes. Dans le contexte de l'acné, *C. acnes*, en hydrolysant les triglycérides en acides gras et en produisant de l'acide propionique, crée un environnement acide qui entrave la prolifération de *S. epidermidis*, entraînant ainsi un déséquilibre propice à l'inflammation cutanée. (23)

Malassezia, champignon lipophile, joue également un petit rôle avec une lipase beaucoup plus active que *C.Acnes*. Elle attire aussi les neutrophiles et libère des cytokines pro-inflammatoires par l'intermédiaire des monocytes et des kératinocytes.(51)

Il est également important de noter que les sujets atteints d'acné présentent une composition de microbiote intestinal différente de celle des sujets sains. En effet, les actinobactéries sont moins abondantes tandis que les protéobactéries semblent plus prédominantes. De plus, une augmentation des bactéroïdètes associée à une réduction des firmicutes, caractéristique courante de l'alimentation occidentale, est observée dans les cas d'acné. Il en découle que la consommation excessive de graisses saturées et de sucres peut contribuer au développement de l'acné. Cette dysbiose intestinale accroît la perméabilité intestinale, entraînant la libération de médiateurs inflammatoires dans la circulation sanguine et, par conséquent, favorisant l'apparition de l'acné. (23)(24)

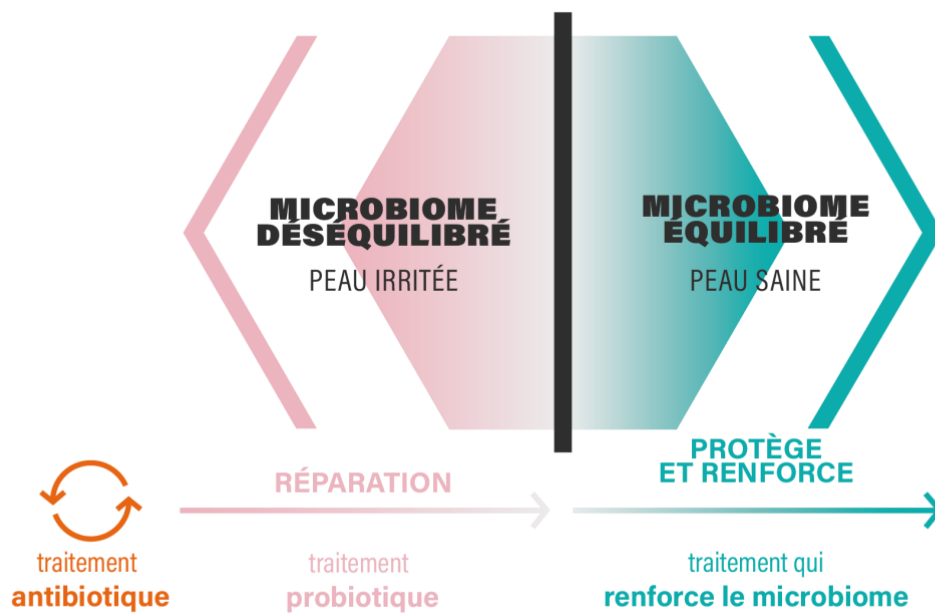
3.2.6 Traitement en relation avec le microbiome

La résistance aux antibiotiques et tous les traitements classiques couramment utilisés, tels que l'isotrétinoïne, le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques, qui visent à inhiber la prolifération de *C. acnes*, entraînent, malgré leur efficacité, une perturbation du microbiote cutané en causant des dommages aux micro-organismes bénéfiques pour le corps humain.

Dans ce contexte, le nouvel objectif du traitement de l'acné est de rétablir un équilibre dans le microbiote cutané, en ciblant exclusivement les souches pathogènes et en réharmonisant le microbiome cutané.

Les traitements de l'acné qui exploitent le microbiome cutané sont encore en cours de recherche et de développement, et certains d'entre eux ne sont pas encore largement utilisés en pratique clinique, mais quelques-uns commencent à être mis sur le marché.

La thérapie utilisant le microbiome cutané la plus connue et en pleine expansion à l'heure actuelle est la probiothérapie. Cette démarche implique l'administration de bactéries bénéfiques vivantes, couramment désignées sous le terme de "probiotiques". Au lieu de tuer les bactéries, il y a addition de millions de bonnes bactéries pour rééquilibrer le microbiome. L'avantage principal est qu'elle ne présente pas d'effets secondaires. (52)



Les prébiotiques sont des substances qui favorisent la croissance des bonnes bactéries cutanées. Ils peuvent être utilisés en complément des probiotiques pour soutenir la restauration de l'équilibre du microbiome cutané. Par exemple, on peut utiliser le saccharose afin de favoriser la fermentation de *S. epidermidis*, ce qui contribue à prévenir l'inflammation induite par *C. acnes*.

Premièrement, il existe plusieurs approches pour utiliser les probiotiques et prébiotiques topiques, notamment par une application directe sur la peau sous forme de crèmes ou de lotions, dans le but de rétablir l'équilibre du microbiome cutané en favorisant la croissance de bactéries bénéfiques et en limitant la prolifération de *C. acnes*.

Quelques exemples de laboratoires qui utilisent le microbiome cutané sont présentés ci-dessous.

- **ACN PROBIOTIC REPAIR Crème Visage, du laboratoire Yun Probiothérapie**

Crème à base de *Lactiplantibacillus pentosus*, *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lacticaseibacillus rhamnosus*, bactéries saines pour le microbiome cutané afin de retrouver l'équilibre et réduire les lésions acnéiques. (53)

- **ACN PREBIOTIC PURIFYING Gel Lavant Visage, du laboratoire Yun Probiothérapie**

Gel lavant composé d'un prébiotique : Inuline + fructose (1%), des nutriments pour le développement des bonnes bactéries et d'un postbiotique³¹ : l'Acide lactique (2%). (54)



³¹ Une préparation de microorganismes inanimés ou de leurs composants sans perte de fonction et qui apporte un bénéfice pour la santé de l'hôte.

- **Effaclar DUO+M Soins triple correction anti-imperfections, du laboratoire La Roche Posay**

Ce soin propose une triple correction : il agit contre les boutons, les points noirs, les marques post-acné et prévient les rechutes. Pour cela, il s'appuie sur les avancées de la science du microbiome, avec la découverte de PHYLOBIOMA, qui réduit la croissance du phylotype IA1 de la bactérie *C. acnes*, diminuant ainsi les imperfections cutanées et la production de sébum. En outre, il contient du céramide PROCERAD pour prévenir les marques, du niacinamide pour apaiser la peau et réduire les marques, du mannose pour favoriser le renouvellement cellulaire, de l'acide salicylique pour exfolier en douceur, de la piroctone olamine pour empêcher la multiplication des bactéries et champignons, et du zinc pour réduire la sécrétion de sébum. (55)

- **Effaclar H ISO-BIOME Soins Réparateur Apaisant Anti-Marques du laboratoire La Roche Posay** indiqué pour réparer et apaiser les peaux fragilisées par les traitements acnéiques sévères.

Cette crème lavante et ce soin réparateur, issus de la science du microbiome, sont composés d'actifs dermatologiques visant à renforcer la barrière cutanée et à rééquilibrer le microbiome. Tout d'abord, grâce au probiotique *Vitroscilla Filiformis*, une bactérie qui est cultivée dans un milieu riche en eau thermale de La Roche-Posay, composé d'oligo-éléments qui renforcent ses propriétés biologiques pour devenir L'AQUA POSAE FILIFORMIS, le prébiotique clé de ce soin réparateur. Ensuite, il est enrichi en niacinamide, qui contrôle l'inflammation, et en PROCERAD, qui réduit les marques. (56,57)



- **HYSÉAC - 3-RÉGUL+, du laboratoire Uriage**

« L'innovation Microbiome Patented Technology* est intégrée dans une formule aux 4 brevets [Endo Regul + MPA Regul + TLR2 Regul + Licorice] qui rééquilibre le microbiome acnéique, prouvé par l'une des méthodes de recherche des plus modernes, l'analyse métagénomique "long read". » (58)



Deuxièmement, la prise de probiotiques par voie orale peut avoir une influence positive sur le microbiome intestinal. Cette influence peut à son tour avoir un impact sur la santé de la peau, y compris sur la gestion de l'acné.

- **SEBIACLEAR Probiocure du laboratoire SVR**

Il est composé de 3 souches microbiotiques principalement avec *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* mais aussi de zinc, de sélénium et extrait d'ortie pour réduire les imperfections liées à l'acné.

Le posologie est de 1 gélule par jour avec une cure de 3 mois minimum.(59)



3.2.7 Conseils

Tout d'abord, il est essentiel d'adopter un mode de vie sain en évitant certains aliments qui peuvent avoir un impact sur la santé de la peau, en particulier dans le cadre de la relation intestin-peau. Il est recommandé de limiter la consommation d'aliments à indice glycémique élevé tels que les sodas, les bonbons, les pâtes, et le pain blanc. De plus, les produits laitiers et la viande rouge devraient également être évités. Il est important de ne pas fumer, de ne pas gratter ou presser les boutons, et d'éviter une exposition excessive au soleil pour prévenir un effet rebond de l'acné ultérieurement.

Ensuite, il est nécessaire d'utiliser des produits dermo-cosmétiques spécialement conçus pour les peaux acnéiques. Pour commencer, un nettoyage doux avec des pains ou des gels sans savon (comme les syndets) est recommandé, car un nettoyage intensif peut endommager la barrière cutanée, entraînant ainsi une perte de peptides antimicrobiens (AMP) et une altération de l'immunité innée. Il est préférable d'utiliser de l'eau froide ou tiède, mais éviter l'eau chaude pour ne pas perturber l'équilibre cutané. De plus, le nettoyant doit avoir un pH d'environ 5, car le pH cutané se situe autour de 5,5. Un pH plus élevé pourrait altérer la flore cutanée. Il est également important de noter que la nuit est le moment où la flore cutanée se renouvelle, donc il est conseillé de ne pas nettoyer le visage trop vigoureusement le matin. Pour sécher le visage, il est préférable de tapoter plutôt que de frotter pour éviter toute irritation. Ne pas oublier d'hydrater son visage avec des produits adaptés, non comédogènes, qui sont à la fois séborégulateurs, anti-inflammatoires et assainissants.

Il est crucial de ne pas toucher ou gratter les boutons et d'éviter d'utiliser les doigts directement pour les percer, privilégiant plutôt l'utilisation d'un coton. Il est également recommandé de limiter l'utilisation de gommages, de peelings, d'antiseptiques, d'alcool agressif et répétitif pour éviter un effet rebond et une sécrétion excessive de sébum réactionnelle. Enfin, envisager une cure de probiotiques pour soutenir la santé intestinale, peut avoir un impact positif sur la peau, y compris dans la gestion de l'acné.

3.3 Le psoriasis

3.3.1 Définition

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau. Elle se manifeste par des poussées de plaques rouges recouvertes de squames³² dues à un renouvellement cutané anormalement élevé et un phénomène d'auto-inflammation. Leur durée et leur fréquence varient d'une personne à l'autre mais aussi chez une même personne. Entre ces poussées, les plaques disparaissent et laissent place à des phases de rémission. C'est une maladie qui touche près de 2 % de la population mondiale et environ 3 millions de personnes en France et se déclare aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Actuellement, il n'y a pas de traitement miracle, mais on arrive à calmer et à espacer les poussées afin de permettre au patient d'obtenir une meilleure qualité de vie puisqu'il y a un impact psychologique important entraînant une altération de l'image de soi pour le patient. C'est une maladie bénigne qui n'est pas dangereuse, en revanche elle peut déclencher plus facilement certaines maladies inflammatoires en raison de cette inflammation chronique, ainsi que de multiples troubles cardiovasculaires et l'apparition d'un diabète de type 2. (61,62)

3.3.2 Symptômes

Elle se manifeste par une apparition de plaques rouges bien délimitées recouvertes de cellules cutanées mortes, de couleur blanche, « les squames » qui se détachent de l'épiderme. En général ces lésions ne démangent pas et se situent plutôt au niveau des mains, des coudes, des genoux mais aussi au niveau du visage et cuir chevelu.

³² « Une **squame** est un fragment de substance cornée qui se détache spontanément de la peau. » (60)



Figure 17 : Plaques rouges recouvertes de squames blanchâtres apparaissant lors d'une poussée de Psoriasis (63)

Il existe plusieurs formes cliniques avec des lésions différentes pour chaque :

- Le psoriasis vulgaire : c'est la forme la plus fréquente retrouvée dans 80% des cas, avec apparitions, par poussées, de plaques rouges très bien délimitées recouvertes de squames blanches associées la plupart du temps à une démangeaison. Elles sont retrouvées symétriquement le plus souvent au niveau des coudes, des genoux et du cuir chevelu. Une complication dans 10% des cas peut apparaître quelques années après le début du psoriasis c'est le rhumatisme psoriasique. Les symptômes sont les mêmes que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite pouvant aboutir à une déformation totale des articulations.
- Le psoriasis en gouttes : il s'agit d'une forme beaucoup plus rare retrouvée seulement dans 10% des cas et qui apparaît plutôt chez les enfants et les adolescents. Comme son nom l'indique, les plaques sont plus petites, plus nombreuses, prennent la forme de goutte, et sont basées surtout sur le tronc.
- Les psoriasis chez le nourrisson : les lésions sont plutôt situées au niveau de la couche.
- Le psoriasis pustuleux : comme son nom l'indique ici des pustules plates blanches et jaunes apparaissent au niveau des paumes des mains , des plantes des pieds ou au bout des doigts.
- Le psoriasis érythrodermique : psoriasis grave nécessitant une hospitalisation avec apparition de lésions sur tout le corps associé à une fièvre.
- Le psoriasis inversé : à l'inverse les plaques sont situées au niveau des plis et ne présentent pas de squame.
- Le psoriasis du visage

- Le psoriasis du cuir chevelu
- Le psoriasis de l'ongle : les ongles se décolorent, poussent anormalement et deviennent fragiles
- Le psoriasis des muqueuses : lésions sur la bouche et à l'intérieur de la bouche et parfois au niveau génital, pouvant altérer la vie sexuelle. (62)



Figure 18 : Les différentes formes cliniques du Psoriasis (64)

3.3.3 Causes

De nombreux facteurs sont responsables de l'apparition de ces plaques.

Premièrement il existe une prédisposition génétique avec plusieurs gènes en cause. En effet dans 30% des cas il y a des antécédents familiaux au premier degré.

Ces gènes jouent un rôle sur le système immunitaire en diminuant le seuil de réaction inflammatoire face à des facteurs favorisants. En effet de nombreux facteurs environnementaux tels que le stress, les traumatismes cutanés, le grattage des plaques, le soleil, le tabac, l'alcool, l'alimentation et certains médicaments vont agir sur une personne génétiquement prédisposée et déclencher l'activation du système immunitaire inné lors d'un premier contact avec l'auto-antigène. Les kératinocytes vont sécréter le TNF-alpha ainsi que des interleukines, IL-1 et IL-8, qui vont provoquer le recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) au niveau de l'épiderme et vont venir dégrader l'autoantigène sur le kératinocyte pour libérer la cathélicidine LL-37, un peptide antimicrobien.

Celui-ci va être détecté par les cellules dendritiques qui deviennent matures et vont le présenter aux lymphocytes TCD4+ th0 dits « naïfs » et vont produire des cytokines pro-inflammatoires IL-12 et IL-23 qui à leur tour vont provoquer la différenciation des lymphocytes T en Th1 et Th17. Après un deuxième contact, ces derniers vont produire respectivement l'interféron gamma et le TNF alpha ainsi que IL-17 et IL-22.

Sous l'effet de ces cytokines, IL-17 va recruter les PNN et IL-22 va pousser les kératinocytes à proliférer de manière anormale et induire une accélération du renouvellement épidermique en 7 jours au lieu de 28 jours et former des plaques squameuses. (65)

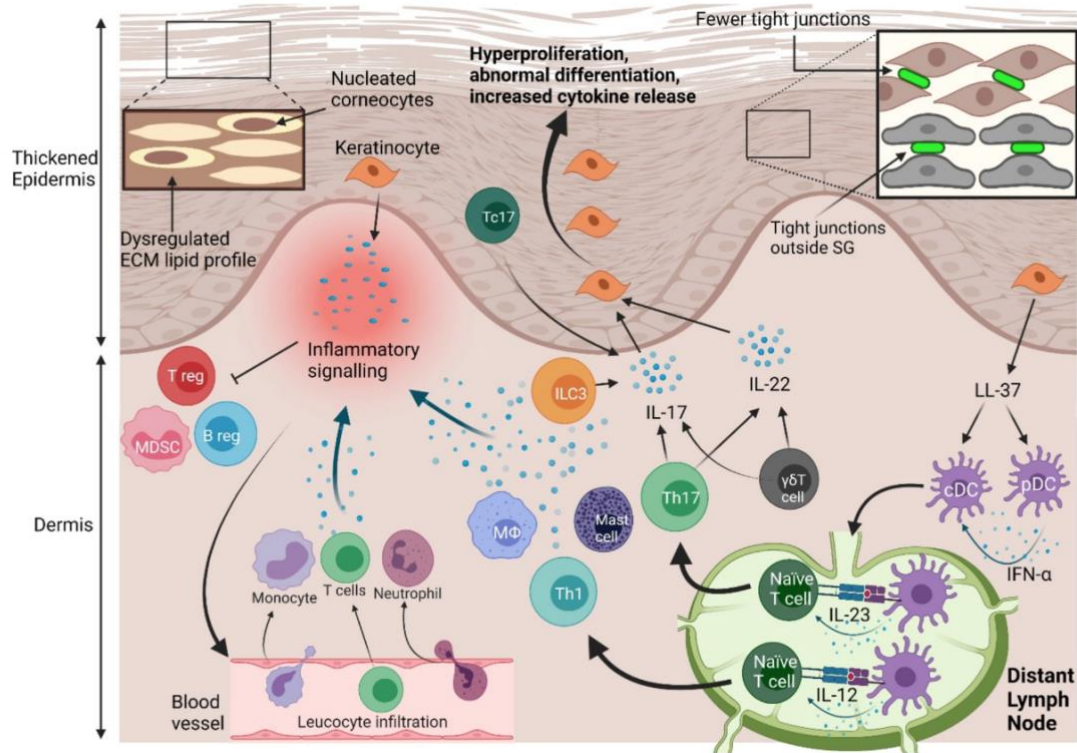


Figure 19 : Schéma représentant le rôle du système immunitaire dans l'inflammation chronique du psoriasis (66)

3.3.4 Prise en charge

La stratégie thérapeutique dépend de l'étendue, de la localisation des lésions et de l'impact psychologique du psoriasis. Il n'existe pas de traitement radical à ce jour mais plutôt des traitements qui ont pour objectifs de blanchir les plaques avec un traitement d'attaque et d'espacer les poussées inflammatoires avec un traitement d'entretien comme les émoullients.

- Pour un psoriasis faible à modéré les traitements locaux utilisés en première intention sont les dermocorticoïdes avec plus ou moins l'utilisation associée des analogues de la vitamine D3 ou de kératolytiques.

Les dermocorticoïdes utilisés dans le psoriasis sont au moins de classe III sauf pour les lésions du visage la classe I et II seront utilisées et vont avoir une action anti-inflammatoire et antiproliférative importantes.

Les analogues de la vitamine D3, souvent associés aux dermocorticoïdes, sont des agents réducteurs qui vont réguler la prolifération excessive des kératinocytes et l'activité des cellules de l'immunité.

Les kératolytiques tels que l'acide salicylique ou l'urée sont là pour diminuer l'épaisseur de la couche cornée et permettre un meilleur passage aux dermocorticoïdes.

- Pour un psoriasis modéré à sévère des traitements systémiques vont être employés comme la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et l'acitrétine. Ils sont sujets à de nombreux effets indésirables jouant sur la qualité de vie du patient.

La photothérapie utilise les rayons UVA ou UVB qui sont antiinflammatoires, immunosuppresseurs et antiprolifératifs et se font 2 à 3 fois par semaine. La Puvathérapie consiste à faire ingérer une molécule sensible à la lumière, le psoralène, qui va au contact des rayons A entrainer la mort des cellules des lésions de psoriasis.

Le méthotrexate, agent antiinflammatoire et immunosuppresseur, s'administre une fois par semaine par voie orale ou par voie injectable. Il est sujet à des nombreux effets indésirables et nécessite un suivi biologique particulier.

La ciclosporine est un immunosuppresseur tout aussi efficace que le méthotrexate.

L'acitrétine fait partie de la famille des rétinoïdes avec un risque tératogène imposant des conditions de prescription et de délivrance particulières.

- En cas d'échec on utilisera en dernière intention soit des biothérapies anti-TNF alpha et anti-interleukines soit un inhibiteur de la phosphodiesterase 4³³ (IPDE4).

L'IPDE4, avec un seul représentant : « OTEZLA » inhibe une enzyme, la phosphodiesterase, qui est normalement impliquée dans la production de cytokines pro-inflammatoires. Cette IPDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPc qui à son tour diminue la réponse inflammatoire.

³³ PDE spécifique de l'AMPc, prédominante dans les cellules inflammatoires.

Après échec d'au moins deux traitements systémiques, les biothérapies par voie sous cutanée en ville ou intraveineuse à l'hôpital peuvent être utilisées en dernier recours. Elles ciblent directement les cytokines impliquées dans la cascade de l'inflammation telles que les TNF α et les interleukines.

Ce sont des médicaments d'exception, onéreux et prescrits uniquement par certains spécialistes à l'hôpital.

Du fait de leur mécanisme d'action ils peuvent présenter des effets indésirables rares mais graves comme un risque d'infection sérieux qui peut conduire à une hospitalisation avec un risque mortel. (62)

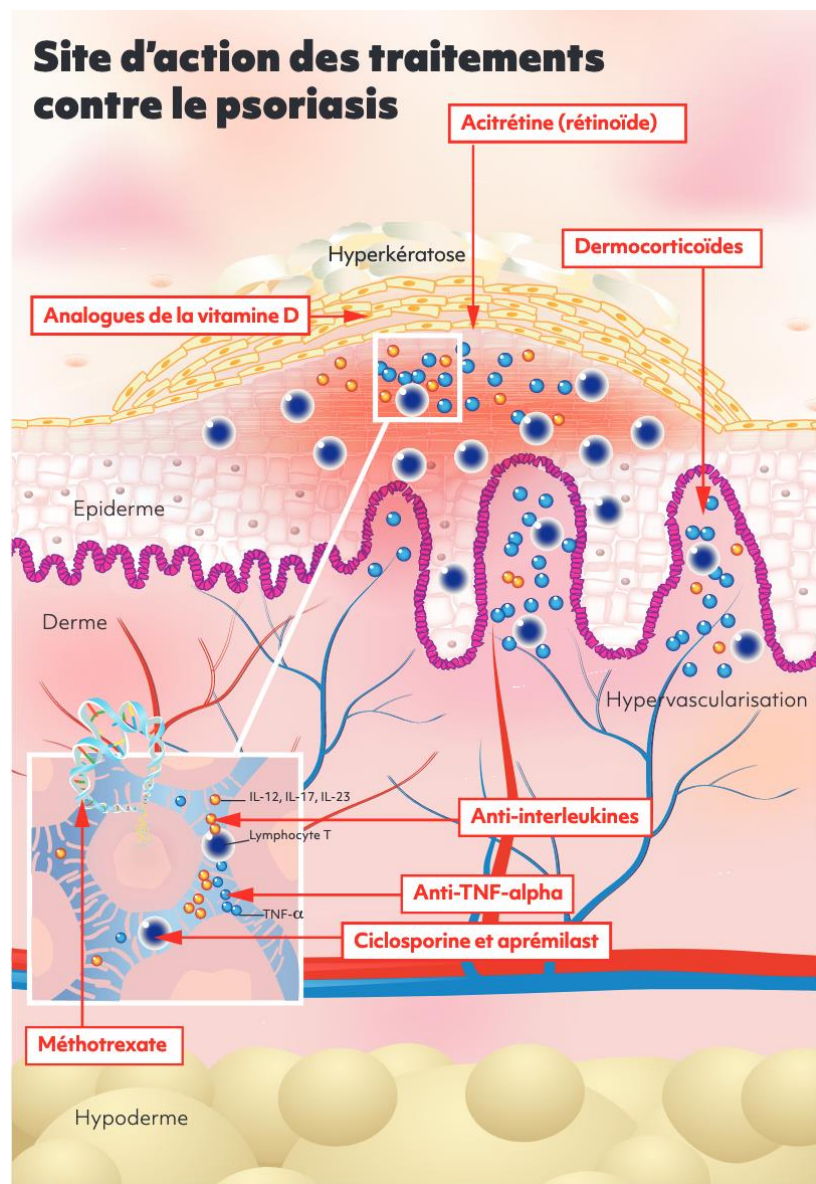


Figure 20 : Les différents traitements utilisés dans le psoriasis avec leur site d'action (65)

3.3.5 Rôle du microbiote cutané dans la dermatose

Le microbiote cutané joue un rôle dans l'apparition du psoriasis. En effet, la composition du microbiote cutané diffère entre les sujets atteints de psoriasis et ceux en bonne santé. Cependant, aucun microorganisme n'a été identifié comme responsable, étant donné les données contradictoires obtenues dans les études sur le microbiome cutané des patients atteints de cette maladie.

Par exemple, dans les études menées par Alekseyenko et al., les bactéries prédominantes observées sur les plaques de psoriasis sont les Actinobactéries, les Protéobactéries et les Firmicutes. En revanche, dans les études de Visser et al., on observe plutôt une diminution des Actinobactéries et des Bactéroïdes, tandis que chez Gao et al., on constate une diminution des Actinobactéries, des Protéobactéries et des Propionibactéries, ainsi qu'une augmentation des Firmicutes. (51,67)

Dans tous les cas, il y a une diminution de la diversité bactérienne au niveau des lésions ainsi qu'au niveau de la peau non lésionnelle chez un sujet malade. Le déséquilibre de la flore cutanée est donc présent sur toute la peau des personnes souffrant de psoriasis et ne se réduit pas au niveau des lésions.

Staphylococcus aureus colonise abondamment la peau des patients développant le psoriasis et est présent sur les plaques chez 60% des patients. Cette bactérie est responsable de l'inflammation en déclenchant une réponse immunitaire des lymphocytes Th17 qui vont libérer à leur tour des cytokines pro-inflammatoires. *Streptococcus pyogenes*, responsable des infections pharyngées, est également impliqué dans le psoriasis en activant le super antigène GAS (streptocoque du groupe A), stimulant ainsi un grand nombre de lymphocytes Th1 et entraînant la production d'interféron gamma.

Outre les bactéries, des champignons comme *Malassezia* sont plus présents lors des poussées et entraînent une augmentation de l'expression de la cytokine TGF- β , un facteur de croissance responsable de l'hyperprolifération des kératinocytes, ainsi que la migration de cellules immunitaires.

Certains virus, tels que le papillomavirus (HPV) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sont également impliqués dans le déclenchement du psoriasis en sécrétant la substance P³⁴, activant ainsi la prolifération des kératinocytes et accélérant le renouvellement épidermique.

Le microbiote cutané joue donc un rôle crucial dans l'apparition du psoriasis. Cependant, en raison des données incohérentes et contradictoires, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour développer des traitements ciblés.

Cette dysbiose cutanée est souvent associée à un déséquilibre du microbiote intestinal. Dans le psoriasis une diminution de la colonisation intestinale par *Faecalibacterium prausnitzii* aboutit à une diminution d'acides gras à chaîne courte qui protègent normalement l'intestin et régulent la fonction des lymphocytes Th17 responsables de l'inflammation. De plus *Akkermansia muciniphila*, une bactérie renforçant l'épithélium intestinal et protégeant des maladies inflammatoires gastro-intestinales, est diminuée chez les psoriasiques. En effet une diminution de la diversité bactérienne au niveau intestinal est aussi retrouvée chez les psoriasiques en plus de celle au niveau cutané. En revanche les données obtenues restent très controversées puisque une augmentation de la diversité bactérienne a aussi été observée avec une augmentation de *Faecalibacterium*, *Akkermansia* et *Runinococcus* et une diminution des *Bacteroides*. Le psoriasis est souvent accompagné d'une inflammation gastro-intestinale pour preuve en est les personnes souffrant de la maladie de Crohn ont cinq fois plus de chances de développer un psoriasis.(24,68)

3.3.6 Traitements en relation avec le microbiome

Il existe peu d'études sur le rôle du microbiote dans le traitement du psoriasis, mais quelques-unes montrent une diminution de l'inflammation et un effet immunomodulateur.

Par exemple, l'administration de probiotiques à base de *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 chez un modèle expérimental de souris atteintes de psoriasis a réduit les cytokines inflammatoires IL-23 et IL-17, en partie responsables du psoriasis, entraînant une baisse des lésions. (67)

³⁴ La substance P est un neuropeptide qui agit comme neurotransmetteur et neuromodulateur.

De plus, lors d'une étude menée par Navarro-López, une diminution de la sévérité du psoriasis a été observée chez un groupe de 45 patients atteints de la maladie ayant pris des probiotiques composés de *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus rhamnosus*.(51)

La transplantation de microbiote fécal (FMT), principalement utilisée dans les maladies gastro-intestinales, pourrait également être efficace pour réduire le psoriasis. Une étude montre une amélioration significative des lésions du psoriasis et du syndrome du côlon irritable chez un patient traité par FMT. (67)

Pour espacer les poussées de psoriasis, plusieurs crèmes émoullientes à base de probiotiques ont prouvé leur efficacité et ont été commercialisées. Ces crèmes doivent être appliquées quotidiennement pour apaiser les démangeaisons, hydrater afin de réduire les pics de sécheresse et renforcer le microbiome cutané, améliorant ainsi la fonction barrière.

- Par exemple, le baume **XÉMOSE - Oléo-Apaisant Anti-Grattage** du laboratoire **Uriage** : des études cliniques ont été réalisées sur des patients avec une application deux fois par jour pendant 30 jours, suivies d'analyses métagénomiques du microbiome pour confirmer le renforcement cutané. (69)



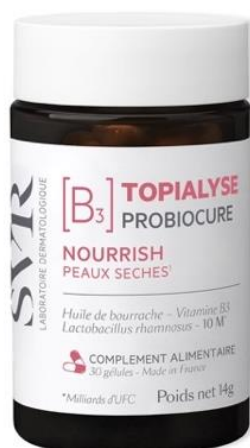
Ensuite, certains traitements topiques à base de probiotiques visent à réduire la durée des poussées, à atténuer les lésions et les squames.

- **L'huile SOS anti-rougeur du laboratoire krème** : composé à 6% de probiotiques et adaptée aux peaux fragiles comme les peaux atteintes d'eczéma, de rosacée ou encore de psoriasis. L'apport de bactéries bénéfiques rééquilibre le microbiome cutané. (70)



Comme nous l'avons vu plus haut l'axe intestin-peau joue un rôle important dans la pathogenèse du psoriasis . Ainsi pour compléter le traitement topique on peut y ajouter la prise de probiotiques par voie orale ce qui va avoir une influence positive sur le microbiome intestinal et donc sur le microbiome cutané.

- Citons pour exemple la cure de **TOPIALYSE probiocure du laboratoire SVR**, un complément alimentaire dermatologique agissant sur les peaux sèches. Il est composé d'une association de souches microbiotiques avec principalement *Lactobacillus rhamnosus* puis de la vitamine B3 (nicotinamide) et de l'huile de bourrache. (71)



En ce qui concerne l'aromathérapie, l'huile végétale de rose musquée aide à la cicatrisation des lésions du psoriasis en régulant positivement le microbiome cutané.

3.3.7 Conseils

Pour mieux vivre avec son psoriasis et prévenir la survenue des poussées, il est indispensable d'avoir de bons gestes quotidiens.

Tout d'abord, il faut éviter toute irritation cutanée qui pourrait déclencher des crises de psoriasis. Ensuite, il est recommandé d'utiliser des produits d'hygiène adaptés aux peaux sensibles pour ne pas aggraver la peau et déséquilibrer le microbiote cutané. Il faut aussi privilégier les produits sans savon, sans parfum et plutôt doux comme les huiles ou les surgras avec un pH neutre proche de celui de notre peau.

Il est préférable de prendre une douche à l'eau tiède et de courte durée ; l'eau chaude et le calcaire rendent la peau sèche et déclenchent l'inflammation. De même il est recommandé de ne pas frotter avec la serviette en sortant de la douche mais de plutôt tapoter pour ne pas irriter la peau.

Après la toilette, il est impératif d'hydrater son corps sur une peau encore humide avec une crème émolliente pour réparer la barrière cutanée et renforcer le film hydrolipidique.

Évitez l'automédication, car certains médicaments peuvent déclencher le psoriasis. De plus, l'alcool et le tabac peuvent aggraver la maladie. (72)

3.4 La dermatite atopique (DA)

3.4.1 Définition

L'eczéma est une maladie inflammatoire chronique de la peau se manifestant par des poussées de plaques rouges accompagnées de prurit intense. Il en existe deux types en fonction de l'origine : la dermatite ou eczéma atopique , l'origine est génétique et la dermatite ou eczéma de contact dû à des facteurs externes.

Le terme « dermatite » désigne une inflammation des couches superficielles de la peau avec apparition possible d'éruption cutanée, de rougeur, de prurit et le terme « atopie » est le fait d'avoir un terrain génétique prédisposé à la fabrication d'anticorps IgE par le système immunitaire spécifiquement dirigés contre une substance allergène .

Elle est d'origine multifactorielle et est le plus souvent associée à des allergies.

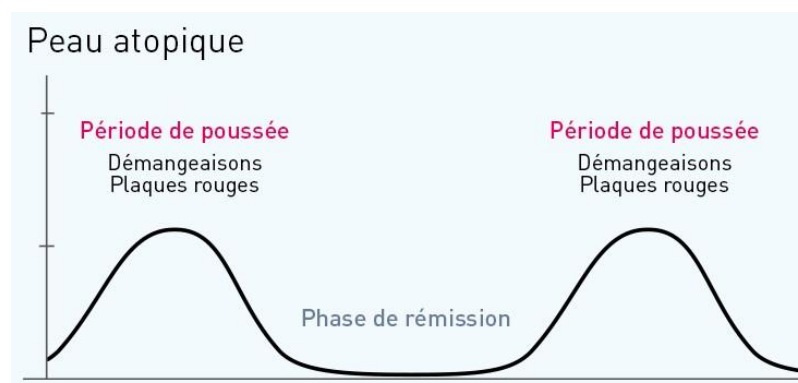


Figure 21 : Courbe montrant l'alternance entre les pics d'eczéma et les phases de rémissions (73)

C'est la dermatose la plus fréquente et elle débute généralement très tôt dans l'enfance, persistant chez 50% des personnes jusqu'à l'âge adulte. Près de 850 000 enfants entre 6 et 11 ans sont atteints d'eczéma en France et 2 millions d'adultes en souffrent. De plus en plus de personnes sont touchées par l'eczéma, avec une prévalence ayant doublé en près de trente ans. Cela est dû aux conséquences de l'hygiène excessive de notre époque, en particulier chez les nourrissons et les enfants, perturbant ainsi complètement l'équilibre du microbiome cutané et retardant le développement d'une immunité adéquate. Une modification de l'alimentation des nourrissons, incluant une diversification alimentaire plus précoce et entraînant un risque allergique plus élevé, est également impliquée dans cette augmentation des cas.

C'est une maladie non contagieuse, inoffensive, mais ayant un fort impact sur la qualité de vie des personnes touchées, avec souvent des troubles du sommeil et des syndromes dépressifs. Le seul danger réside dans la surinfection due aux démangeaisons intenses, entraînant la colonisation par le staphylocoque doré ou l'apparition d'herpès. (74,75)

3.4.2 Symptômes

Lorsqu'une personne est atteinte d'eczéma, des lésions cutanées vont apparaître lors de poussées formant des plaques rouges non délimitées avec un prurit intense, puis apparaissent des petites vésicules qui finissent par se rompre avec les démangeaisons et suinter pour donner des croûtes jaunâtres. De plus, une peau très sèche s'observe pendant les poussées mais aussi lors des phases de rémissions.

Les lésions apparaissent différemment sur le corps en fonction de l'âge. L'eczéma apparaît généralement chez les nourrissons dans les premiers mois de vie et les lésions sont souvent symétriques et sont retrouvées au niveau du front, des joues, du cou, des jambes et des bras. Chez les enfants de plus de 2 ans, les lésions au contraire ne sont pas retrouvées sur le visage et les membres mais plutôt au niveau des plis, des mains, poignets et chevilles. La dermatite atopique évolue avec un roulement entre des phases de poussées et des phases de rémissions puis se calme au fil du temps dans l'enfance mais une réapparition est souvent possible chez l'adolescent et l'adulte avec des lésions plutôt au niveau de la tête et du cou et sur les bras et les jambes.

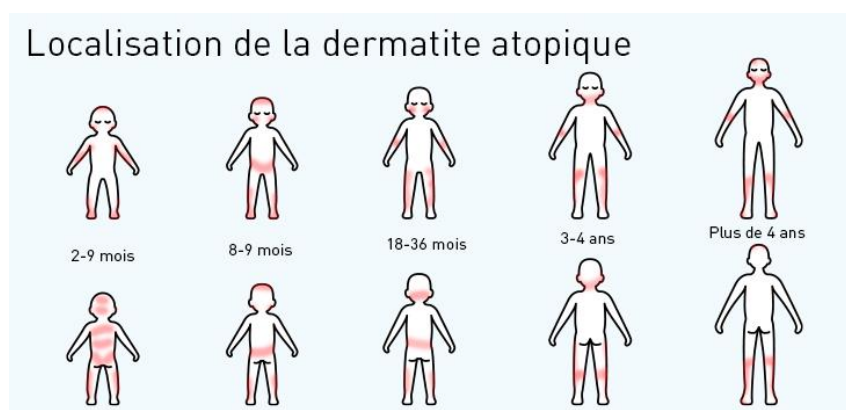


Figure 22 : Évolution de la localisation des plaques d'eczéma en fonction de l'âge (73)

D'autres allergies sont souvent liées à la dermatite atopique comme l'asthme, la rhinite allergique, l'urticaire de contact et l'allergie alimentaire. Un eczéma de contact³⁵ peut apparaître en plus de l'eczéma atopique. (75,77)



Figure 23 : Lésions d'eczéma chez l'adulte et le nourrisson (78,79)

3.4.3 Causes

C'est une maladie cutanée multifactorielle.

Tout d'abord, certains gènes favorisent l'apparition de la DA. En effet, 50 à 70 % des enfants touchés ont un parent du premier degré atteint. Les gènes mis en cause sont ceux codant principalement pour la filaggrine³⁶, entraînant ainsi une fragilisation de la barrière cutanée, ainsi que d'autres gènes liés au système immunitaire.

Cette altération de la barrière cutanée, due à une carence en lipide, un excès de protéases et un déficit en filaggrine provoque une grande sécheresse cutanée avec un film hydrolipidique beaucoup moins hydratant et protecteur, facilitant ainsi l'entrée aux allergènes normalement inoffensifs de l'environnement dans l'épiderme.

³⁵ « L'eczéma de contact est une maladie inflammatoire cutanée due à la sensibilisation à un allergène ayant été en contact avec la peau. C'est une réaction allergique qui survient même en l'absence de terrain génétique favorisant l'allergie. » (76)

³⁶ Phosphoprotéine présente dans les kératinocytes et se lie à la kératine dans l'épithélium.

Une fois infiltrés dans la peau, ces allergènes activent les kératinocytes qui se mettent alors à produire des cytokines comme le TSLP (lymphopoïétine stromale thymique). Elles vont à leur tour activer la maturation des cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphatiques, pour y provoquer la différenciation des LTCD4 + en lymphocytes Th2 qui sécrètent par la suite des cytokines inflammatoires telles que IL-4, IL-5, IL-13 et TNF alpha sur le lieu de l'inflammation et vont entrainer la production anormalement élevée d'anticorps de type IgE en gardant la signature antigénique de l'allergène. Ces anticorps sont majoritairement associés aux cellules immunitaires de la peau, d'où la localisation des symptômes dans la dermatite atopique. Lors de contacts répétés avec l'allergène, la cellule immunitaire liée à l'IgE s'active et libère des médiateurs chimiques tels que l'histamine, les leucotriènes, les prostaglandines, responsables de l'inflammation, des rougeurs et des démangeaisons. (77,80,81) (82)

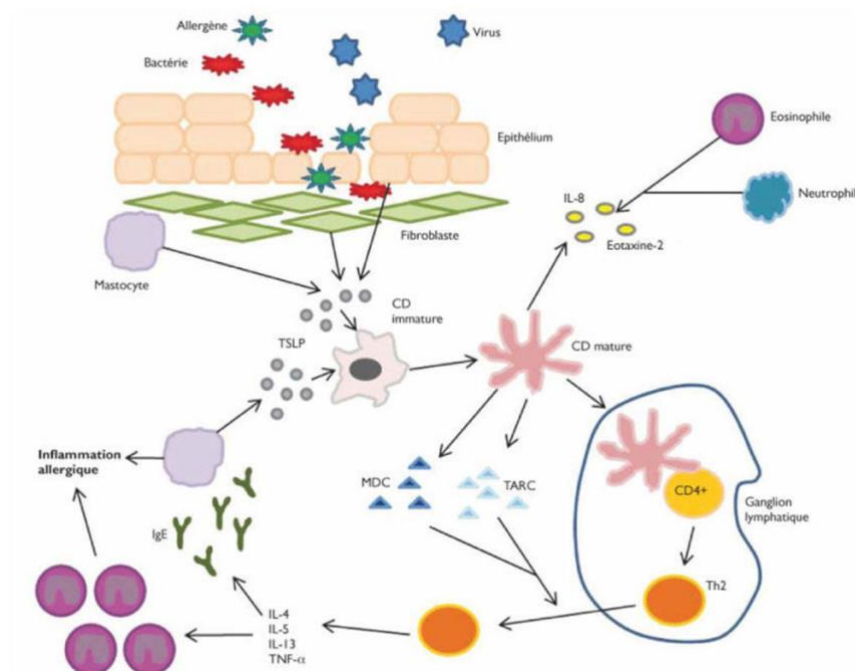


Figure 24 : Mécanisme immunitaire de la dermatite atopique. (82)

Des facteurs environnementaux vont généralement déclencher ces poussées inflammatoires comme la chaleur, les douches chaudes ou les bains prolongés, une hygiène excessive, les changements de température, les parfums, l'utilisation de gels douche contenant du savon, le stress, la laine, certains aliments, les animaux domestiques...

Enfin, une dysbiose cutanée et intestinale sont aussi à l'origine de cette maladie.

3.4.4 Traitements

Il n'existe pas de traitement curatif, seulement symptomatique avec pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients.

Tout d'abord pour lutter contre la sécheresse de la peau, renforcer la barrière cutanée et espacer les crises, il est recommandé d'utiliser des produits émollients en traitement de fond. Ils sont à appliquer tous les jours et sur tout le corps.

Ensuite lors des poussées, différentes classes thérapeutiques peuvent être utilisées pour atténuer les symptômes, topiques ou systémiques.

3.4.4.1 Traitements locaux (dermocorticoïdes et immunomodulateurs)

Les dermocorticoïdes vont diminuer la réaction inflammatoire. Ils s'appliquent une fois par jour uniquement sur les plaques jusqu'à disparition complète de celles-ci. Ils existent en pommade qui s'applique plutôt sur une peau sèche, en crème dans les plis et en lotion sur le cuir chevelu. La puissance du dermocorticoïde dépend de la sévérité et des zones atteintes par l'eczéma. Il en existe 4 classes qui vont de la classe I (activité très faible) à la classe IV (activité très forte). Les contre-indications sont une peau lésée et une application prolongée qui finit par diminuer l'épaisseur de la peau et fragiliser davantage la barrière cutanée.

Un immunosuppresseur en application locale peut aussi être utilisé : le tacrolimus. C'est un inhibiteur de la calcineurine qui agit spécifiquement sur le système immunitaire. Il est classé comme médicament d'exception et doit être prescrit par un dermatologue.

3.4.4.2 Traitements systémiques

Ils peuvent être utilisés en deuxième intention lorsque les traitements topiques sont insuffisants.

- Les immunosuppresseurs per os, comme la ciclosporine, vont réguler le système immunitaire. Ils présenteraient cependant des effets indésirables graves en particulier l'augmentation du risque d'avoir certains cancers et une altération de la fonction rénale, ce qui fait qu'ils ne peuvent être utilisés que sur une courte période et nécessitent un suivi régulier tout au long du traitement. Cependant certaines études récentes tendent à démontrer l'absence de lien causal entre le tacrolimus et l'induction de cancers cutanés et lymphomes.

- Les inhibiteurs des interleukines comme le dupilumab et le tralokinumab sont des anticorps monoclonaux qui vont, en ciblant directement les interleukines, bloquer leur action et ainsi diminuer l'inflammation. Ce sont des médicaments d'exception à prescription initiale annuelle hospitalière réservée à certains spécialistes, administrés par voie sous-cutanée toutes les deux semaines.
- Les inhibiteurs des Janus kinases (abrocitinib, baracitinib, upadacitinib) sont des molécules qui vont bloquer l'action des enzymes Janus kinases impliquées dans l'inflammation et vont donc réduire les rougeurs et les démangeaisons. Ce sont aussi des médicaments d'exception à prescription initiale annuelle hospitalière réservée à certains spécialistes mais offrent l'avantage de se prendre par voie orale.

D'autres thérapies peuvent être utilisées en complément comme les antihistaminiques, les cures thermales, la Puvathérapie généralement utilisée dans le psoriasis et une prise en charge psychologique. (83,84)

3.4.5 Rôle du microbiome cutané dans la dermatite atopique

Outre le rôle majeur de l'altération de la structure épidermique et la dysrégulation du système immunitaire, le microbiote cutané est aussi mis en cause, comme illustré sur la figure 25. (85)

L'équilibre des microorganismes commensaux composant le microbiote cutané empêche le développement des microorganismes pathogènes et est responsable du maintien de l'équilibre immunitaire de la peau, du renforcement de la barrière cutanée et de la prévention des infections cutanées. Cette équilibre résulte de la sécrétion par l'organisme hôte de peptides antimicrobiens (AMP) et des Lantibiotiques³⁷ par les bactéries elles-mêmes. Chez les patients souffrant de dermatite atopique, un déséquilibre du microbiote cutané se crée en même temps qu'une perte de la diversité des microorganismes, à l'origine d'une surcolonisation par certaines espèces pathogènes. (51,85)

Sur une peau non lésée en dehors des poussées chez les patients atteints de dermatite atopique, une dysbiose se produit avec une réduction des *Demacoccus* et des *Corynebacterium* ainsi que de *Cutibacterium acnes* qui, normalement, grâce à la production d'acides gras comme l'acide sapiénique, vont modifier le pH et tuer *S. aureus*.

³⁷ Sont des bactériocines toxiques, des agents antimicrobiens synthétisés par certaines bactéries.

Les Staphylocoques à coagulase négative (CoNs) tels que *S. epidermidis*, *S. hominis* et *S. lugdunensis* sont également importants car ils inhibent la croissance de *S. aureus* par leur activité antimicrobienne, notamment *S. epidermidis* via la production d'IL-1a par les cellules dendritiques et les kératinocytes. (51,85)

Parmi les espèces de staphylocoques, le nombre de *Staphylocoque aureus* est plus élevé chez les patients atteints de dermatite atopique et augmente d'autant plus avec la sévérité de la maladie et lors des poussées, tandis que *S. epidermidis* est en nombre supérieur dans les formes moins graves.

Staphylococcus aureus, également connu sous le nom de Staphylocoque doré, est une bactérie opportuniste aéro-anaérobie facultative à Gram positif. Plusieurs facteurs favorisent sa colonisation. Les souches retrouvées chez les malades diffèrent de celles chez un homme sain et présentent une capacité plus élevée à produire des biofilms, favorisant ainsi leur colonisation. Ces biofilms³⁸ contournent le système immunitaire et endommagent davantage la barrière cutanée. Pour ce faire, *S. aureus* produit plusieurs facteurs de virulence, notamment les superantigènes. Ces derniers déclenchent la réponse aux IgE, entraînant la dégranulation des mastocytes. Parmi eux, on compte les entérotoxines staphylococciques de type SEA et SEB, qui stimulent la production d'IL-4, IL-5, l'interféron gamma et IL-17 par l'intermédiaire des lymphocytes T sans l'intervention de cellules présentatrice d'antigène. Il en est de même pour la toxine TSST-1, les phénol-soluble modulines, qui attaquent directement les kératinocytes, ainsi que l'alpha-toxine, déclenchant une inflammation via IL1R et contournant le système immunitaire en diminuant les lymphocytes T spécifiques de *S. aureus*.

S. aureus produit dix protéases qui facilitent son entrée dans la couche cornée, entravent la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes et hydrolysent les protéines du tissu cutané augmentant ainsi la perméabilité aux agents microbiens extérieurs à travers la couche cornée. Elle présente également des protéines de surface différentes de celles retrouvées dans une peau saine, perturbant ainsi l'équilibre de la réponse immunitaire Th1/Th2 en faveur d'une réponse Th2, et amplifiant la production des lymphocytes T et B qui produisent des cytokines inflammatoires. (24,51,85,87)

³⁸ « Les biofilms bactériens sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles. » (86)

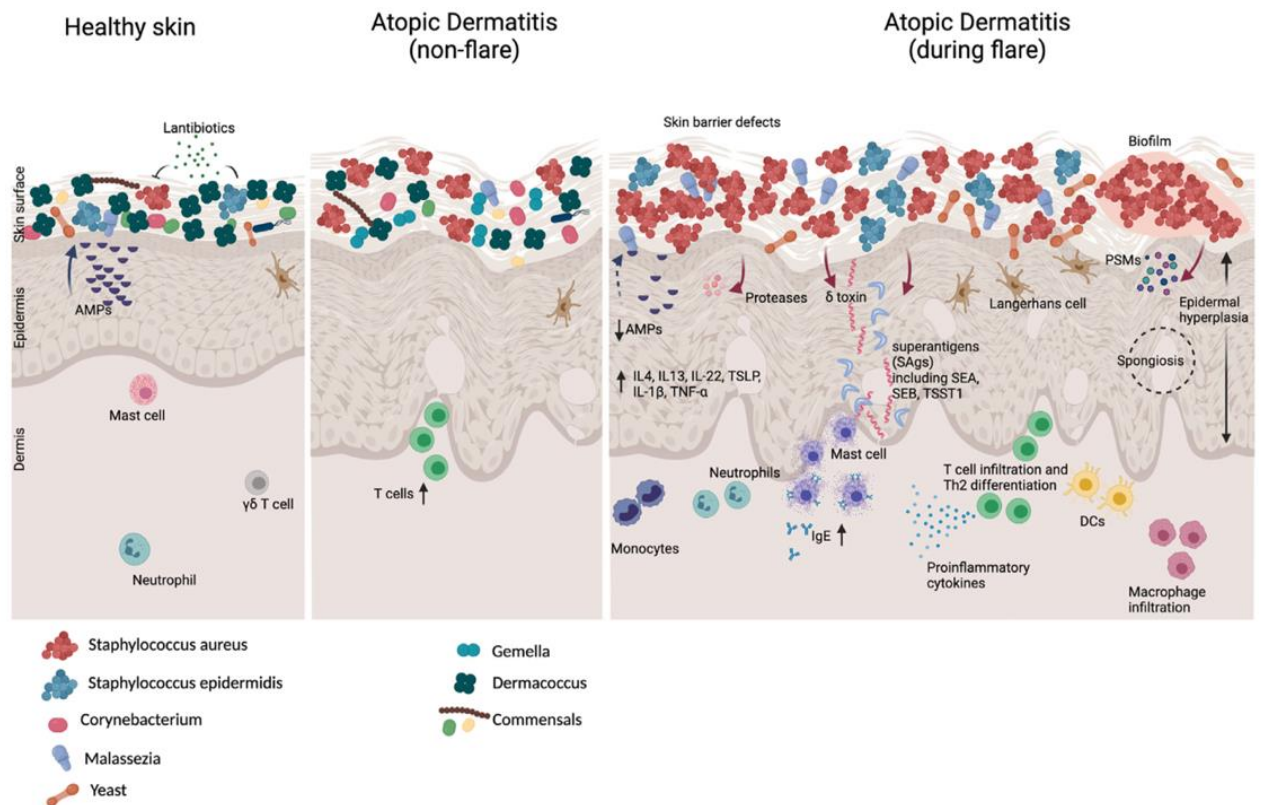


Figure 25 : Schéma montrant la composition du microbiome cutané dans la DA comparé à la peau saine et ses conséquences (85)

De plus, la carence en filaggrine conduit à une mauvaise hydratation de la peau, entraînant une diminution de la quantité de ses produits de dégradation tels que l'acide urocanique et l'acide pyrrolidone carboxylique, ainsi qu'une réduction de la quantité d'acides gras libres sécrétés par le microbiote cutané. Cet effet entraîne un pH cutané moins acide et crée un environnement cutané déséquilibré chez les patients souffrant de DA, en faveur de la croissance de *S. aureus* qui profite ainsi de la structure épidermique défectueuse dans la DA. (87)

Kwon *et al.*, dans une étude (85), ont observé l'effet d'un traitement à base d'hydrocortisone locale et d'histamine par voie orale sur le microbiome de 18 patients atteints de DA, tant sur les lésions que sur la peau saine autour. Ils ont remarqué qu'avant le traitement, la peau était colonisée à plus de 80 % dans les lésions par *Staphylococcus aureus*, tandis que dans la peau saine, *Cutibacterium acnes* était en proportion plus élevée. Après six semaines de traitement, une baisse radicale de *S. aureus* a été obtenue, suivie d'une recrudescence 9 semaines après l'arrêt du traitement. Dans tous les cas, ils ont observé que la proportion de *S. aureus* était plus élevée au niveau des plaques qu'au niveau de la peau saine chez un même sujet.

De plus, l'étude de Paller *et al.* (51), a montré qu'au niveau des lésions, la colonisation par *S. aureus* était de 70 %, contrairement à la peau non lésée, qui était de 39 % et dans une autre étude menée par Martin *et al.*, utilisant des méthodes d'analyse et d'échantillonnage différentes, *S. salivarius* et *S. mitis* ont été retrouvés en quantité supérieure. Il est donc nécessaire d'approfondir les études et d'utiliser des méthodes standardisées. (85)

Le déséquilibre du microbiome cutané dès les premières années de vie favorise la survenue de la DA. L'apparition de la colonisation par *S. aureus* survient quelques années avant l'apparition des symptômes, tandis que la présence en plus grande quantité de *S. hominis* durant l'enfance limite l'apparition de DA plus tard.

Outre les bactéries, la flore fongique joue également un rôle dans la pathogenèse de la DA, en particulier le champignon *Malassezia*, retrouvé en plus grand nombre au niveau du microbiote cutané, augmentant avec la sévérité de la maladie. Deux espèces de champignons sont mises en cause et sont en quantité supérieure : *Malassezia furfur* et *M. sympodialis*. Ils libèrent des vésicules extracellulaires et produisent des cytokines inflammatoires telles que l'IL4 et le TNF-alpha, mais libèrent également des leucotriènes par les mastocytes, médiés par les IgE. De plus, *M. sympodialis* produit des allergènes qui, en raison de la barrière cutanée défectueuse, activent les mastocytes et entretiennent l'inflammation. (24,51,85)

Un lien intestin-peau a été établi dans le déclenchement de la DA. Un déséquilibre du microbiote intestinal avec une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii* a été retrouvé chez les patients malades ainsi qu'une augmentation de *S. aureus*. Cette dysbiose entraîne une inflammation locale provoquant des lésions de la muqueuse et donc une hyperperméabilité intestinale qui facilite la pénétration d'aliments, de toxines et de microbes mal digérés dans la circulation sanguine. Ces composants microbiens vont déclencher des réactions immunitaires de type Th2 au niveau de la peau qui endommagent encore davantage la barrière cutanée. (24) En effet *F. prausnitzii* produit du butyrate, un acide aminé à chaîne courte, qui contribue à l'imperméabilité de la paroi intestinale et donc empêche les microorganismes de migrer dans la circulation sanguine.

3.4.6 Traitement utilisant le microbiome cutané

Des traitements antimicrobiens peuvent être utilisés pour diminuer la colonisation de *S. aureus*. Cependant, ils impacteraient aussi les bactéries protectrices du microbiome cutané et provoquerait davantage de dommages.

Des approches thérapeutiques complémentaires peuvent être utilisées en plus des traitements classiques pour aider à atténuer les symptômes et améliorer la qualité de vie.

La probiothérapie ou les probiotiques pourraient alors être une bonne option pour rééquilibrer le microbiome cutané totalement perturbé dans la DA, en l'enrichissant de plusieurs souches bénéfiques telles que *S. hominis*, *S. lugdunensis* et *S. epidermidis*, ciblant les microorganismes pathogènes.

Tout d'abord, l'utilisation quotidienne d'émollients permet d'hydrater, réparer et repousser les poussées d'eczéma. En enrichissant l'émollient de "bonnes bactéries" pour rééquilibrer le microbiome cutané, on améliore l'efficacité du traitement et les symptômes par rapport à l'utilisation d'un émollient classique. Plusieurs souches ont été testées : *Vitreoscilla filiformis*, *Aquaphilus dolomiae*, *Aqua filiformis*, *Lactobacillus reuteri* et *Roseomonas mucosa*. Ces souches augmentent les CoNs qui, elles, limitent la colonisation de *S. aureus*..(24)

D'après l'étude de Nakatsuji *et al.*, les souches de CoNs présentes dans la peau saine éliminent davantage *S. aureus* que chez les patients atteints de DA. La souche A9 de *S. hominis*, utilisée dans une autre étude, a fait l'objet d'un traitement topique sur l'avant-bras de 54 adultes, il en est résulté une diminution d'unités de formation de colonies³⁹ de *S. aureus*.

De plus, l'utilisation de ces CoNs dans un autre essai clinique randomisé en double aveugle sur 11 patients atteints de DA a conduit à une diminution de 99,2 % de la colonisation par *S. aureus*. (51)

³⁹ « Unité formant une colonie. Pour quantifier les bactéries s'étant développées sur une gélose on peut utiliser l'unité formant colonie (CFU). Une CFU correspond à une colonie s'étant développée sur la gélose. Cette unité repose sur le principe qu'une bactérie forme une seule colonie. » (88)

Quelques crèmes afin de rééquilibrer le microbiome cutané existent sur le marché.

- **Lactibiane topic AD du laboratoire Pileje**

C'est un baume émollient composé de Lactobacillus ferment lysate⁴⁰ qui augmente la diversité du microbiote cutané, du pré-biotique α -gluco-olisaccharide qui protège le microbiote cutané et de vitamine B3. Il atténue les démangeaisons. . (89)



- **Lipikar Eczéma MED du laboratoire La Roche-Posay**

C'est une crème contenant endobioma, un ingrédient agissant spécifiquement sur les bactéries responsables de l'inflammation. Elle apporte également les lipides nécessaires au renforcement de la barrière cutanée et prévient la déshydratation. (90)

- **Lipikar Baume AP+ M**

Baume relipidant pour les peaux à tendance atopique. Il est composé de beurre de karité, de glycérine renforçant le film hydrolipidique, d'Aqua Posae Filiformis, de Microrésyl rééquilibrant le microbiome cutané, de niacinamide réduisant l'inflammation, et d'eau thermale La Roche-Posay apaisant les démangeaisons. (91)

⁴⁰ Lysate de fermentation de la bactérie Lactobacillus. La lyse est la destruction de la membrane d'une cellule provoquant la mort de la cellule.



La composition du microbiote intestinal influence la composition du microbiote cutané, ce qui peut contribuer à l'amélioration des symptômes de la dermatite atopique.

- Par exemple, **Lactoderma du laboratoire Symbiosys**, spécialisé dans la science du microbiome

Il s'agit d'un complément alimentaire composé de la souche *Lactobacillus salivarius* LS01 et de vitamine B12, ainsi que de riboflavine. La prise recommandée est d'une fois par jour.⁽⁹²⁾ Cette souche a fait l'objet d'études scientifiques qui ont démontré ses propriétés à restaurer la fonction barrière intestinale et à moduler les réponses immunitaires contribuant à l'inflammation cutanée. Son action vise à diminuer la proportion de *S. aureus* dans le tube digestif ainsi que des endotoxines inflammatoires telles que les lipopolysaccharides. Chez l'adulte, l'efficacité de cette souche se traduit par une diminution significative de 52 % de la sévérité de la dermatite atopique, avec une amélioration de 45 % de la qualité de vie selon le SCORAD.⁴¹ (94)

⁴¹ « C'est un outil qui permet de réaliser le suivi de la sévérité de la dermatite atopique. Le score du PO SCORAD est un score composite qui intègre la surface de peau atteinte par l'eczéma, l'intensité des signes élémentaires et enfin les symptômes ressentis concernant les démangeaisons et les troubles du sommeil. » (93)



En ce qui concerne l'aromathérapie, l'huile d'amande douce et celle de rose musquée aident le microbiome cutané déséquilibré avec leurs propriétés émoullientes et antiinflammatoires.

3.4.7 Conseils

L'exposition à des substances irritantes peut déclencher une crise d'eczéma. Il est donc important d'utiliser des produits les moins agressifs possibles et d'éviter le contact avec des facteurs déclenchants.

Il est recommandé de prendre une douche ou un bain tiède plutôt que chaud et de ne pas y rester trop longtemps, avec l'utilisation plutôt de nettoyants doux, tels que les huiles ou les savons surgras. Après la douche, ne pas frotter avec la serviette pour ne pas irriter la peau.

Il est important d'appliquer au moins matin et soir une crème émoulliente sans parfum et sans conservateurs chimiques, de préférence enrichie en probiotiques, pour reconstituer le film hydrolipidique et rééquilibrer le microbiome cutané.

Une lessive non irritante et sans parfum est recommandée ainsi que le port de vêtements en coton en prenant soin de les laver avant de les porter lorsqu'ils sont nouveaux. De plus il faut faire attention au soleil et protéger la peau des rayons UV, qui dans certains cas peuvent aggraver la dermatite atopique.

Concernant l'alimentation, il faut diminuer dans l'idéal la consommation de lait de vache, de sucres rapides et de graisses saturées, ainsi que les aliments contenant des pesticides et des perturbateurs endocriniens et privilégier plutôt des aliments anti-inflammatoires tels que les oméga-3, le gingembre, le curcuma, les fruits secs, les fruits rouges, le chocolat noir... (95)

3.5 La dermatite séborrhéique

3.5.1 Définition

La dermatite séborrhéique ou dermatite séborrhéique (DS) est une dermatose inflammatoire chronique évoluant par poussées de plaques rouges recouvertes de squames blanches ou jaunes au niveau des zones grasses de la peau. C'est une maladie qui touche 1 à 3 % des personnes en France, les hommes étant beaucoup plus touchés. La prédominance de cette pathologie chez les hommes est dû à un surplus de sécrétion d'androgènes, notamment la testostérone, hormones qui contribuent en effet à l'augmentation de la sécrétion de sébum au niveau des glandes sébacées. Elle n'est pas contagieuse ni grave, mais peut avoir des complications et impacter la qualité de vie. Certaines maladies comme la maladie de Parkinson, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un psoriasis ou encore un alcoolisme chronique prédisposent à l'apparition de la DS et suggèrent donc la participation du système immunitaire dans la physiopathologie de la DS.

3.5.2 Symptômes

Les plaques rouges dues à l'inflammation, apparaissant lors des poussées, sont recouvertes de pellicules grasses blanches ou jaunes qui desquament. Elles sont retrouvées au niveau des zones grasses où il y a beaucoup de glandes sébacées, notamment sur le visage au niveau du sillon entre le nez et les joues, les sourcils, les paupières, les tempes, sur le cuir chevelu, et plus rarement sur le tronc. Il peut y avoir quelques démangeaisons, mais ce n'est pas systématique.

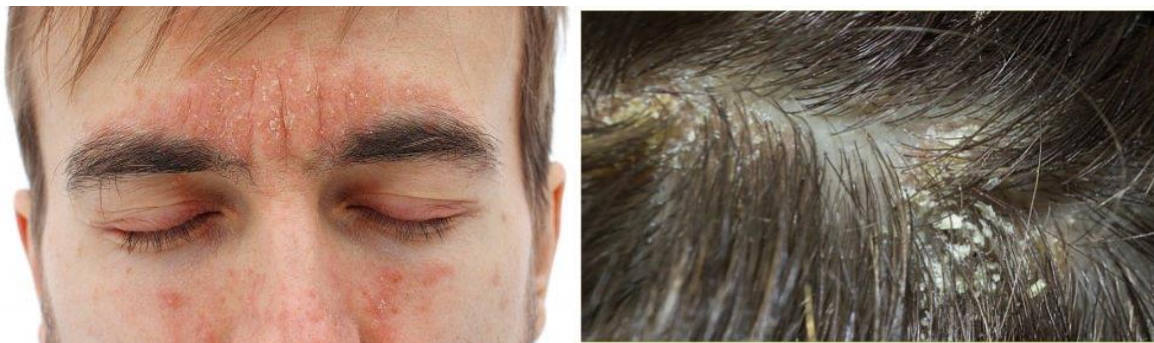


Figure 26 : Apparence des lésions au niveau du visage et du cuir chevelu de la DS (96)(97)

3.5.3 Causes

Le principal facteur déclenchant de la DS est la colonisation anormale des zones touchées par un champignon lipophile, plus précisément une levure du genre *Malassezia*. Elle se développe grâce au sébum sécrété en quantité excessive par rapport à un individu sain, qui lui fournit un environnement gras nécessaire à sa prolifération. Ce champignon provoque par la suite une réaction inflammatoire. Cependant, ce seul facteur ne suffit pas, des facteurs individuels tels que les facteurs immunitaires, hormonaux, neurologiques et génétiques prédisposent à l'apparition de la DS.

D'autres causes favorisent la survenue de la DS, telles que la transpiration, l'humidité, le stress, la fatigue, l'alcool, un manque d'hygiène, l'obésité et la grossesse.

3.5.4 Traitements

Les traitements utilisés dans la DS ne sont pas curatifs mais visent à améliorer la qualité de vie du patient. Plusieurs thérapies peuvent être utilisées en même temps au vu des multiples causes. Les objectifs sont de faire disparaître la réaction inflammatoire en réduisant la colonisation par *Malassezia* directement et en contrôlant la production de sébum. Il faut tout d'abord rechercher les facteurs déclenchants pour les éviter au maximum et respecter des mesures d'hygiène particulières afin d'espacer les crises.

Des traitements médicamenteux topiques peuvent ensuite être utilisés sur les lésions : les dermocorticoïdes, les kératolytiques et les antifongiques. Les dermocorticoïdes sont utilisés pour diminuer la réaction inflammatoire. Les kératolytiques (acide salicylique) peuvent être associés pour réduire les squames et améliorer la pénétration du dermocorticoïde. Les antifongiques, traitements les plus utilisés dans la DS, sont là pour diminuer la colonisation par les levures du genre *Malassezia*. Deux classes sont utilisées : les imidazolés, en particulier le kétoconazole en gel qui inhibe la formation d'ergostérol se trouvant dans la paroi des champignons, et les pyridones avec le ciclopirox olamine sous forme de crème ou de shampoing qui détruit le métabolisme du champignon par chélation des ions métalliques, affectant ainsi le bon fonctionnement des enzymes. Une exacerbation est possible en début de traitement, puisque l'antifongique va lyser les levures et libérer des substances chimiotactiques en même temps. Le gluconate de lithium (LITHIODERM®) en gel agit sur les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes, donc sur l'inflammation. (97–99)

3.5.5 Rôle du microbiome dans la dermatite séborrhéique

Depuis 1887, le rôle du champignon *Malassezia* a été évoqué et prouvé par l'amélioration clinique après l'administration d'antifongiques. Anciennement nommé *Pityrosporum*, *Malassezia*, est un genre de levure du groupe des Fungi imperfecti. Présente dans la flore commensale cutanée, elle peut parfois devenir pathogène, comme c'est le cas dans la DS. Elle est retrouvée en quantité supérieure chez les patients atteints de DS et serait liée à la gravité de la maladie. Cependant, des données contradictoires ont été rapportées sur ce dernier fait, car la présence de *Malassezia* en quantité supérieure ne suffit pas à déclencher la DS. Il faut un terrain personnel, une prédisposition à développer la maladie, comme par exemple une fonction anormale du système immunitaire, des glandes sébacées et une composition différente en lipides.

Bien que son mécanisme pathogène n'ait pas été encore très clairement élucidé, la levure produirait une lipase qui transforme par hydrolyse les triglycérides (TG) du sébum en acides gras insaturés (AGI) : acide arachidonique et acide oléique. Ces AGI libérés vont déréguler la différenciation des kératinocytes et provoquer des anomalies de la couche cornée, fragilisant ainsi la barrière cutanée. De plus, ces AGI vont induire la maturation des cellules dendritiques et vont activer la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 α , l'IL-1 β , l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, l'IL-12, l'INF- γ et le TNF- α . L'acide arachidonique, par une cyclo-oxygénation enzymatique, va se transformer en prostaglandine, un médiateur de l'inflammation induisant l'activation de la vasodilatation et le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

Malassezia, à travers la surstimulation des récepteurs TLR, augmente la production d'IL-8 par les kératinocytes et entraîne ainsi le recrutement des lymphocytes, des neutrophiles et l'activation du nuclear factor κ B. Cette cascade d'événements aboutit à la production de cytokines et de lymphocytes Th2 et Th17. De plus, à travers les récepteurs de type NOD des cellules présentatrices d'antigènes, *Malassezia* active plusieurs voies de signalisation cellulaires générant une inflammation et un dysfonctionnement de la barrière cutanée, ce qui déséquilibre davantage le microbiome cutané et engendre ainsi la prolifération chronique de *Malassezia*.

Parmi les 14 espèces de *Malassezia*, deux espèces ont été retrouvées abondamment comparées aux autres et en fonction du site corporel où la teneur en lipides diffère : *M. globosa* au niveau de la poitrine et du dos, et *M. restricta* au niveau du visage et du cuir chevelu. Les espèces de *Malassezia* changent aussi en fonction de l'âge, puisque la production de sébum évolue avec l'âge : *M. globosa* est retrouvée chez les sujets de moins de 14 ans, alors que *M. sympodialis* est retrouvé chez les adultes. (51,100,101)

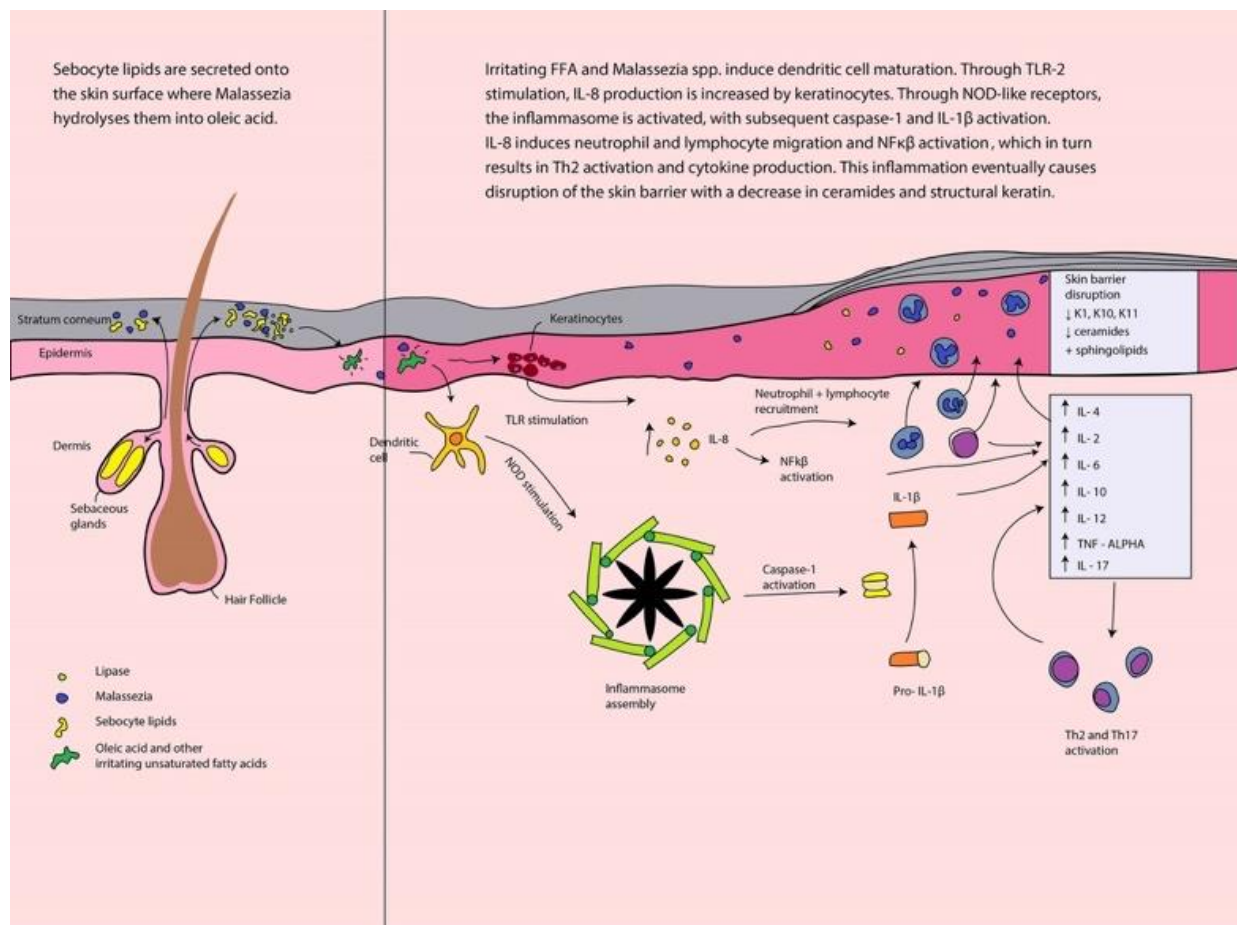


Figure 27 : Rôle de *Malassezia* spp. dans la physiopathologie de la DS (100)

En plus de la colonisation par *Malassezia*, une dysbiose bactérienne a été identifiée avec une plus grande diversité dans la DS. Les *Acinetobacter*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* sont retrouvés en majorité au niveau des lésions. Ces bactéries hydrolysent le sébum et fournissent les nutriments nécessaires au développement de *Malassezia*. En revanche, dans la peau saine, *Cutibacterium acnes* est en supériorité au niveau des zones grasses.

3.5.6 Traitement utilisant le microbiome cutané

La DS est associée à une dysbiose cutanée, et les probiotiques topiques et oraux peuvent aider à restaurer l'équilibre de la flore cutanée en ajoutant des bactéries bénéfiques pour la peau.

Par exemple, l'utilisation d'une préparation de *Vitreoscilla filiformis* sur 60 patients atteints de DS a diminué le prurit, les rougeurs et les desquamations en 4 semaines dans une étude en double aveugle menée par Guéniche *et al.* L'application de cette souche a également augmenté l'activité de l'IL-10 produite par les cellules présentatrices d'antigènes de la peau et des lymphocytes T régulateurs. De plus, l'administration par voie orale de *Lactobacillus paracasei* a aussi amélioré les symptômes.(51)

Des produits contenant des substances kératolytiques et antifongiques ont été mis sur le marché pour réduire la colonisation par *Malassezia*.

Quelques exemples :

- **CYSTIPHANE S, shampoing antipelliculaire du laboratoire BAILLEUL** : Il est composé d'une association de miconazole et de climbazole, tous deux des actifs aux propriétés antifongiques. De plus, l'acide salicylique a un effet kératolytique et l'huile essentielle de cade apaise le cuir chevelu. (102)



- **Créaline DS+ du laboratoire Bioderma** : limite la prolifération de Malassezia grâce à l'actif antifongique du piréthione olamine. (103)



- **Kerium DS crème du laboratoire La Roche-Posay** : contient du piréthione olamine pour une action antimicrobienne et du zinc pour réduire la production de sébum. (104)



- **DS shampoing kératoréducteur du laboratoire Uriage** : Il réduit les squames grâce à l'acide lactique et régule la prolifération d'une levure, rétablissant ainsi l'équilibre du microbiote cutané. Il utilise également une technologie brevetée, TLR2-Regul, qui atténue les irritations provoquées par les microorganismes cutanés. (105)



3.5.7 Conseils

Les mesures d'hygiène visent à espacer les poussées et à réduire le sébum pour limiter la colonisation par *Malassezia*. Pour ce faire, l'utilisation d'un syndet ou de savons surgras est préconisée. Il est recommandé de privilégier des produits contenant des substances kératolytiques ou antifongiques tels que le climbazole et la piroctone olamine.

L'utilisation d'un shampoing spécialement conçu pour la DS peut apaiser le cuir chevelu. Il est important d'hydrater régulièrement le corps et le visage pour rééquilibrer le microbiome cutané, réduire les squames et atténuer les irritations. L'application d'une protection solaire non grasse est également recommandée.

Il est crucial de ne pas gratter pour éviter d'aggraver l'inflammation. (106)

3.6 La rosacée

3.6.1 Définition

La rosacée est une maladie inflammatoire chronique cutanée au niveau du visage. Une dilatation des petits vaisseaux sanguins visible à la surface du visage est responsable de rougeurs appelées « couperose ». C'est une maladie alternant poussées et rémissions. C'est une dermatose fréquente touchant plus d'un million de Français entre 40 et 60 ans, deux fois plus présentes chez les femmes et les personnes possédant un phototype clair. C'est une pathologie bénigne à fort impact social conséquence de la présence de lésions visibles sur le visage pouvant laissant penser à une consommation excessive d'alcool.

3.6.2 Symptômes

Il existe 4 sous-types de rosacée auxquels peuvent être associés des symptômes caractéristiques.. (107,108)

- La forme érythémato-télangiectasique, autrement dit vasculaire : C'est la forme la plus fréquente, se caractérisant par de la couperose avec des petits vaisseaux sanguins visibles rouges ou violacés appelés « télangiectasies », ainsi que par des rougeurs transitoires ou permanentes au niveau central du visage (nez, joues, front, menton) qui évitent le pourtour des yeux et de la bouche. Ces érythèmes sont souvent accompagnés de bouffées de chaleur et de flush lors d'un contact avec un facteur déclenchant. En plus de ces rougeurs, les personnes malades ont un nombre élevé de terminaisons nerveuses au niveau de la peau qui leur provoque une sensibilité extrême cutanée à tous produits.



Figure 28 : Forme érythémato-télangiectasique (108)

- Forme papulo-pustuleuse : apparition de papules ou de pustules qui ressemblent à de l'acné auxquelles s'ajoutent des rougeurs au niveau de la partie centrale du visage. Ces lésions peuvent être accompagnées de sensations de picotement.



Figure 29 : Forme papulo-pustuleus (108)

- Forme oculaire : Dans plus d'un tiers à la moitié des cas, les yeux sont touchés avec comme symptômes oculaires des picotements, de la sécheresse, des démangeaisons ainsi que des larmoiements et une hypersensibilité à la lumière. Une télangiectasie des paupières est souvent associée.



Figure 30 : Forme oculaire (109)

- **Forme hypertrophique** : C'est la forme la plus rare qui touche principalement les hommes. Elle se traduit par un épaissement de la peau au niveau central du visage, notamment de la pointe du nez, avec des rougeurs permanentes appelées « rhinophyma ». Cela est dû à l'existence d'une plus grande quantité de glandes sébacées dont les orifices ont la particularité de s'élargir et ainsi de devenir plus visibles. Cette forme a un retentissement psychologique encore plus important laissant penser à l'alcoolisme.



Figure 31 : Forme hypertrophique (108)

Une dernière forme plus rare de rosacée peut apparaître généralement chez les femmes entre 30 et 40 ans : c'est la rosacée fulminans. Il y a apparition d'un grand nombre de pustules et les lésions sont défigurantes.

3.6.3 Causes

Plusieurs facteurs favorisent la survenue de bouffées de chaleur et de rougeurs, comme l'alcool, l'exposition au soleil, l'alimentation épicée, les boissons chaudes, le stress, les changements d'humeur et d'émotions, les changements de température, le sport, la chaleur, le froid, les migraines, certains médicaments comme les corticoïdes et les hypertenseurs.

Aujourd'hui le mécanisme pathologique de la rosacée reste encore mal identifié mais des hypothèses ont été émises notamment l'implication de 3 facteurs principaux: la prédisposition génétique, l'origine vasculaire et le rôle du *Demodex Folliculorum* (petit acarien présent au niveau de la peau dans les zones riches en glandes sébacées).

- Premièrement, la prédisposition génétique avec une préférence pour les phototypes clairs, c'est à dire, les personnes ayant la peau, les cheveux et les yeux clairs mais aussi une susceptibilité génétique avec un seuil de tolérance faible face aux facteurs déclenchants.

- Deuxièmement, l'origine neuro-vasculaire est liée à une réaction anormale des microvaisseaux au niveau du visage, avec une vasodilatation induite par l'inflammation suite à une réponse inadaptée du système immunitaire face aux facteurs déclenchants. La surexpression des TLR2 à la surface des kératinocytes dans la rosacée est impliquée dans la dérégulation du système immunitaire inné et provoquent une plus grande sensibilité aux facteurs externes. Ils sont activés par la vitamine D retrouvée lors d'une exposition solaire et également par la bactérie *Bacillus oleronius* associé à l'acarien Demodex. De cette activation résulte la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL-8, IL-1 β et TNF- α et de peptides antimicrobiens. Les peptides antimicrobiens à leur tour déclenchent une réponse immunitaire et en particulier les cathélicidines, les β -défensines et la kallistéine 5 (KLK5) qui jouent un rôle de première ligne dans la rosacée. Les cathélicidines entraînent la sécrétion d'un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui favorise l'angiogenèse. En effet, les facteurs de croissances tels que VEGF et les canaux ioniques de type TRP (Transient Receptor Potential)⁴² exerçant un rôle dans la vasorégulation, la vasodilatation et l'inflammation sont fortement exprimés chez les malades. En revanche le rôle du système immunitaire adaptatif est moins évident. Les α et β -défensines induisent l'attraction des LT et la production d'anticorps par les LB et on observe aussi, dans les biopsies de peau atteinte de rosacée, une augmentation de leur marqueur, le CD20.

La chronicité de ces mécanismes favorise l'angiogenèse⁴³ qui crée les télangiectasies ainsi qu'une augmentation du nombre de glandes sébacées retrouvée surtout dans la forme hypertrophique.

⁴² « Transient Receptor Potential est un canal ionique non sélectif qui entraîne une dépolarisation de la cellule en réponse à un stimulus et induit un courant entrant de cations. (110)

⁴³ Création de nouveaux vaisseaux sanguins.

- Enfin, la colonisation excessive par un acarien au niveau de la peau du visage est mis en cause dans pathogénèse de la rosacée : le *demodex Folliculorum* qui lui-même est porteur d'une bactérie : *Bacillus oleronius* en partie responsable de l'inflammation. (108,111) (112)

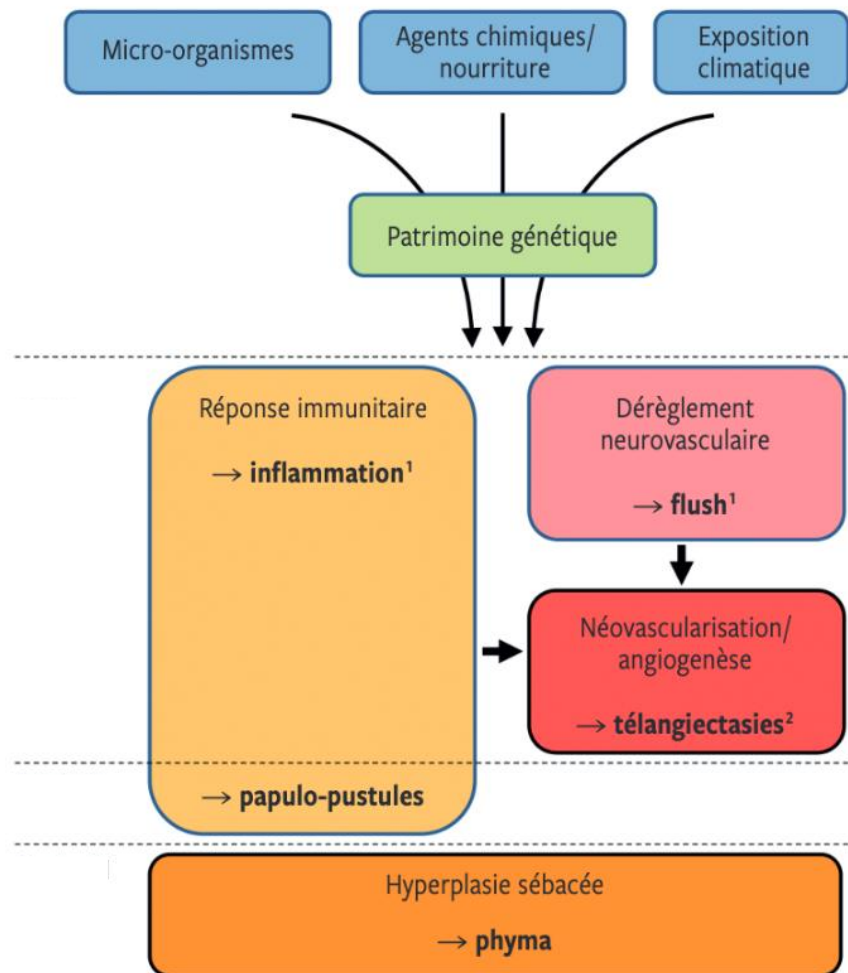


Figure 32 : Les mécanismes pathologiques de la rosacée (111)

3.6.4 Traitements

Les causes de la rosacée n'étant pas encore totalement connues, les options thérapeutiques restent limitées et les traitements sont simplement symptomatiques. (107,108)

3.6.4.1 Traitements contre la forme érythémato-télangiectasique

La brimonidine (MIRVASO®) en gel permet de faire disparaître les rougeurs par un effet vasoconstricteur. Il s'applique le matin et agit pendant environ 12 heures.

Lorsque la vasodilatation est permanente, les patients peuvent avoir recours à différents types de laser : le laser KTP, le laser à colorant pulsé et le laser Nd :Yag. Le laser KTP utilise la photocoagulation avec une longueur d'onde à 532nm et est limité aux petits et moyens vaisseaux. Une à quatre séances sont nécessaires, et des rougeurs et un œdème apparaissent après la séance pendant environ 3 jours. Le laser à colorant pulsé utilise la thermocoagulation (couperose légère) ou la photothermolyse (couperose sévère, plus agressif avec apparition de purpura pendant 3 semaines, mais moins de séances sont nécessaires). Le laser Nd :Yag utilise la thermocoagulation avec une longueur d'onde plus élevée de 1064nm pour une couperose plus profonde. Ces lasers ne permettent pas de guérir la rosacée mais d'atténuer provisoirement cette vasodilatation. Leur fréquence dépendra de la sévérité de la maladie.

3.6.4.2 Traitements contre la forme papulo-pustuleuse

Tout d'abord, on préconise l'utilisation de traitements locaux sur les lésions *i)* à base de métronidazole à 0,75%, un antiparasitaire *ii)* ivermectine 10mg, également un antiparasitaire, *iii)* acide azélaïque à 15% pour son action anti-inflammatoire ou *iv)* parfois adapalène à 0,1% et peroxyde de benzoyle. Ensuite, des antibiotiques de la famille des tétracyclines par voie orale peuvent être utilisés, à base de doxycycline, pour leur action anti-inflammatoire.

3.6.4.3 Traitements contre la rosacée oculaire

Il est conseillé d'adopter une bonne hygiène des paupières, avec un massage des glandes de Meibomius pour les désobstruer. Ensuite, appliquer des larmes artificielles pour lutter contre la sécheresse des yeux. Pour traiter la blépharite et la conjonctivite, un traitement par voie orale utilisant des cyclines est utilisé, ou sous forme de collyre.

3.6.4.4 Traitements contre la forme hypertrophique :

Un laser à CO₂ pour réduire le nombre de glandes sébacées, ou alors une chirurgie lorsque la peau est trop épaisse.

3.6.5 Rôle du microbiome dans la rosacée

Les visages touchés par la rosacée sont colonisés par un genre d'acarien : le Demodex. Présent en quantité supérieure sur la peau de patients souffrant de rosacée, c'est un petit acarien appartenant à la famille des Demodecidae et vivant au niveau de la peau grasse du visage (front, nez, joue, menton). On ne sait pas si cette colonisation par Demodex est une cause de la rosacée ou une aggravation de celle-ci, mais ce qui est sûr, c'est qu'elle joue un rôle fondamental.

Des cellules inflammatoires en grand nombre ont été retrouvées autour des follicules pileux, là où vit le Demodex, avec une plus grande expression de gènes codant pour des facteurs de croissance et des peptides antimicrobiens. Deux espèces ont été étudiées principalement : *Demodex follicularum* vivant plutôt dans les follicules pileux et le *Demodex brevis* retrouvé plutôt dans les glandes sébacées. Leur prolifération se fait par métabolisme des lipides du sébum.

En effet, Ezgi Aktaş Karabay *et al.*, ont observé la colonisation de Demodex dans la couche cornée (la partie la plus superficielle de la peau) de biopsies cutanées provenant de personnes atteintes de rosacée, au niveau des joues et du front et provenant d'individus sains. Chez les malades, 52% présentaient une infestation par le Demodex, alors que un taux de seulement 2,6% était atteint dans la population saine.

Toutefois, son rôle unique dans la rosacée est remis en cause, puisque l'utilisation d'antiparasitaires reste malgré tout insuffisante pour traiter la rosacée, et leur efficacité est semblable à celle des antibiotiques, ce qui suggère que des agents bactériens ont aussi un rôle.

Ce Demodex possède une flore bactérienne et est porteur d'une bactérie à gram négatif appartenant au genre Bacillus : le *Bacillus oleronius*, une bactérie pro-inflammatoire. D'autres bactéries ont été identifiées à partir de ce Demodex, ce qui lui confère un rôle pro-inflammatoire et explique l'amélioration des symptômes sous cyclines.

Staphylococcus epidermidis a aussi été retrouvé dans les lésions de la rosacée, mais dans une version bêta-hémolytique ainsi que *Cutibacterium acnes*. (112,113)

Plusieurs études ont comparé la composition du microbiome cutané chez les personnes atteintes de la rosacée et chez les personnes en bonne santé. Premièrement, dans l'étude de Murillo *et al.*, les résultats obtenus sur des biopsies cutanées montrent une altération de la composition en Demodex entre les deux populations. D'autres études, réalisées sur des prélèvements par écouvillons cutanés ou des bandes adhésives sur le nez et les joues, ont révélé un déséquilibre du microbiome cutané, avec les Firmicutes en quantité supérieure par rapport aux Actinobactéries chez les patients atteints de rosacée, comparée aux individus sains.

De plus, les genres *Gordonia*, *Chryseobacterium* et *Wautersiella* sont majoritaires chez les malades par rapport aux sujets sains.

Dans les formes papulo-pustuleuses, les Protéobactéries et les Firmicutes sont retrouvées en quantité supérieure, et les Actinobactéries en quantité inférieure comparé à celles retrouvées dans la forme érythémato-télangiectasique et chez les personnes saines. Également on retrouve davantage le genre *Escherichia* et *Bartonella*, que *Haemophilus* retrouvé lui dans la forme érythémateuse. Enfin, les espèces *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Ochrobactrum grignonense* sont observées dans les deux formes, tandis que *Duganella zoogloeoides* est majoritaire dans la forme érythémateuse et *Acinetobacter pittii* est majoritaire dans la forme pustuleuse. (114)

Les microorganismes vont activer le système immunitaire innée de manière anormalement élevé avec une surexpression des TLR-2, ce qui aboutit à la production anormale de peptides antimicrobiens avec une plus grande sécrétion de la kallistéine. Cette surexpression des TLR-2 augmente aussi l'expression des cytokines, des chimiokines, des protéases et des facteurs angiogéniques ce qui provoque une télangiectasie, un érythème ainsi que une inflammation chronique.

Le microbiome cutané varie avec certains facteurs dont la température. Le Demodex survie et se développe à des températures élevées, ce qui explique que la chaleur peut aggraver les symptômes de la rosacée. (115)

Pour finir, un déséquilibre du microbiome intestinal dans la rosacée a aussi été observé, avec des différences de colonisation par les bactéries, même s'il manque des études approfondies pour confirmer cette hypothèse. La bactérie principalement impliquée dans la dysbiose intestinale dans la rosacée est *Helicobacter pylori*, une bactérie à gram négatif retrouvée chez la moitié de la population dans l'estomac et responsable en général d'ulcères gastriques. Elle entrainerai une inflammation de la peau et un érythème par la production de cytotoxines et de gastrine par *H. pylori* et un test respiratoire à l'urée marqué au carbone C13, fait pour rechercher l'infection par la bactérie en ambulatoire, est retrouvé positif chez la plupart des patients avec rosacée. La gravité de la rosacée diminue significativement avec l'éradication de *H. pylori*. Cependant, ce lien est controversé par d'autres études qui ne trouvent aucune corrélation entre la colonisation par *H. pylori* et la rosacée. (113,116)

3.6.6 Traitement utilisant le microbiome cutané

Plusieurs études ont montré l'efficacité de certains traitements sur la dysbiose cutanée, notamment celle d'Ebneyamin E. *et al.*, qui ont démontré l'efficacité de la perméthrine 2,5%, un antiparasitaire, en association avec l'huile essentielle d'arbre à thé (tea tree) sur la réduction de la colonisation du Demodex. Cette étude a été réalisée en double aveugle sur 35 patients, deux fois par jour pendant 84 jours, avec l'application du topique contenant les principes actifs sur un côté du visage et le placebo sur l'autre. Les résultats ont conclu à une diminution significative du pourcentage de Demodex. En revanche, il n'y avait pas de différence significative au niveau des signes cliniques, juste une amélioration au niveau des papules et pustules, et non au niveau des érythèmes.(112)

Pour rééquilibrer le microbiome cutané plusieurs traitements topiques et oraux ont été mis sur le marché et apportent des microorganismes bénéfiques. Ci-dessous quelques exemples.

- **Tolériane Rosaliac AR SPF30, du laboratoire la Roche-Posay** : c'est un soin hydratant anti-rougeur pour le visage des peaux sensibles. Le microbiome étant déséquilibré chez les personnes souffrant de rosacée, ce soin vient compléter ce déséquilibre avec l'ajout d'un probiotique, le Sphingobioma qui va réduire l'inflammation et les rougeurs. De plus il contient un SPF 30 qui protège des UVA et UVB aggravant les lésions et les rougeurs. Il a une texture très légère qui n'obture pas les pores. (117)



- **Roséliane, crème anti-rougeur, du laboratoire Uriage** : Crème non grasse apaisante, réduit les rougeurs et apporte une protection contre les UV. Elle renforce la barrière cutanée grâce à l'eau thermale d'Uriage et au Cérasterol-2F, la paroi vasculaire grâce au ginseng et aux algues rouges et la barrière immunologique grâce à l'association de deux complexes brevetés le TL2-Regul et le SK5R (Specific-kallikrein-5-regulator) qui régule le peptide antimicrobien la Kallikréine-5 jouant un rôle dans le déclenchement d'une réponse immune et de l'inflammation dans la rosacée. (118)



- **Émulsion anti-rougeur jour SPF30, du laboratoire Avène** : C'est une émulsion non grasse qui apaise et réduit les rougeurs. L'huile de Pongamia maintient l'équilibre du microbiome cutané. (119)



- **Le fluide douceur hydro-biotique, du laboratoire Novexpert** : Il restaure le film hydrolipidique, la flore cutanée en ajoutant des bactéries bénéfiques (lactobacillus) et joue sur la relaxation des nerfs cutanés.
- **Le nettoyant lacté hydro-biotique** : Il conserve les bonnes bactéries par l'ajout d'un prébiotique (alpha-glucan oligosaccharide : biotechnologie, betterave, maïs), d'un probiotique (lactobacillus) et d'un postbiotique. De plus il nourrit par l'apport en oméga 3 et 9 et apaise avec le magnésium. (120)



- Le complément alimentaire **sensifine probiocure**, du **laboratoire SVR** est composé d'une association de souches microbiotiques équivalente à 10 milliards de CFU par gélule contenant *Lactobacillus paracasei*, bactérie bénéfique. Il contient en plus de la vitamine B3 et D3 pour le maintien d'une peau normale.

La posologie est de 1 gélule par jour sur plusieurs cures de 3 mois associé à un soin topique. (121)



En ce qui concerne l'aromathérapie, l'huile essentielle de tea tree autrement appelée « arbre à thé » a des propriétés antiinfectieuses contre le *Demodex folliculorum*.

3.6.7 Conseils

Premièrement, il est utile d'adopter une hygiène respectueuse en utilisant des produits sans savon, sans parfum et sans alcool, tels que des surgras ou des huiles de douche moins agressifs pour la peau. Il faut ensuite éviter les douches ou les bains trop longs et trop chauds et en sortant tapoter avec une serviette pour sécher au lieu de frotter.

Deuxièmement, il est recommandé de bien hydrater le visage avec des fluides pour ne pas obstruer les pores et d'utiliser des produits spécifiques anti-rougeurs contenant une protection solaire maximale, comme des soins SPF50+.

Il est aussi conseillé d'utiliser des correcteurs de teint verts pour dissimuler certaines rougeurs et améliorer la qualité de vie sociale. Les soins agressifs tels que les gommages et les peelings ne sont pas conseillés.

En ce qui concerne l'alimentation, il faut repérer les aliments qui déclenchent des flushs et les éviter par la suite. Certains aliments peuvent en effet déclencher des crises, tels que le foie, les produits laitiers et le fromage, les aubergines, les tomates, les épinards, les bananes, les avocats, etc. Il est aussi conseillé d'éviter les aliments épicés et les boissons chaudes, et de privilégier les aliments anti-rougeurs tels que la betterave, le jus de citron et le jus pressé d'orange.

La consommation d'alcool et de tabac doit être diminuée et évitée le plus possible.

Lorsqu'une crise démarre et que les rougeurs commencent à apparaître, la succion d'un glaçon ou l'application de froid sur le visage sont préconisées.

Pour finir, une activité physique trop intense n'est pas recommandée. (108,122)

Conclusion

Le microbiote cutané, transmis dès la naissance, se compose principalement de bactéries, mais également de virus, de levures, de champignons et de parasites qui coexistent sur notre peau et font partie intégrante de notre organisme.

Effectivement, les avancées dans les techniques de séquençage ont permis une meilleure identification du microbiome cutané, révélant ainsi son rôle central dans la compréhension des pathologies cutanées. La perturbation de l'équilibre de la flore cutanée par divers facteurs altère le système immunitaire et peut conduire à des affections cutanées. Il est donc crucial de préserver cet équilibre.

La peau représente la première ligne de défense entre notre corps et l'environnement extérieur. Il est donc primordial d'en prendre soin et de la protéger afin de maintenir un environnement propice à la pérennité du microbiome cutané.

À l'officine, le pharmacien a un rôle de conseil. Il va pour cela recommander des produits adaptés au patient et donner quelques conseils supplémentaires pour bien entretenir son microbiome cutané et éviter d'utiliser certains produits agressifs pour ne pas l'altérer :

Il est recommandé de se laver, mais pas trop, à l'eau tiède, sans gants et, si possible, avec des pains de savon solides qui contiennent moins de conservateurs. Il est préférable d'appliquer le savon sur une peau mouillée pour utiliser moins de produit. En revanche, il ne faut jamais diluer le gel douche avec de l'eau pour faire durer le produit plus longtemps, car cela rompt l'équilibre de l'émulsion et favorise la colonisation par des microbes. Il est également important de bien sécher la peau, surtout si l'eau est calcaire. Ensuite, il est conseillé d'utiliser des crèmes ou autres produits de manière modérée et seulement lorsque la peau en a besoin. Par exemple, si la peau n'est pas sèche, il est inutile d'appliquer un soin de nuit. Il est préférable de laisser la peau « respirer » et de permettre la régénération cellulaire pendant le sommeil, en évitant un nettoyage trop agressif le matin. Il est nécessaire d'adapter son rituel de soins quotidien aux besoins de la peau en fonction des saisons et de l'âge. Enfin, il ne faut surtout pas négliger le démaquillage, qui permet d'éliminer toutes les impuretés accumulées au cours de la journée.

Il est préférable d'utiliser des lingettes lavables ou en microfibres plutôt que des cotons. Il est important de choisir des produits avec un pH adapté, c'est-à-dire, soit neutre soit légèrement acide (5,5), similaire au pH de la peau.

Il est également recommandé de limiter l'utilisation des gels hydro alcooliques et des antiseptiques, qui ont connu un grand succès lors de l'épidémie de Covid-19.

De plus en plus de personnes développent une hypersensibilité cutanée, due en grande partie à notre mode de vie, notamment avec des douches excessives, parfois jusqu'à 2 ou même 3 fois par jour, une désinfection fréquente des mains avec des gels hydro alcooliques, une exposition excessive aux UV, l'utilisation de déodorants, de produits nettoyants trop agressifs contenant en excès des conservateurs, de l'alcool, des huiles minérales, des sulfates, des agents moussants et des silicones. Ces pratiques finissent par altérer l'équilibre naturel de la peau en dégradant le film hydrolipidique cutané et la flore cutanée. Cette dégradation est plus prononcée lorsqu'on utilise plusieurs produits en même temps, d'où la nécessité de limiter le nombre de produits utilisés.

De plus, il convient de se méfier de la mention "sans conservateur" figurant sur certains produits, car cela ne signifie pas nécessairement qu'ils sont exempts de conservateurs. En réalité, cette mention indique simplement qu'il n'y a pas de conservateurs autorisés de la liste officielle, mais cela ne garantit pas l'absence totale de conservateurs. Certains de ces produits peuvent contenir des conservateurs cachés, tels que l'alcool, par exemple, qui peuvent être allergisants et plus irritants que ceux figurant sur la liste.

Pour limiter l'utilisation de conservateurs, il est recommandé d'opter pour des emballages airless et sous vide, afin que le produit ne soit pas exposé à l'air, et d'utiliser des formules sans eau.

En conclusion, notre microbiome cutané se révèle être un précieux allié, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques qui mettent l'accent sur la modulation de cet écosystème pour traiter et prévenir les affections cutanées. Actuellement, ces pathologies sont souvent gérées de manière symptomatique, sans traitement curatif. Parmi les stratégies thérapeutiques restauratrices de la flore cutanée, on en retrouve certaines déjà sur le marché et proposées en pharmacie de ville, telles que les probiotiques et les prébiotiques, ainsi que l'utilisation d'émollients pour restaurer la barrière cutanée.

D'autres approches, actuellement en cours d'étude et prometteuses, incluent la transplantation de la flore microbienne cutanée, l'utilisation de peptides antimicrobiens topiques, la phagothérapie avec l'utilisation de bactériophages visant à éliminer les bactéries, et le développement de vaccins pour réduire certaines souches pathogènes.

Ainsi, l'exploration approfondie du microbiome cutané offre des stratégies novatrices pour maintenir la santé de la peau. Il est essentiel de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes spécifiques impliqués dans ces interactions complexes. À terme, cela pourrait conduire au développement de traitements personnalisés, étant donné que la composition de la flore cutanée est propre à chaque individu.

Bibliographie :

1. La peau, plus gros organe du corps humain | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pileje.ch/fr-ch/revue-sante/peau-plus-gros-organe-corps-humain>
2. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
3. Bessaguet F, Seuve É, Desmoulière A. La peau. *Actual Pharm.* 1 avr 2022;61(615):57-61.
4. Simon M, Reynier M. <https://biologiedelapeau.fr>. 2016 [cité 14 mars 2022]. L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84&lang=fr>
5. Larousse É. derme - LAROUSSE [Internet]. [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/derme/12464>
6. QIMA Life Sciences [Internet]. 2017 [cité 9 févr 2022]. Glande sébacée : Physiologie et fonctions - Bioalternatives. Disponible sur: <https://qima-lifesciences.com/glande-sebacee-physiologie-fonctions/>
7. Larousse É. glande sudoripare ou glande sudorale - LAROUSSE [Internet]. [cité 9 févr 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_sudoripare/16325
8. Godlewska U, Brzoza P, Kwiecień K, Kwitniewski M, Cichy J. Metagenomic Studies in Inflammatory Skin Diseases. *Curr Microbiol.* 2020;77(11):3201-12.
9. L'immunité, garante de la beauté de la peau [Internet]. [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: https://www.silab.fr/inspiration-13-l-immunite-garante-de-la-beaute-de-la-peau_fra.html
10. cornéodesmosome - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 11 févr 2024]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot248>
11. Interleukine | Lexique | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 4 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/lexique/i/interleukine#:~:text=Groupe%20de%20substances%20naturelles%20semblables,et%20stimuler%20le%20syst%C3%A8me%20immunitaire.>
12. Masson E. EM-Consulte. [cité 4 nov 2023]. Tumor necrosis factor : une cible thérapeutique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/11591/tumor-necrosis-factor-une-cible-therapeutique>
13. Themes UFO. 1: Immunologie générale | *Medicine Key* [Internet]. 2017 [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/1-immunologie-generale/>
14. [leaflet_peau_et_galenique_eczema_atopique_0.pdf](https://www.pierrefabreeczemaFOUNDATION.org/sites/default/files/2020-06/leaflet_peau_et_galenique_eczema_atopique_0.pdf) [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: https://www.pierrefabreeczemaFOUNDATION.org/sites/default/files/2020-06/leaflet_peau_et_galenique_eczema_atopique_0.pdf
15. Qu'est-ce que le pH de la peau ? | EUCERIN [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/a-propos-de-la-peau/comprendre-la-peau/qu-est-ce-que-le-ph-de-la-peau>
16. Mokni M, Abdelhak S. 1 - Flore cutanée, microbiote et microbiome. In: Mokni M, Dupin N, del Giudice P, éditeurs. *Dermatologie infectieuse* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 2 avr 2024]. p. 1-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294732843000016>
17. [11-thermoregulation.pdf](https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/11-thermoregulation.pdf) [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/11-thermoregulation.pdf>
18. Qu'est-ce que le microbiome et pourquoi est-il important ? [Internet]. [cité 11 févr

- 2024]. Disponible sur: <https://www.eufic.org/fr/production-alimentaire/article/quest-ce-que-le-microbiome-et-pourquoi-est-il-important>
19. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Un microbiote cutané sous influence. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/un-microbiote-cutane-sous-influence>
 20. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Présentation des bactéries Gram positives - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-gram-positives/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries-gram-positives>
 21. dictionnaire-environnement.com/bacterie_aerobie_ID3201.html [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: https://www.dictionnaire-environnement.com/bacterie_aerobie_ID3201.html
 22. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Présentation des bactéries anaérobies - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bact%C3%A9riennes-bact%C3%A9ries-ana%C3%A9robies/pr%C3%A9sentation-des-bact%C3%A9ries-ana%C3%A9robies>
 23. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 1 sept 2020;21(1):18-24.
 24. Lee HJ, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci*. 28 oct 2022;23(21):13071.
 25. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 10 avr 2023]. A chacun ses microbiotes cutanés. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/chacun-ses-microbiotes-cutanes>
 26. poreux - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/poreux>
 27. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Psoriasis, dermatite atopique, rosacée : l'axe intestin-peau impliqué. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/psoriasis-dermatite-atopique-rosacee-laxe-intestin-peau-implique>
 28. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Un axe intestin-cerveau-peau ? Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/un-axe-intestin-cerveau-peau>
 29. Géloën A, Raillan A. Le Microbiote cutané - tout savoir sur les bactéries qui vivent sur notre peau. *edi8*; 2020. 233 p.
 30. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=sphingomy%C3%A9linase>
 31. cerave.fr [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Que sont les céramides ? Disponible sur: <https://www.cerave.fr:443/a-propos-de-cerave/zoom-sur-les-ceramides>
 32. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Zoom sur le rôle des peptides antimicrobiens. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/zoom-sur-le-role-des-peptides-antimicrobiens>
 33. RMS_512_660.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/447659/3811032/RMS_512_660.pdf
 34. Vinogradov AA, Suga H. Introduction to Thiopeptides: Biological Activity, Biosynthesis, and Strategies for Functional Reprogramming. *Cell Chem Biol*. 20 août 2020;27(8):1032-51.

35. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Avez-vous déjà entendu parler de « dysbiose » ? Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/avez-vous-deja-entendu-parler-de-dysbiose>
36. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Le microbiote cutané. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/le-microbiote-cutane>
37. VIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Acné - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html>
38. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Acné : quand et comment la traiter ? Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574402/fr/acne-quand-et-comment-la-traiter
39. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 3 oct 2023]. L'acné - Le Moniteur des Pharmacies n° 3341 du 31/10/2020 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3341/l-acne.html>
40. Dermato-Info. dermat-info.fr. 2019 [cité 6 juin 2023]. l'acné. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-adultes/l%E2%80%99acn%C3%A9>
41. VIDAL [Internet]. [cité 20 mai 2023]. Les symptômes et complications de l'acné. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/symptomes.html>
42. Polymorphe : Définition simple et facile du dictionnaire [Internet]. 2021 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/polymorphe/>
43. Acné : causes, symptômes et évolution [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/acne/definition-symptomes-evolution>
44. VIDAL [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Quelles sont les causes de l'acné ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/causes.html>
45. VIDAL [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Comment soigne-t-on l'acné ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne/traitements.html>
46. SFD | Recommandations [Internet]. [cité 19 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-24-recommandations>
47. Dermatologie SF de. Algorithme de recommandations de prise en charge de l'acné [Internet]. 2020 [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://reco.sfdermato.org/fr/recommandations-acn%C3%A9#algorithme-acne>
48. Traitement de l'acné [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/acne/traitement>
49. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://dridk.me/metagenomique.html>
50. Phylotype - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/phylotype>
51. Carmona-Cruz S, Orozco-Covarrubias L, Sáez-de-Ocariz M. The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 7 mars 2022;12:834135.
52. Qu'est-ce que la Probiothérapie ? - Science - YUN Probiotherapy [Internet]. YUN. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://yun.be/fr/science/probiotherapie/>
53. YUN Probiotherapy [Internet]. [cité 2 oct 2023]. YUN ACN PROBIOTIC REPAIR Crème Visage 50 ml. Disponible sur: <https://shop.yun.be/fr/products/yun-acn-probiotic-repair-face-cream-50-ml>
54. YUN Probiotherapy [Internet]. [cité 3 oct 2023]. YUN ACN PREBIOTIC PURIFYING Gel Lavant Visage 150 ml. Disponible sur: <https://shop.yun.be/fr/products/yun-acn-prebiotic-purifying-face-wash-150-ml>
55. La Roche-Posay [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Effaclar DUO+M. Disponible sur:

- https://www.laroche-posay.fr/gammes/visage/effaclar/effaclar-duo-m-soin-triple-correction-anti-imperfections/LRP_174.html
56. La Roche-Posay [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Crème peau sèche à tendance acnéique | EFFACLAR H ISO BIOME. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/gammes/visage/effaclar/effaclar-h-iso-biome-soin-reparateur-apaisant-anti-marques/LRP_064.html
 57. Aqua Posae filiformis ingredient [Internet]. [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.sg/aqua-posae-filiformis>
 58. Soins globaux I rééquilibrer le microbiome et corrige la peau - Uriage | Uriage [Internet]. [cité 3 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/produits/hyseac-3-regul-plus>
 59. Labo SVR FR [Internet]. [cité 10 déc 2023]. SEBIACLEAR Probiocure. Disponible sur: <https://fr.svr.com/products/sebiaclear-probiocure>
 60. docThom. Dictionnaire médical. [cité 30 oct 2023]. Définition de « Squame ». Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/583-squame/>
 61. Qu'est-ce que le psoriasis ? [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/comprendre-psoriasis>
 62. VIDAL [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Psoriasis - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/psoriasis.html>
 63. Baltazare.fr, Vergano G. Syndicat National des Dermatologues-Vénérologues. 2022 [cité 30 oct 2023]. Actualité des dermatologues : Le psoriasis. Disponible sur: <https://dermatos.fr/le-psoriasis/>
 64. Krème [Internet]. 2022 [cité 10 déc 2023]. Psoriasis sur le visage : quel traitement naturel ? Disponible sur: <https://kreme-paris.com/blogs/article/psoriasis-visage-traitement-naturel>
 65. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 30 oct 2023]. Le psoriasis - Le Moniteur des Pharmacies n° 3369 du 15/05/2021 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3369/le-psoriasis.html>
 66. Orsmond A, Bereza-Malcolm L, Lynch T, March L, Xue M. Skin Barrier Dysregulation in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 7 oct 2021;22(19):10841.
 67. Celoria V, Rosset F, Pala V, Dapavo P, Ribero S, Quaglino P, et al. The Skin Microbiome and Its Role in Psoriasis: A Review. *Psoriasis Targets Ther.* 2023;13:71.
 68. Mazur M, Tomczak H, Lodyga M, Czajkowski R, Żaba R, Adamski Z. The microbiome of the human skin and its variability in psoriasis and atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* avr 2021;38(2):205.
 69. Soins peau sèche I Xémose Baume Oléo-Apaisant Anti-grattage - Uriage | Uriage [Internet]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/produits/xemose-baume-oleo-apaisant-anti-grattage>
 70. Huile SOS Visage Apaisante - Prix Santé Avantages 2023-2024 [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://kreme-paris.com/products/huile-sos-equilibrante>
 71. Labo SVR FR [Internet]. [cité 10 déc 2023]. TOPIALYSE Probiocure. Disponible sur: <https://fr.svr.com/products/topialyse-probiocure>
 72. Vivre avec un psoriasis [Internet]. [cité 10 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/psoriasis/vivre-psoriasis>
 73. Comment reconnaître la peau atopique ? | BIODERMA [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.bioderma.be/votre-peau/peau-seche-tres-seche-atopique/peau-irritee-avec-demangeaisons-atopique/comment-reconnaitre-la-peau-atopique>
 74. Définition de la Dermatite atopique (Eczéma atopique) [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.dermatite-atopique.fr/comprendre/definition/>
 75. VIDAL [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Dermatite atopique (Eczéma) - symptômes,

- causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique.html>
76. Reconnaître un eczéma de contact [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-contact/reconnaitre-eczema-contact>
 77. Eczéma ou dermatite atopique : causes et symptômes [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique>
 78. La Roche-Posay [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Eczéma du Nourrisson : Causes et Traitements. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/lipikar-eczema-med/l-eczema-chez-les-bebes-et-enfants/l-eczema-chez-les-bebes-et-enfants.html>
 79. print PF digital finger. Peut-on déclarer un eczéma à l'âge adulte ? [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ducray.com/fr-fr/eczema-conseil/peut-on-declarer-un-eczema-a-l-age-adulte>
 80. Inserm [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
 81. VIDAL [Internet]. [cité 16 déc 2023]. Causes et prévention de la dermatite atopique (eczéma). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/causes-prevention.html>
 82. Lang C, Kypriotou M, Christen-Zaech S. Pathogenèse de la dermatite atopique. *Rev Med Suisse*. 28 avr 2010;246(16):860-5.
 83. Dermato-Info. dermato-info.fr. 2021 [cité 17 déc 2023]. la dermatite atopique. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>
 84. VIDAL [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Les médicaments contre la dermatite atopique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/medicaments.html>
 85. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 1 janv 2022;71(1):31-9.
 86. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Can J Vet Res*. avr 2014;78(2):110-6.
 87. Braun C, Vocanson M, Lina G, Nicolas JF, Nosbaum A. Rôle de la dysbiose cutanée dans la dermatite atopique. *Rev Fr Allergol*. mars 2020;60(2):78-82.
 88. Unité formant colonie [Internet]. Sous le microscope. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur: <https://souslemicroscope.com/unite-formant-colonies/>
 89. Lactibiane Topic AD [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-topic-ad>
 90. La Roche-Posay [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Crème LIPIKAR Eczéma MED. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/lipikar-eczema-med/pdp-lipikar-eczema-med.html>
 91. La Roche-Posay [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Crème Relipidante | Lipikar Baume AP+M. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/gammes/corps/lipikar/lipikar-baume-ap-m-baume-relipidant/LRP_093.html
 92. SYMBIOSYS Lactoderma - Nos Produits | Symbiosys [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.symbiosys.fr/symbiosys-lactoderma-71215.html>
 93. Po-scorad : Un outil pour évaluer l'eczéma | Eczema Foundation [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/po-scorad-outil>
 94. Drago L, Toscano M, De Vecchi E, Piconi S, Iemoli E. Changing of fecal flora and clinical effect of *L. salivarius* LS01 in adults with atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol*. oct 2012;46 Suppl:S56-63.
 95. VIDAL [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Comment soulage-t-on la dermatite atopique ?

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/soulager.html>

96. Dermite séborrhéique Définition, symptômes, diagnostic et traitements [Internet]. Santé sur le Net, l'information médicale au cœur de votre santé. [cité 15 janv 2024].

Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/dermatologie/dermite-seborrheique/>

97. Menzinger S. Dermite séborrhéique : manifestations cliniques et prise en charge. Rev Med Suisse. 6 avr 2011;289(13):752-8.

98. Qu'est-ce que la dermatite séborrhéique de l'adulte ? [Internet]. [cité 13 janv 2024].

Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dermatite-seborrheique/definition-causes-facteurs-favorisants>

99. Dermite séborrhéique de l'adolescent et de l'adulte - La maladie | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 13 janv 2024]. Disponible sur:

https://campus.vidal.fr/recommandations/1493/dermite_seborrheique_de_l_adolescent_et_de_l_adulte/la_maladie/

100. Adalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, Guttman-Yassky E, Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. Exp Dermatol. 2020;29(5):481-9.

101. Kurniadi I, Hendra Wijaya W, Timotius KH. Malassezia virulence factors and their role in dermatological disorders. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat [Internet]. 2022 [cité 15 janv 2024];31(2). Disponible sur: <http://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2022.8/actaapa.2022.8.pdf>

102. Laboratoires Bailleul France [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Shampoing anti-pelliculaire normalisant. Disponible sur: <https://bailleul.com/france/cystiphane-anti-pelliculaire/833-shampoing-anti-pelliculaire-normalisant.html>

103. Créaline DS+ Crème | Crème anti-rougeurs & squames, dermatite séborrhéique [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/nos-produits/crealine/ds-creme>

104. La Roche-Posay [Internet]. [cité 16 janv 2024]. KERIUM DS CRÈME, Kerium de La Roche-Posay | La Roche Posay. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/gammes/corps/kerium/kerium-ds-creme/LRP_084.html

105. Shampoing Traitant Kératoréducteur - DS HAIR | Uriage [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/produits/ds-hair-shamp-traitant-kerato>

106. Dermite séborrhéique de l'adolescent et de l'adulte - La maladie | Recommandations | VIDAL Campus [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur:

https://campus.vidal.fr/recommandations/1493/dermite_seborrheique_de_l_adolescent_et_de_l_adulte/la_maladie/

107. VIDAL [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Rosacée et couperose - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/rosacee-couperose.html>

108. Dermato-Info. dermatoinfo.fr. 2019 [cité 22 janv 2024]. la couperose et la rosacée. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-couperose-et-la-rosace%C3%A9e>

109. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Image: Rosacée oculaire. Disponible sur:

<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/rosace%C3%A9e-oculaire>

110. Vassort G, Fauconnier J. Les canaux TRP (transient receptor potential) - Une nouvelle famille de canaux à expression variée. médecine/sciences. 1 févr 2008;24(2):163-8.

111. Czernielewski J, Conrad C. Rosacée : où en sommes-nous ? Rev Med Suisse. 30 mars 2016;512:646-52.

112. Condrò G, Guerini M, Castello M, Perugini P. Acne Vulgaris, Atopic Dermatitis and Rosacea: The Role of the Skin Microbiota—A Review. *Biomedicines*. 9 oct 2022;10(10):2523.
113. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 11 nov 2019;7(11):550.
114. 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*. 8 nov 2020;8(11):1756.
115. Zhu W, Hamblin MR, Wen X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. *Front Microbiol*. 10 févr 2023;14:1108661.
116. 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):1210-8.
117. La Roche-Posay [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Soins hydratant SPF30 Tolériane Rosaliac visage | La Roche Posay. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/gammes/visage/toleriane/toleriane-rosaliac-spf30/LRP_931.html
118. Crème Anti-Rougeurs SPF30 ROSÉLIANE- Soins anti-rougeurs visage | Uriage [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.uriage.fr/produits/roseliane-creme-anti-rougeurs-spf30>
119. print PF digital finger. Antirougeurs JOUR Emulsion apaisante & hydratante | SPF 30 [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eau-thermale-avene.fr/p/antirougeurs-jour-emulsion-apaisante-spf30-3282770203523-14c39aab>
120. Laboratoires NOVEXPERT | Boutique Officielle – Novexpert [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <https://novexpert-lab.com/>
121. Labo SVR FR [Internet]. [cité 24 janv 2024]. SENSIFINE Probiocure. Disponible sur: <https://fr.svr.com/products/sensifine-probiocure>
122. Couperose et rosacée : les bons gestes à adopter [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rosacee-couperose/suivi-medical-bons-reflexes-quotidien>

Serment de Galien

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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