

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 25 octobre 2016
Par Melle Emeline AMARTIN**

La flore cutanée normale

Membres du jury

Président : Mme Florence SIEPMANN
Professeur en pharmacotechnie industrielle, Université de Lille 2

Assesseur : Mme Christel NEUT
Maitre de conférences en bactériologie, Université de Lille 2

Membre extérieur : Mme Anne VERMELLE
Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Roubaix



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie STANDAERT
Pr. Patricia MELNYK
Dr. Christophe BOCHU

Pr. Philippe CHAVATTE
M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Florence Siepmann, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame Christel Neut, ma directrice de thèse, je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, d'avoir été si présente et à l'écoute et d'avoir été de si bons conseils.

A Madame Anne Vermelle, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury mais je vous remercie surtout de m'avoir accompagnée tout au long de ces cinq dernières années, en tant que maître de stage et en tant que titulaire. Merci de m'avoir formée et de m'avoir transmis cette passion que vous possédez pour notre profession. Je suis fière d'avoir été votre première étudiante et vous souhaite une belle continuation auprès des suivants.

A mes collègues et amis, de la pharmacie de l'Avenir et des autres pharmacies, un grand merci à vous tous, auprès de qui j'ai fait mes premiers pas dans la profession et grâce à qui j'ai pu apprendre toujours plus.

A mes parents, Elisabeth et Emmanuel, et à mon frère, Alexandre, mon noyau, merci pour ce soutien inconditionnel depuis toujours, merci de m'avoir portée dans chacun de mes projets et d'être présents à chaque instant. Merci à vous, et particulièrement à Maman, pour l'aide apportée sur ce travail.

A ma famille, ma grand-mère, mon parrain, ma marraine, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci de m'avoir supportée mais surtout portée tout au long de mes études et plus particulièrement ces derniers mois.

A mes amis, de la faculté mais aussi des premières heures, Sabine, Anne, Marine, Gabrielle, Vincent, Olivier, Tristan et d'autres, merci d'avoir été à mes côtés sur les chemins que j'ai empruntés et qui m'ont menée jusqu'ici.

A Hélène et Laurent, merci à vous deux pour votre soutien, votre aide et votre générosité sans limite, même depuis l'autre côté de l'Atlantique.

A Mamie-Lou.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
1 RAPPELS ET RESUME DES CONNAISSANCES	13
1.1 STRUCTURE CUTANEE.....	13
1.1.1 <i>Composition et caractéristiques de la peau</i>	13
1.1.1.1 L'épiderme	13
1.1.1.2 Le derme.....	14
1.1.1.3 L'hypoderme	15
1.1.1.4 Les annexes de la peau	15
1.1.2 <i>La barrière cutanée</i>	16
1.2 MICROORGANISMES CUTANES	16
1.2.1 <i>Rappel des caractéristiques bactériennes</i>	16
1.2.1.1 Structure.....	17
1.2.1.2 Critères d'identification	18
1.2.1.2.1 La taille et la forme.....	18
1.2.1.2.2 La coloration de Gram.....	18
1.2.1.2.3 Le type respiratoire	19
1.2.1.2.4 La catalase.....	20
1.2.1.2.5 La coagulase.....	20
1.2.1.2.6 La fermentation	20
1.2.1.3 Résistance aux antibiotiques.....	20
1.2.2 <i>Champignons, parasites et virus</i>	21
1.3 METHODES ANALYTIQUES	21
1.3.1 <i>Culture in vitro</i>	21
1.3.2 <i>Séquençage de l'ADN</i>	22
2 LA FLORE CUTANEE NORMALE.....	24
2.1 COMPOSITION DE LA FLORE CUTANEE NORMALE	24
2.1.1 <i>Types de bactéries</i>	24
2.1.1.1 La flore résidente	24
2.1.1.2 La flore transitoire	24
2.1.2 <i>Localisation des bactéries</i>	25
2.1.3 <i>Diversité de la flore cutanée normale</i>	27
2.1.3.1 Les facteurs intrinsèques à l'origine de la diversité	28
2.1.3.2 Les facteurs extrinsèques à l'origine de la diversité.....	29
2.2 LES FACTEURS DE CONTROLE.....	29
2.2.1 <i>Substrats disponibles</i>	29
2.2.1.1 Disponibilité en eau	30
2.2.1.2 Oxygène.....	31
2.2.1.3 Les nutriments	31
2.2.2 <i>Environnement</i>	32
2.2.2.1 Le pH.....	32
2.2.2.2 La température	33
2.2.2.3 Les rayonnements ultra-violets.....	33
2.2.2.4 Le stress.....	33
2.2.3 <i>Le biofilm</i>	34
2.2.3.1 Définition.....	34
2.2.3.2 Formation du biofilm	34

2.2.3.3	Avantages pour la flore cutanée	35
2.2.3.4	Rôle du biofilm dans les infections.....	36
2.3	LES BACTERIES COMMENSALES : UTILES ET PROTECTRICES	37
2.3.1	<i>Interactions bactéries-bactéries</i>	38
2.3.2	<i>Interactions bactéries-épiderme</i>	38
3	LES PATHOLOGIES IMPLIQUEES DANS LE DESEQUILIBRE DE LA FLORE CUTANEE	41
3.1	LE PSORIASIS	41
3.1.1	<i>Présentation de la maladie</i>	41
3.1.2	<i>Rôle de la flore cutanée bactérienne dans le psoriasis</i>	42
3.2	LA DERMATITE ATOPIQUE.....	44
3.2.1	<i>Présentation de la maladie</i>	44
3.2.2	<i>Rôle de la flore cutanée bactérienne dans la dermatite atopique</i>	45
3.3	LE PIED DIABETIQUE.....	47
3.3.1	<i>Présentation de la maladie</i>	47
3.3.2	<i>Rôle de la flore cutanée bactérienne dans le pied diabétique</i>	49
3.4	L'ACNE	50
3.4.1	<i>Présentation de la maladie</i>	50
3.4.2	<i>Rôle de la flore cutanée bactérienne dans l'acné</i>	51
4	COMMENT RESPECTER SA FLORE CUTANEE ?	54
4.1	PRESERVER LA FLORE CUTANEE NORMALE	54
4.1.1	<i>Utilisation de produits cosmétiques pour agir sur l'hydratation</i>	54
4.1.2	<i>Impact de l'utilisation de produits de soin acides sur la flore bactérienne du sujet âgé</i>	54
4.2	RISQUES DE DESEQUILIBRE DE LA FLORE BACTERIENNE.....	56
4.2.1	<i>Les antiseptiques</i>	56
4.2.2	<i>Les produits d'hygiène</i>	57
4.2.3	<i>Les antibiotiques</i>	57
4.2.4	<i>Les cosmétiques et conservateurs</i>	58
4.2.5	<i>Les corticoïdes</i>	58
4.2.6	<i>Les pansements</i>	59
4.2.7	<i>L'hospitalisation</i>	59
4.2.8	<i>Les vêtements</i>	59
4.3	LE ROLE DE CONSEIL DU PHARMACIEN D'OFFICINE EN DERMOCOSMETOLOGIE	59
4.3.1	<i>Etablir un diagnostic</i>	60
4.3.2	<i>Un conseil adapté</i>	60
4.3.2.1	Les différents types de peau	60
4.3.2.2	Le nettoyage.....	61
4.3.2.3	Le soin.....	62
4.3.3	<i>La dermocosmétologie dans un cadre préventif et curatif</i>	63
4.3.4	<i>Les bonnes pratiques</i>	63
5	PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....	65
5.1	COMMENT RESTAURER LA FLORE DESEQUILIBREE ?	65
5.1.1	<i>Les probiotiques</i>	65
5.1.2	<i>Greffe de flore bactérienne</i>	66
5.2	NOUVELLE GENERATION D'ANTIBIOTIQUES.....	67
5.2.1	<i>Utilisation de peptides antimicrobiens comme ingrédients cosmétiques pour prévenir de pathogènes dermatologiques</i>	67
5.2.2	<i>La phagothérapie</i>	68

5.3	AUTRES STRATEGIES THERAPEUTIQUES CURATIVES	70
5.3.1	<i>Restaurer l'intégrité de la barrière cutanée</i>	70
5.3.2	<i>Développement de vaccins</i>	70
	CONCLUSION	71
	BIBLIOGRAPHIE	72
	ANNEXE	77

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Acide aminé
ADN/ARN	Acide désoxyribo/ribo-nucléique
AMP	Antimicrobial peptide (peptide antimicrobien)
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
DC	Cellule dendritique
FFA	Free fatty acid (acide gras libre)
HMP	Human Microbiome Project
IFN	Interféron
IL	Interleukine
KLK	Kallicréine
LPS	Lipopolysaccharide
NCBI	National Center for Biotechnology Information (centre américain)
NIH	National Institutes of Health (instituts américains de la santé)
NLR	NOD-like récepteur
NMF	Natural moisturizing factor (facteur naturel d'hydratation)
PIE/TEWL	Perte insensible en eau/Transepidermal water loss
PPAR	Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
PRR	Pattern recognition receptor
PSM	Phenol-soluble modulin
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SC	<i>Stratum corneum</i> (couche cornée)
SCN	Staphylocoques à coagulase négative
SHA	Solution hydro-alcoolique
TG	Triglycéride
Th	T helper cell
TLR	Toll-like récepteur
TNF	Tumor necrosis factor
UV	Ultraviolet

INTRODUCTION

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, tant en poids (environ 3,5 kg) qu'en surface (environ 1,80 m² pour un adulte de 75 kg) (1). Elle est l'interface entre le corps et les agressions constantes du monde extérieur.

A partir du XII^e siècle, le nom peau, du latin *pellis*, se voit utilisé chez l'homme et non plus uniquement chez l'animal. Au fil du temps, il a évolué pour devenir le symbole de la vie, d'où l'existence de nombreuses expressions comme « être bien dans sa peau » ou « sauver sa peau ».

La relation entre la peau et le monde microbien est connue depuis l'antiquité (2). En effet, la croyance que l'air et le feu fourmillent d'organismes de petites tailles se retrouve aussi bien en Occident qu'en Inde. Les Romains ont formulé l'idée selon laquelle des agents infectieux pourraient être à l'origine des maladies et le philosophe grec Aristote (350 avant JC), émit l'hypothèse d'une contagion possible de certaines maladies.

On associe la découverte de la bactériologie à Antoine van Leeuwenhoek (XVII^e), drapier hollandais, inventeur des premiers microscopes. Cherchant d'abord à observer de plus près son métier à tisser, il découvre un monde microbien, invisible à l'œil nu, qu'il décrit comme étant composé « d'animalcules ». Curieux, il examina divers milieux et commença à décrire les formes de ces animalcules. En observant sa plaque dentaire il dira « Il y a plus d'organismes vivants dans ma bouche que d'habitants dans toute la Hollande ».

A partir de 1876, d'autres génies tels que Louis Pasteur et Robert Koch posèrent des postulats en la matière. De l'évidence à la mise en évidence des bactéries, elles furent essentiellement considérées comme des agents pathogènes causant de multiples pathologies. Par conséquent l'hygiène et les antibiotiques furent largement utilisés pour « traiter » les bactéries présentes sur la peau.

Nous avons environ un million de bactéries présentes sur chaque centimètre carré de notre peau (3). Est-ce une bonne chose ou serait-il préférable d'en diminuer le nombre ? « Traiter » notre peau contre ses bactéries en utilisant des produits d'hygiène, des médicaments ou des cosmétiques, nous protège-t-il contre les maladies ou, au contraire, cela ne favorise-t-il pas la colonisation par des agents pathogènes ? Comment les microbes vivant sur notre corps interagissent-ils les uns avec les autres et avec notre organisme ? Et enfin, comment respecter et préserver ce fragile équilibre ?

1 RAPPELS ET RESUME DES CONNAISSANCES

1.1 STRUCTURE CUTANEE

1.1.1 Composition et caractéristiques de la peau

La peau est un tissu stratifié composé de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (de la surface vers l'intérieur). Pour compléter la topographie générale, on trouve des annexes telles que les follicules pileux et les glandes sébacées (Figure 1) (1,4,5).

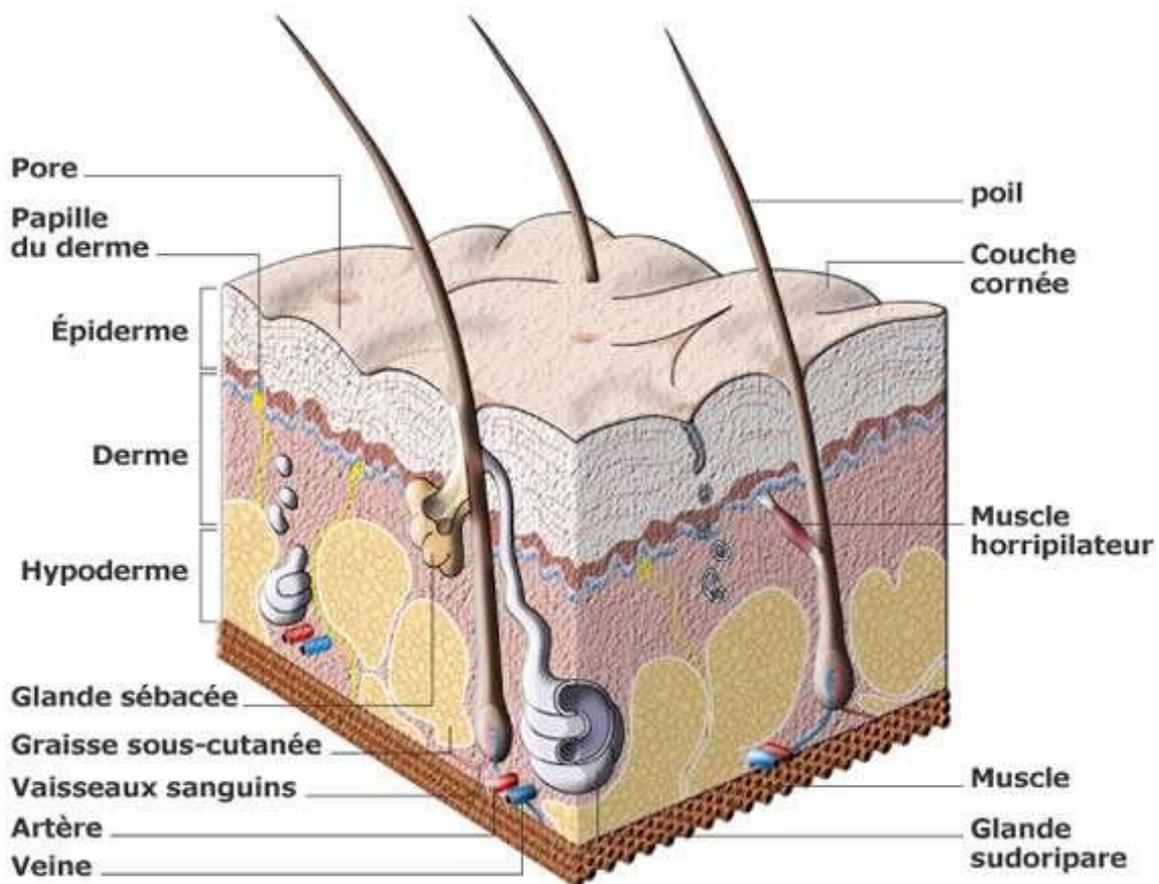


Figure 1. Structure générale de la peau (6)

1.1.1.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche supérieure de la peau. Elle est elle-même composée de différentes couches dont la plus extérieure, la couche cornée ou *stratum corneum* (SC), est constituée de cellules mortes (Figure 2). L'épiderme est séparé du derme par la lame basale ou couche germinative à partir de laquelle vont se former les cellules.

Au niveau de l'épiderme, on trouve des ostiums (sortie de poil) et des pores sudoraux. Son épaisseur moyenne est de 0,10 mm (50 µm au niveau des paupières et 1000 µm au niveau des paumes). Il n'est ni vascularisé, ni innervé.

L'épiderme est essentiellement composé de kératinocytes (principales cellules fibreuses) mais également de mélanocytes (cellules de la pigmentation), de cellules de Langerhans (cellules immunitaires) et de cellules de Merkel (cellules de la sensibilité et du toucher).

Les kératinocytes sont produits au niveau de la couche basale et vont se différencier en remontant vers la surface pour atteindre la couche cornée et desquamer¹. Il s'agit du renouvellement cutané qui a lieu en quatre semaines environ.

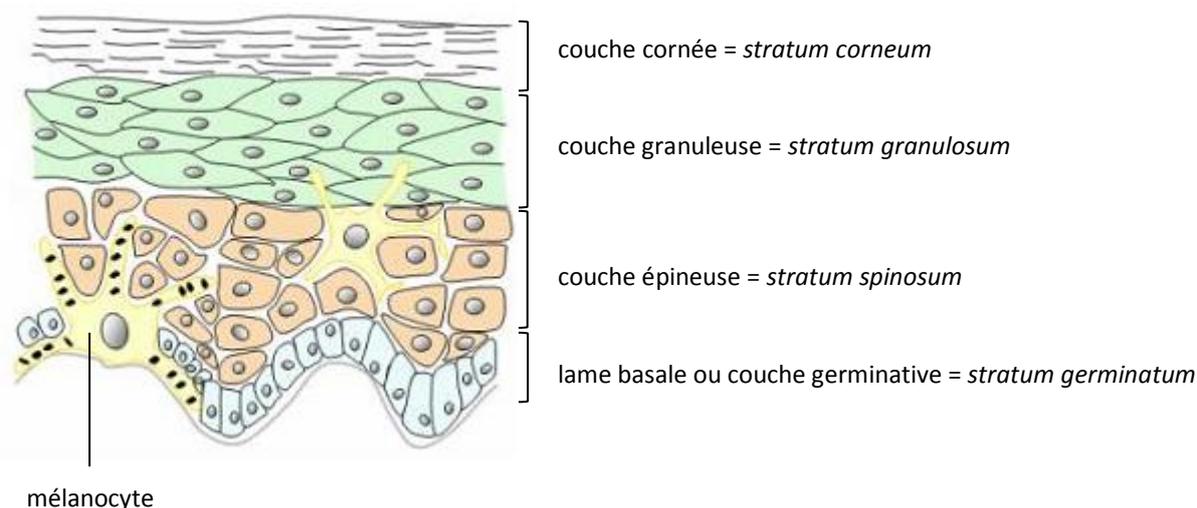


Figure 2. Couches de l'épiderme (7)

L'épiderme étant la couche la plus superficielle de la peau, elle va assurer un rôle de défense important contre les contaminations extérieures. C'est également à ce niveau que nous allons retrouver une grande partie de la flore bactérienne cutanée.

1.1.1.2 Le derme

Le derme donne sa solidité à la peau, sa résistance et son élasticité. Il est plus épais (1 à 4 mm) et moins dense que l'épiderme.

Le derme est constitué d'une couche superficielle, le derme papillaire et d'une couche profonde, le derme réticulaire. Il est composé d'une matrice extracellulaire (substance amorphe constituée de glycoprotéines, de collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique) et de cellules (fibroblastes, macrophages, mastocytes et leucocytes). Les fibroblastes produisent le

¹ La partie superficielle de la peau se détache sous forme d'écailles (squames) éliminant les cellules mortes, microbes et corps étrangers

collagène (responsable de la plasticité de la peau) et jouent un rôle important dans la cicatrisation. Les autres cellules appartiennent au système immunitaire, elles ont donc un rôle de défense.

Le derme renferme le système vasculaire responsable de la thermorégulation et les fibres nerveuses impliquées dans la sensibilité. Enfin, c'est également le siège des annexes cutanées.

1.1.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme est un tissu lâche et vascularisé. Il renferme les adipocytes (cellules grasses). C'est donc un réservoir énergétique. Il va également avoir un rôle mécanique en amortissant les pressions exercées, il contribue donc à protéger les organes profonds.

1.1.1.4 Les annexes de la peau

Le follicule pileux est une structure épidermique incluse dans le derme. Comme nous pouvons le voir sur la Figure 3 la couche germinative de l'épiderme suit le follicule pileux en s'enfonçant dans le derme. La glande sébacée est une annexe formant, avec le poil et son muscle arrecteur, une unité pilo-sébacée. La glande sébacée sécrète du sébum qui a un rôle de lubrification de la peau et des poils et de protection par son hydrophobie et son activité bactériostatique².

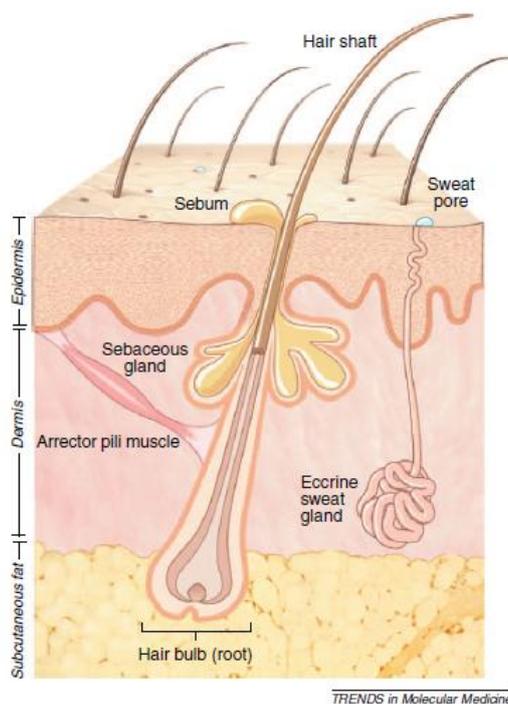


Figure 3. Coupe de peau avec racine dermo-épidermique (8)

² Inhibant la croissance bactérienne

En plus des follicules pilo-sébacés, la peau présente des glandes sudoripares ou sudorales. Elles sont de deux types : eccrine et apocrine. La sueur eccrine est une sécrétion salée composée à 99% d'eau qui a pour rôle de refroidir l'organisme. Cette sudation thermique va également humidifier la peau. La sueur apocrine, elle, est une substance laiteuse et épaisse, c'est elle qui va être à l'origine de l'odeur corporelle (avec l'intervention de la flore bactérienne). Son rôle n'est pas bien défini chez l'homme.

L'hétérogénéité de la structure cutanée (couches, plis et invaginations) explique la diversité microbienne à travers l'organisme. Des communautés bactériennes distinctes se répartissent dans des microenvironnements uniques selon l'hydratation, le pH et les nutriments.

1.1.2 La barrière cutanée

La barrière cutanée est composée de plusieurs couches sous l'épiderme qui ont des fonctions précises et qui abritent des microorganismes. Il existe également une couche aqueuse et lipidique (film hydrolipidique) au-dessus de l'épiderme qui contribue à l'écologie de la surface. La barrière cutanée est donc essentiellement représentée par la barrière épidermique (5).

La kératine, la loricrine, la cornéodesmosine, l'involucrine et la filaggrine sont des protéines qui jouent un rôle important dans la composition de la barrière cutanée.

Toutes ces couches combinées assurent la défense contre les agents infectieux et contre les agressions externes physiques (traumatismes, changements de température, rayons UV, etc.) ou chimiques (produits toxiques, allergènes, etc.). Une autre fonction de la barrière cutanée est aussi le contrôle de la perte en eau.

Il s'agit donc d'une barrière physique, hydrique, anti-oxydante, photo-protectrice et antimicrobienne.

1.2 MICROORGANISMES CUTANES

1.2.1 Rappel des caractéristiques bactériennes

Les bactéries sont des microorganismes vivants procaryotes³. Elles sont présentes dans tous les milieux, sol, eau ou air. On estime le nombre d'espèces bactériennes sur la planète entre 100 et 1000 milliards dont seulement 10 millions ayant déjà été décrites (9).

³ Organisme unicellulaire sans noyau avec structure chromosomique simple

1.2.1.1 Structure

Les bactéries présentent une paroi cellulaire, c'est une membrane rigide qui donne sa forme à la bactérie et qui a pour rôle de la protéger contre les chocs mécaniques. C'est la membrane la plus externe, sauf dans le cas des bactéries encapsulées. La capsule est dense, son rôle est de défendre la bactérie et elle est également impliquée dans sa pathogénicité. On trouve ensuite la membrane cytoplasmique, un double feuillet lipidique, qui joue le rôle de barrière sélective et perméable. A l'intérieur, le cytoplasme essentiellement constitué d'eau renferme de nombreux éléments nécessaires à la survie bactérienne. Dans le cytoplasme, on retrouve l'appareil nucléaire ou nucléoïde libre (chromosome unique), contrairement aux eucaryotes, il n'est pas contenu dans un noyau. Les ribosomes présents dans le cytoplasme, constitués d'ARN et de protéines, ont pour rôle d'assurer la synthèse des protéines. Enfin, certaines espèces bactériennes peuvent présenter des flagelles, fimbriae ou pili qui sont des filaments permettant à la cellule de se déplacer et d'adhérer aux surfaces (Figure 4).

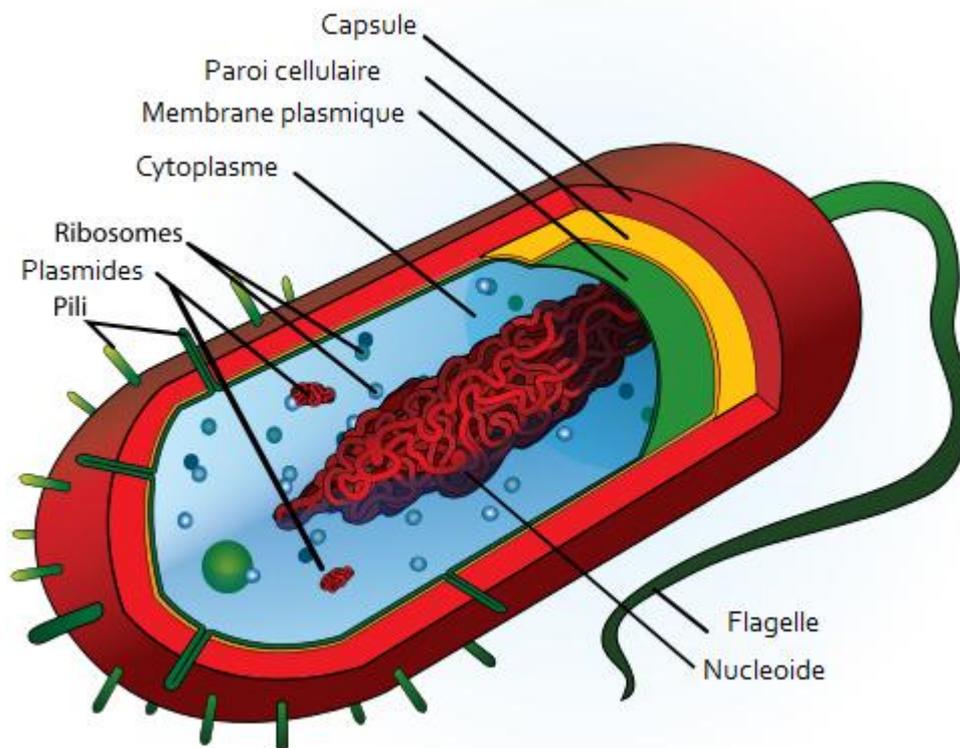


Figure 4. Schéma de la structure d'une bactérie (10)

1.2.1.2 Critères d'identification

1.2.1.2.1 La taille et la forme

La taille des bactéries varie généralement de 1 à 10 µm, par conséquent elles ne sont visibles qu'au travers d'un microscope optique ou électronique.

On peut différencier les bactéries à leur forme. Les bactéries « rondes » sont appelées cocci et les bactéries « bâtons » sont dites bacilles. Il existe également d'autres formes de bactéries comme les « spiralées » ou « hélicoïdales ».

Exemples de cocci à Gram positif :

- *Staphylococcus* : en grappe
- *Streptococcus* : en chaîne
- *Micrococcus* : en tétrade



Exemple de cocci à Gram négatif :

- *Neisseria* : diplocoque



Exemples de bacilles à Gram positif :

- *Lactobacillus* 
- *Corynebacterium* 

Exemples de bacilles à Gram négatif :

- *Escherichia coli* 

1.2.1.2.2 La coloration de Gram

On utilise deux types de coloration (ex : violet de gentiane et fuchsine) et on observe au microscope optique la différence d'affinité des bactéries pour ces deux colorants.

La différence est due à la composition de la paroi bactérienne. Les bactéries ayant une paroi simple, épaisse et riche en peptidoglycanes se colorent en pourpre et sont dites à Gram positif. Les bactéries ayant une paroi cellulaire fine, complexe et dotée d'une membrane externe riche en lipopolysaccharides et lipoprotéines se colorent en rose et sont dites à Gram négatif (Figure 5 et Figure 6).

Exemples de bactéries à Gram positif :

- Cocci : *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Micrococcus*, etc.
- Bacilles : *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Listeria*, *Corynebacterium*, etc.

Exemples de bactéries à Gram négatif :

- Cocci : *Neisseria*

- Bacilles : Entérobactéries (*E. coli*, *Salmonella*, etc.), *Pseudomonas*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, etc.

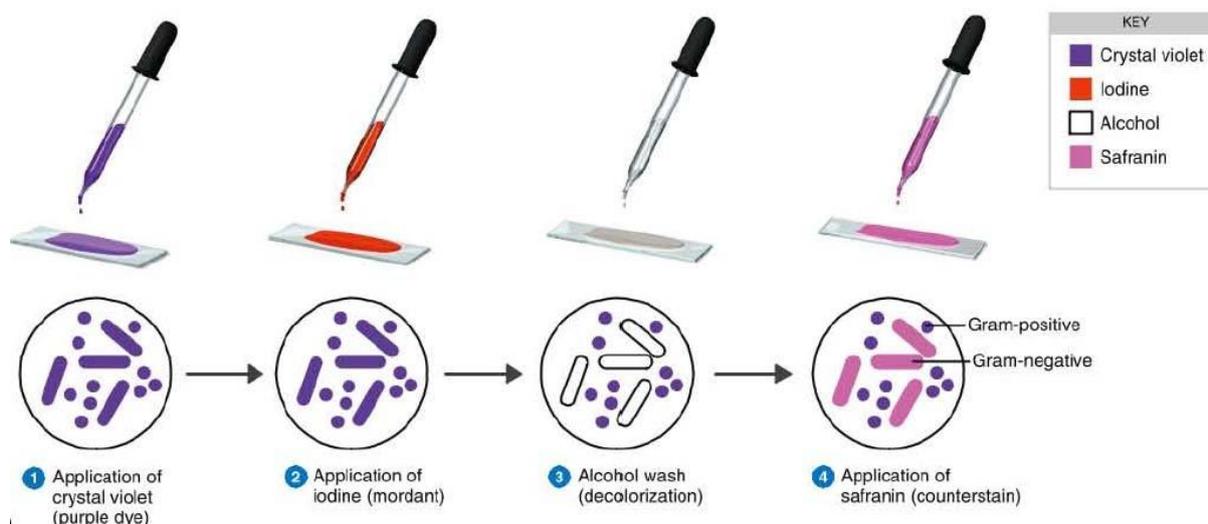


Figure 5. Schéma du protocole pour la coloration de Gram (11)

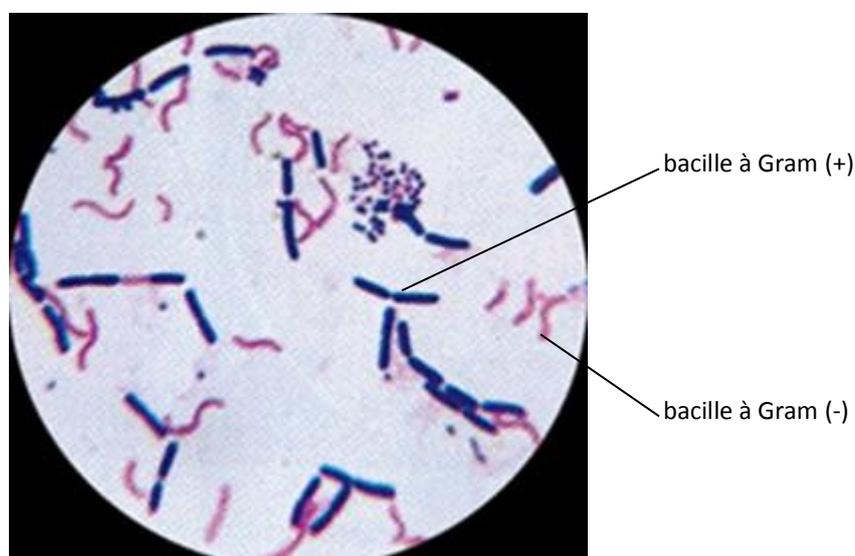


Figure 6. Observation microscopique de bactéries après coloration de Gram (12)

1.2.1.2.3 Le type respiratoire

On observe trois types de respiration chez les bactéries : aérobie, anaérobie et aéro-anaérobie facultatif. Les bactéries aérobies strictes nécessitent de l'oxygène pour vivre, par conséquent on les trouvera dans les milieux superficiels. A contrario, les bactéries anaérobies auront besoin d'un milieu sans oxygène. Les bactéries aéro-anaérobies facultatives pourront se développer dans tous types de milieux. Il existe également des bactéries dites microaérophiles qui nécessitent une infime proportion d'oxygène pour se développer.

1.2.1.2.4 La catalase

Certaines bactéries possèdent une catalase. C'est une enzyme qui leur permet de catalyser le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en dioxygène ($H_2O + \frac{1}{2} O_2$). Cette réaction provoque des bulles, ce qui nous permet d'identifier les bactéries qui possèdent la catalase, les catalase (+), de celles qui ne la possèdent pas, les catalase (-).

La quasi-totalité des bactéries à Gram négatif possèdent une catalase, par conséquent ce test n'est pas utilisé pour les différencier, il va être utilisé uniquement pour les bactéries à Gram positif.

1.2.1.2.5 La coagulase

Le test de la coagulase va, lui, servir à différencier les staphylocoques. Les staphylocoques sont des cocci à Gram positif, catalase (+).

L'espèce *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré) possède une coagulase. Les autres staphylocoques (env. 30 à 40 espèces) dont *S. epidermidis* sont des staphylocoques à coagulase négative ou SCN.

La coagulase est une enzyme qui a la capacité de faire coaguler le plasma, par conséquent, cela explique en partie le potentiel pathogène de *S. aureus*.

1.2.1.2.6 La fermentation

Enfin les tests de fermentation ont pour but de différencier les bacilles à Gram négatif. Certaines espèces sont capables de fermenter le glucose et/ou le lactose.

Exemples :

- Glucose(+) Lactose(+) : *Escherichia coli*
- Glucose(+) Lactose(-) : *Salmonella, Shigella, Proteus*
- Glucose(-) Lactose(-) : *Pseudomonas, Acinetobacter*

1.2.1.3 Résistance aux antibiotiques

Les différents éléments de structure cités précédemment (cf. Structure, p.17) sont les cibles spécifiques des mécanismes d'action des médicaments antibiotiques. Par exemple, les pénicillines, famille d'antibiotiques la plus utilisée, inhibent la synthèse du peptidoglycane qui est un constituant essentiel de la membrane bactérienne.

L'utilisation des antibiotiques a généré un phénomène de pression sur les bactéries, à l'origine d'un développement d'un système de défense de la part de la bactérie envers l'antibiotique, c'est l'antibiorésistance.

1.2.2 Champignons, parasites et virus

A l'heure actuelle, l'essentiel des recherches concernant le microbiote⁴ est focalisé sur les espèces bactériennes. Néanmoins il ne faut pas en oublier les autres microorganismes vivants sur notre peau : champignons, parasites, virus, etc. (5,13).

L'espèce fongique la plus fréquemment rencontrée dans flore cutanée normale est *Malassezia*. Cette levure représenterait plus de 80% des champignons présents sur la peau. On la retrouve au niveau des zones sébacées comme le tronc, le dos, le visage ou le cuir chevelu en raison de la présence de lipides indispensables à sa survie.

Demodex est un petit parasite de la famille des acariens qui réside dans les unités pilo-sébacées. Bien que considéré comme commensal⁵, il serait impliqué dans des pathologies telles que la rosacée.

Les virus sont certainement les membres de la flore cutanée les moins étudiés. Grâce à leur grande diversité, ils jouent très probablement un rôle dans l'immunité cutanée. De futures études semblent indispensables à la compréhension de la flore non bactérienne.

1.3 METHODES ANALYTIQUES

Il est nécessaire de cultiver les bactéries pour en découvrir leurs fonctions.

1.3.1 Culture *in vitro*

Historiquement, l'identification et la caractérisation de la flore bactérienne cutanée reposait sur la culture *in vitro* de ces bactéries à partir de prélèvements cutanés. Les méthodes analytiques basées sur la culture sont encore très courantes (5,8).

Elles nécessitent l'utilisation de milieux de culture, c'est-à-dire de préparations au sein desquelles des microorganismes peuvent se multiplier. Le milieu de culture doit satisfaire aux exigences nutritives du microorganisme étudié. Dans le cas de la flore cutanée, il faut donc des milieux de culture contenant des substrats naturels adaptés à la peau (ex : lipides...) et des conditions physico-chimiques adaptées à la croissance des bactéries (ex : pH proche du pH

⁴ Ensemble des microorganismes vivants peuplant un milieu de vie spécifique

⁵ Hôte habituel de l'organisme, non pathogène

optimal de croissance). Ensuite, il faudra analyser les échantillons de façon macroscopique, microscopique et biochimique selon les critères d'identification cités précédemment.

Néanmoins certaines bactéries nécessitent des substrats de croissance très particuliers et sont difficiles à isoler. Par conséquent, quand l'on n'arrive pas à reproduire les bons facteurs de croissance, on passe à côté de la présence de certaines bactéries qui sont sous-représentées voire non détectées. A contrario, d'autres bactéries se développent de manière très rapide, par conséquent l'interprétation des résultats concernant la quantité relative est faussée.

L'inconvénient de ce type de culture est donc qu'il ne permet de cultiver qu'une faible partie des bactéries. C'est à cause de cela que la diversité bactérienne a longtemps été sous-estimée.

1.3.2 Séquençage de l'ADN

L'arrivée du séquençage ADN a permis d'étendre énormément nos connaissances du monde microbien. C'est une technique moléculaire qui permet de dénombrer les bactéries. Une base de données de plus de 4800 séquences génomiques⁶ de procaryotes a été établie par le NCBI (14).

Il est à présent possible d'identifier les bactéries grâce à leur séquence ADN, plus spécifiquement grâce à une petite sous-unité d'ARN ribosomal. Il s'agit de l'unité 16S, universelle chez les organismes procaryotes (Figure 7) (8,15).

Cette découverte a subi une énorme avancée en 2007 quand fut lancé le « Human Microbiome Project » (HMP) par les National Institutes of Health (instituts américains de la santé). L'intention de ce projet était de topographier et caractériser l'ensemble des bactéries résidant sur différents sites du corps humain. Le projet d'étude de 18 différents sites corporels sur 240 volontaires sains se termina en 2012. On commence à présent à apercevoir la complexité du microbiote humain et la quantité incroyable de variabilités intra- et interpersonnelles des communautés résidant sur notre corps (5,16).

Une autre technique existe, c'est le séquençage métagénomique⁷. Il s'agit d'isoler et de séquencer de façon massive la totalité de l'ADN métagénomique à partir d'un échantillon cutané. Cet échantillon peut renfermer des bactéries mais également des virus, des champignons et même des cellules hôtes (3,8,17).

⁶ Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un organisme (ADN, ARN)

⁷ Etude de l'ensemble des génomes issus d'un même milieu

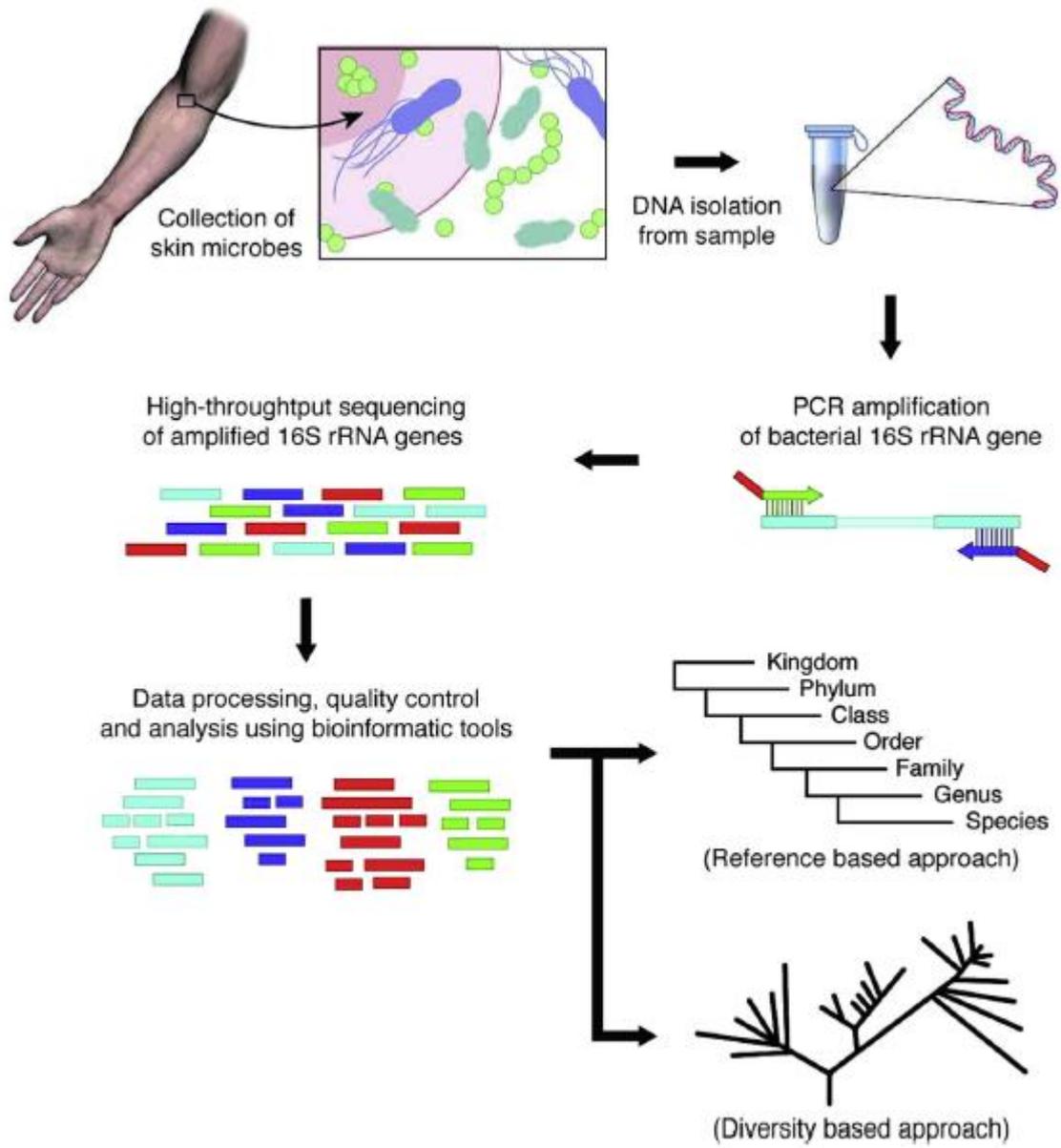


Figure 7. Exemple de séquençage d'ARNr 16S bactérien pour une étude la flore cutanée (8)

2 LA FLORE CUTANEE NORMALE

2.1 COMPOSITION DE LA FLORE CUTANEE NORMALE

2.1.1 Types de bactéries

La flore cutanée est composée de 10^2 à 10^6 bactéries par cm^2 . On peut distinguer deux types de flores bactériennes : la flore résidente et la flore transitoire.

2.1.1.1 La flore résidente

La flore résidente est composée majoritairement de bactéries aérobies ou aéro-anaérobies facultatives à Gram positif. Ce sont des germes commensaux qui vivent au dépend de leur hôte sans leur causer de dommage. La composition de la flore résidente est fixe et permanente, elle se reforme spontanément après perturbations (13).

La flore cutanée résidente est constituée de quatre groupes majoritaires, les phyla Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (16%) et Bacteroidetes (5%) (5,16,18).

Les genres présents en plus grande quantité sont *Corynebacterium* et *Propionibacterium* appartenant au phylum⁸ Actinobacteria. Ce sont des bacilles aéro-anaérobies facultatifs à Gram positif. On y trouve *C. accolens*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum*, *C. amycolatum*, *C. minutissimum*, *C. striatum*, *P. acnes*, *P. granulosum* et *P. avidum*. Il y a également la présence de *Micrococcus*, cocci aérobies à Gram positif (3).

Dans le phylum Firmicutes on peut citer les *Staphylococcus* qui sont des cocci aéro-anaérobies facultatifs à Gram positif et catalase positive. Chez les staphylocoques à coagulase négative (SCN), l'espèce la plus retrouvée est *S. epidermidis*, il y a également *S. hominis*, *S. capitis* et *S. saprophyticus*. Les staphylocoques possèdent des adhésines qui facilitent leur attachement.

Le phylum Bacteroidetes est composé de bacilles anaérobies stricts à Gram négatif.

2.1.1.2 La flore transitoire

La peau est vectrice de germes. La flore transitoire polymorphe est d'origine environnementale ou peut provenir d'autres flores commensales de l'organisme, notamment de la flore digestive. Elle reflète une contamination récente et peut donc varier dans la journée, selon les activités et selon l'environnement. Néanmoins, la flore transitoire ne

⁸ Embranchement

prolifère pas grâce, entre autre, à l'effet protecteur de la flore résidente. C'est une flore saprophyte qui se nourrit de matière organique en décomposition provenant de l'environnement. Elle peut comporter des germes potentiellement pathogènes (13,19–22).

Cette flore transitoire est composée entre partie d'entérobactéries (*Escherichia coli*), bacilles aéro-anaérobies facultatifs à Gram négatif, de streptocoques du groupe B (Firmicutes), cocci à Gram positif, et de *Pseudomonas aeruginosa* (Proteobacteria), bacille aérobie strict à Gram négatif. On trouve également l'espèce *Staphylococcus aureus*, il s'agit d'un staphylocoque à coagulase positive le plus souvent sensible à la méticilline mais il existe aussi un variant particulier de *S. aureus* résistant à la méticilline (USA 300) qui colonise les sites humides d'hôtes sains.

2.1.2 Localisation des bactéries

On trouve la présence de microorganismes essentiellement au niveau de l'épiderme et notamment de la *stratum corneum* où ce sont majoritairement des bactéries aérobies, et des annexes où ce sont plutôt des bactéries anaérobies (22). Néanmoins des études récentes ont montré que certaines espèces bactériennes peuvent également résider plus profondément au niveau du derme (23).

La Figure 8 illustre d'importantes différences dans l'anatomie de la peau selon différents sites du corps. Au niveau de la couche cornée on va trouver des sites plus ou moins exposés à l'environnement extérieur, pileux ou glabre et d'épaisseur cutanée différente. Les sites humides sont essentiellement les aisselles, nombril, aine, plantes de pieds, creux des coudes et genoux. Les sites riches en sébum sont, eux, le front, les ailes du nez, l'arrière de l'oreille et le dos. Enfin les sites secs sont ceux qui présentent le plus de diversité, ce sont les avant-bras, certaines zones de la main et les fesses (2).

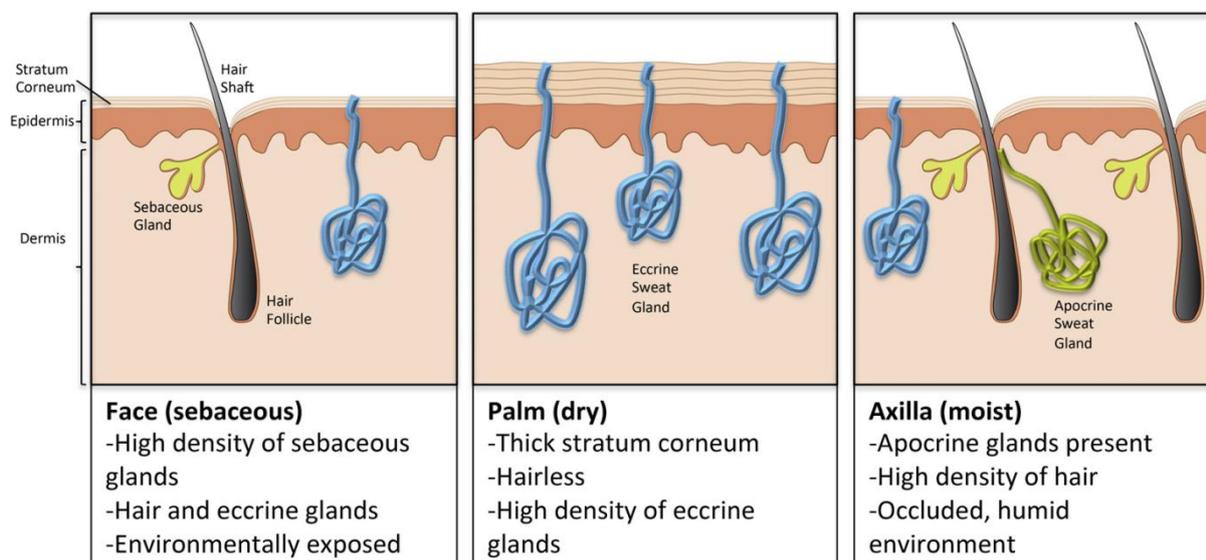


Figure 8. Variations de la peau à différents sites du corps (5)

Les annexes cutanées comprennent les glandes sudorales eccrines et apocrines. Les glandes eccrines, de par leur rôle de thermorégulation, induisent un milieu sec, frais et légèrement acide. Elles sont présentes au niveau des paumes de mains et plantes de pieds mais complètement absentes des zones génitales. Les glandes apocrines qui sécrètent des acides gras sont surtout présentes dans les régions axillaires et génitales et autour de l'oreille. Enfin les unités pilo-sébacées constituées des follicules et des glandes sébacées qui sécrètent le sébum sont réparties sur la quasi-totalité de la surface cutanée. Le sébum crée une couche hydrophobe qui lubrifie et protège les cheveux ainsi que la peau (2).

La répartition des bactéries varie selon leur localisation dans des sites qui diffèrent par leurs aspects physiologiques (Figure 9).

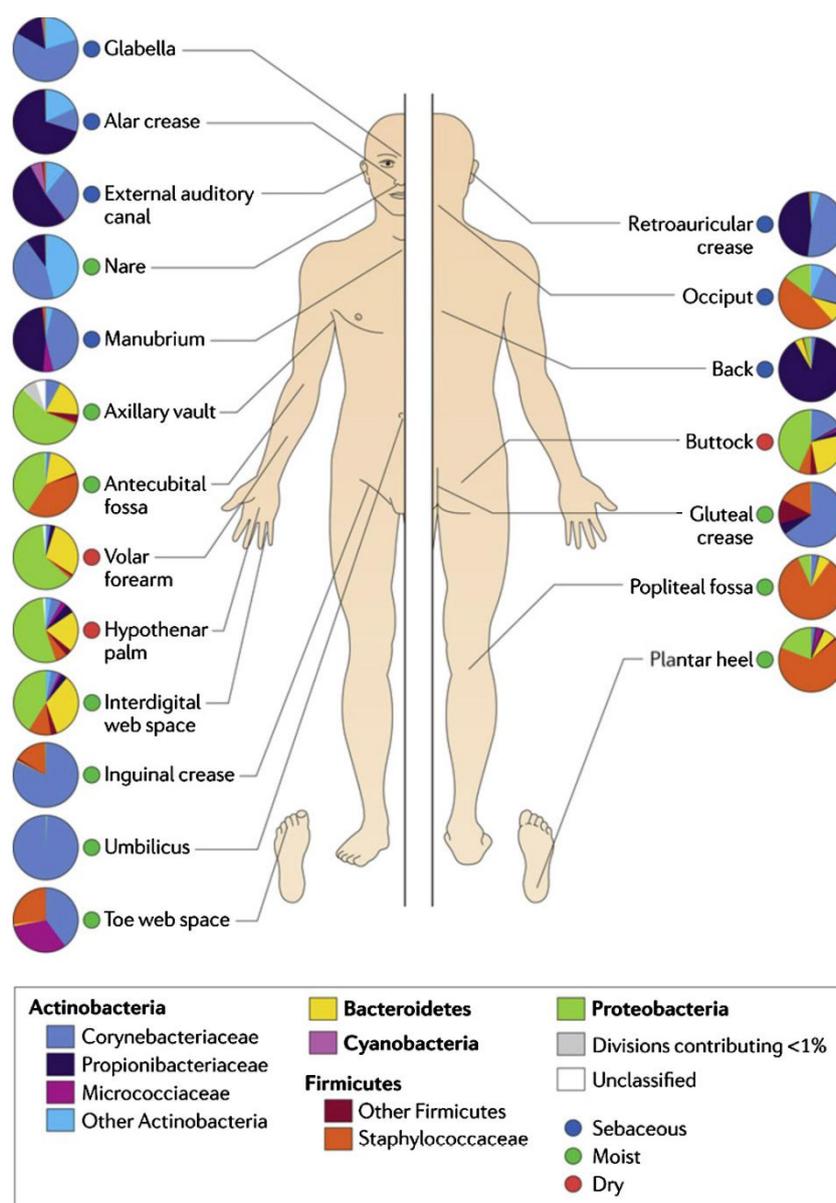


Figure 9. Composition de la flore cutanée selon les différents sites anatomiques (24)

Les staphylocoques ont un fort pouvoir d'adaptation. Ils sont aéro-anaérobies facultatifs et peuvent donc être trouvés aussi bien sur la surface cutanée qu'au niveau des follicules pileux pauvres en oxygène. Ils se situent donc dans des sites exposés secs tels que les paumes de mains et avant-bras ainsi que dans des sites clos humides et chauds comme les aisselles, l'aîne et les espaces interdigitaux. De plus, ils sont halotolérants, ce qui signifie qu'ils sont capables de supporter de grandes concentrations en sel, par conséquent ils sont également présents dans la transpiration (3,5). Certaines espèces de staphylocoques ont des localisations spécifiques (21,25) :

- *S. epidermidis* : visage, narines, aisselles
- *S. haemolyticus* : aisselles, périnée, espaces interdigitaux
- *S. hominis* : aisselles, périnée, aîne

Les corynébactéries sont plutôt retrouvées dans les sites humides et lipidiques. Elles sont également halotolérantes et sont donc présentes au niveau des glandes eccrines (3,5). Certaines espèces de corynébactéries ont des localisations spécifiques (21,25) :

- *C. lipophilus* : narines, espaces interdigitaux, périnée
- *C. jeikeium* : mains du personnel hospitalier, peau du sujet sain mais surtout peau du sujet immunodéprimé
- *C. urealyticum* : portage manuel en milieu hospitalier

Les propionibactéries sont plutôt présentes au niveau des follicules pileux pauvres en oxygène mais aussi en surface cutanée (3,5). Certaines espèces de propionibactéries ont des localisations spécifiques (21) :

- *P. acnes* : dans les zones lipidiques à partir de la puberté, cuir chevelu, ailes du nez, visage, muqueuses, follicules pilosébacés
- *P. granulosum* : sécrétions sébacées
- *P. avidum* : sueur eccrine

La flore cutanée de la main est dynamique car plus influencée par les facteurs temporels. La main est un vecteur de transmission de microorganismes entre notre corps et l'environnement. La diversité y est plus importante que sur le reste du corps, on y trouve entre 8 et 24 familles de bactéries et plus de 150 espèces sur la paume. Les mains peuvent également être porteuses de germes pathogènes comme les SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) (26).

2.1.3 Diversité de la flore cutanée normale

Les descriptions établies ci-dessus, concernent de manière générale la flore cutanée normale. On y constate déjà une grande diversité concernant les différents microorganismes constituant la flore cutanée et concernant leur typographie. Cependant il existe également une variation dans les proportions de bactéries colonisant la peau, résultant de différents facteurs.

Certains des facteurs à l'origine de l'hyperdiversité de la flore cutanée sont des facteurs intrinsèques c'est-à-dire propres à l'individu lui-même, d'autres sont des facteurs extrinsèques provenant de l'extérieur.

La diversité est spatiale et temporelle, entre différents individus ou au sein d'un même individu. Les chercheurs s'accordent à dire que les variations interpersonnelles (différences entre les individus) sont plus importantes que les variations intrapersonnelles (différences au sein de l'individu) (4).

2.1.3.1 Les facteurs intrinsèques à l'origine de la diversité

Le facteur temporel de diversité est l'âge. Le fœtus est stérile avant la naissance puis sa peau est colonisée différemment selon l'accouchement. Les nouveau-nés naissant par voie basse vont avoir une flore cutanée proche de la flore vaginale de la maman (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* spp.). Ceux naissant par césarienne ont une flore cutanée présentant des similitudes avec la flore cutanée de la maman (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* spp.). La flore du nouveau-né est peu diversifiée et dynamique, la différence de flore selon le mode d'accouchement disparaît à l'âge d'un mois.

Dans les premières années de vie de l'enfant, la flore cutanée se diversifie selon l'exposition à l'environnement, aux autres individus, aux animaux de compagnie et selon l'alimentation. La surface cutanée de l'enfant est plus humide et les espèces bactériennes sont présentes dans des proportions différentes à celles de la flore cutanée de l'adulte (par ordre d'importance : Firmicutes, Actinobactéries, Protéobactéries, Bactéroidetes).

Chez les adolescents, on a une augmentation de la production de sébum et un taux d'hormones plus élevé ce qui se caractérise donc par la présence de *Propionibacterium acnes* et de *Corynebacterium*.

La diversité de la flore cutanée est maximale chez l'adulte sain. On y retrouve les 4 phylas, par ordre d'importance, Proteobactéries, Actinobactéries, Firmicutes et Bacteroidetes.

Enfin, chez les personnes âgées, la peau est plus sèche. Cela est dû à une réduction de l'activité des glandes sudorales et sébacées. Par conséquent, la diversité est moindre (5,13). On remarque également une augmentation du pH cutané chez les 67-95 ans (27), cela va avoir une influence directe sur la croissance bactérienne.

Le **sexe** est également un facteur de diversité. En effet la densité microbienne est plus importante chez l'homme que la femme, en raison de la production de sébum ou de transpiration, l'épaisseur cutanée, le climat hormonal, etc. (13). L'homme a un épiderme plus lipidique que celui de la femme. Il possède un taux plus important de glandes sébacées et sudoripares (4). La peau de la femme est légèrement plus acide que celle de l'homme (28).

Néanmoins, le microbiote cutané de la main est plus varié chez la femme. Exemples de genres et familles de la flore cutanée retrouvés au niveau des mains (26) :

- Plus présents chez l'homme que chez la femme : *Propionibacterium*, *Corynebacterium*
- Plus présents chez la femme que chez l'homme : *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Lactobacillaceae*, *Pseudomonadaceae*

Les microorganismes sont donc retrouvés en proportion différentes chez l'homme et la femme.

La **réactivité immunitaire** peut aussi être considérée comme un facteur intrinsèque de diversité de la flore cutanée. Les flores identifiées chez le sujet sain, immunocompétent, et chez le sujet fragilisé, immunodéprimé, diffèrent.

2.1.3.2 Les facteurs extrinsèques à l'origine de la diversité

Le style de vie, l'ethnie et la localisation géographique sont des facteurs de diversité externes à l'individu. Ce sont des facteurs de l'environnement qui peuvent influencer sur la diversité de la flore cutanée (16).

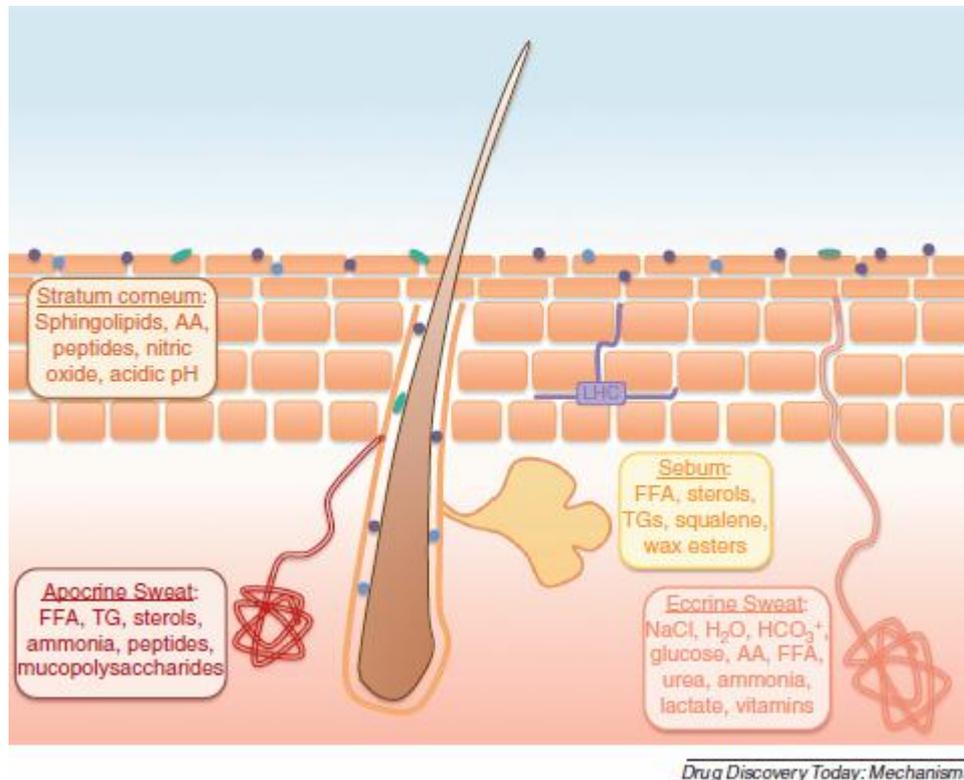
On remarque que les membres d'une même famille habitant sous le même toit, présentent des flores cutanées similaires par rapport à celles d'étrangers. Cette similitude est également retrouvée entre la flore cutanée d'un animal de compagnie et celle de son maître (29).

2.2 LES FACTEURS DE CONTROLE

De nombreux facteurs exercent une influence sur la croissance bactérienne. Aussi bien les substrats disponibles au niveau de la peau que les conditions environnementales peuvent avoir un effet bénéfique ou au contraire inhibiteur sur la colonisation de la flore cutanée.

2.2.1 Substrats disponibles

Les bactéries extraient des nutriments à partir des composants de la couche cornée, des glandes sébacées ainsi que des sécrétions eccrines et apocrines (Figure 10).



Drug Discovery Today: Mechanisms

Figure 10. Le microenvironnement de la peau influe sur la composition de la flore cutanée (3)
 (AA : acides aminés ; FFA : acides gras libres ; HCO_3^+ : bicarbonates ; H_2O : eau ; LHC : cellule de Langerhans ; NaCl : chlorure de sodium ; TG : triglycérides)

2.2.1.1 Disponibilité en eau

Le substrat le plus important et ne nécessitant aucune assimilation ou transformation est sans aucun doute l'eau. La disponibilité en eau varie selon le taux de perte trans-épidermique et selon la sécrétion de sueur eccrine. La proportion en eau dans la peau varie également selon l'âge ; elle est beaucoup plus élevée chez le nouveau-né (environ 75%) et diminue chez le sujet âgé (environ 62%). Le teneur en eau du derme est d'environ 70% et 13% pour l'épiderme (1).

Normalement l'une des fonctions de la barrière cutanée est d'être imperméable de manière à garder l'eau à l'intérieur mais cette fonction n'est pas infaillible et une certaine proportion d'eau se retrouve disponible sur la peau, c'est ce qu'on appelle le flux transépidermique ou perte insensible en eau (PIE) (30).

La sueur eccrine est une autre source d'eau. Sa sécrétion va dépendre de la température corporelle et de l'activité physique du sujet. Un environnement chaud et sec va avoir pour effet de faire augmenter l'évaporation.

La colonisation bactérienne est plus importante dans les sites humides et clos tels que les aisselles et les narines par rapport aux sites secs et exposés tels que les avant-bras (31).

2.2.1.2 Oxygène

Le taux d'oxygène présent au niveau cutané va conditionner le type de flore bactérienne pouvant coloniser cette zone. Les bactéries aérobies strictes (ex : *Micrococcus*) vont être retrouvées à la surface cutanée car elles nécessitent une quantité importante d'oxygène alors que les anaérobies strictes (ex : bacilles à Gram négatif du phylum Bacteroidetes) vont, elles, se développer en profondeur au niveau des annexes (follicules pileux et glandes sébacées), où l'air n'est pas présent. Les bactéries aéro-anaérobies facultatives (ex : *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*) peuvent, quant à elles, coloniser indifféremment des lieux exposés et clos (31).

2.2.1.3 Les nutriments

Les nutriments disponibles dans le sébum ou la sueur sont indispensables à la croissance bactérienne. L'environnement cutané possède des lipides, polysaccharides, protéines et autres polymères. La flore cutanée produit un éventail d'enzymes extracellulaires (notamment lipases et protéases) qui dégradent ces polymères dans un but nutritif. Les besoins ne sont pas identiques pour la flore résidente et la flore transitoire, ils diffèrent également selon l'espèce (Tableau 1). La disponibilité en nutriments va donc déterminer la densité et la diversité de la flore cutanée (3,26,31).

Tableau 1. Nutriments nécessaires aux trois principaux genres bactériens de la flore cutanée (adapté d'après (3))

Genre	Phylum	Source de nutrition primaire sur la peau
Staphylococcus	Firmicutes	<u>Sueur</u> : urée, azote, acides aminés, glucose <u>Sébum</u> : acides aminés <u>Couche cornée</u> : peptides
Corynebacterium	Actinobacteria	<u>Sueur</u> : urée, azote, vitamines, glucose <u>Sébum</u> : lipides <u>Couche cornée</u> : lipides
Propionibacterium	Actinobacteria	<u>Sueur</u> : acides aminés, glucose <u>Sébum</u> : lipides, acides aminés <u>Couche cornée</u> : peptides, lipides

Les protides :

Les peptides : *Staphylococcus* spp. utilisent l'urée présente dans la transpiration comme source nutritive d'azote. La souche USA 300 de SARM possède un élément mobile codant pour le gène de catabolisme de l'arginine (ACME), c'est-à-dire une enzyme capable de convertir l'arginine, abondamment présente dans la couche cornée, en ornithine. Cela va optimiser les conditions de croissance des staphylocoques. Dans le cas où l'arginine présente ne serait pas métabolisée, elle serait utilisée pour produire du monoxyde d'azote et acidifier le

pH cutané, ce qui est délétère pour les staphylocoques. Cet ACME inclurait également un élément qui faciliterait l'assimilation des peptides comme nutriments. D'autres acides aminés présents dans la sueur et le sébum (cystéine, méthionine, valine, histidine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine) sont également requis par *Micrococcus* spp., *Staphylococcus* spp. et *Propionibacterium* spp.

Les protéines : *Staphylococcus* spp. possèdent des protéases (adhésines) qui permettent de remodeler la couche cornée et d'en libérer des nutriments additionnels. *P. acnes* peut produire des protéases capables de libérer de l'arginine (source d'énergie carbone) des protéines cutanées.

Les lipides : 80% des *S. epidermidis* produisent une enzyme qui estérifie les acides gras libres et le cholestérol (dans le sébum). *Corynebacterium* spp. sont des bactéries lipophiles qui ne peuvent produire leurs propres lipides, elles doivent donc les obtenir de l'environnement (elles utilisent les composants lipidiques du sébum et de la couche cornée). *P. acnes* possède des lipases qu'il utilise pour acquérir des nutriments du sébum riche en lipides (hydrolyse des triglycérides en acides gras libres, ce qui améliore l'adhérence des bactéries puis la colonisation des glandes sébacées). Le sébum agit généralement comme une couche antibactérienne (32).

Les vitamines : *Corynebacterium* spp. nécessitent des vitamines contenues dans la transpiration : biotine, nicotinamide, thiamine librement disponibles.

Les sels minéraux et ions inorganiques : de grandes concentrations de magnésium, phosphate et sulfate sont requises pour la croissance bactérienne.

2.2.2 Environnement

Enfin, bon nombre de facteurs influant sur la croissance bactérienne proviennent de l'environnement. Le climat est responsable de conditions physico-chimiques telles que la température, l'humidité ambiante ainsi que l'apport d'UV au niveau de la peau (13).

2.2.2.1 Le pH

Le pH cutané moyen normal est légèrement acide, il est compris entre 4 et 7 (ex : 4,6 pour le front, 7 entre les orteils). Le pH a un rôle dans le maintien et la sélection de la flore cutanée normale. Il permet de lutter contre les pathogènes (ex : *S. aureus* nécessite un pH plus élevé pour se développer, on a donc une inhibition de sa croissance à pH 5). A contrario, les bactéries commensales sont positivement impactées par un milieu physiologique légèrement acide (ex : le pH optimal des propionibactéries est 5,5). Certaines bactéries commensales ont la capacité de métaboliser les lipides en acides gras libres, ce qui contribue à acidifier le pH cutané (4). Le pH de la couche cornée régule son intégrité, sa régénération et la barrière

antimicrobienne. La desquamation permanente au niveau cutané impose aux bactéries une nécessité de ré-adhérer très rapidement à la surface cutanée. Le pH physiologique tend à diminuer l'activité des peptidases responsables de la desquamation. Un pH alcalin⁹ va augmenter la dissociation des bactéries endogènes à la surface cutanée. Enfin, un pH alcalin va aussi avoir pour effet de diminuer l'hydratation cutanée (13,27,31).

2.2.2.2 La température

La température de la surface cutanée est variable (ex : 30°C pour la plante des pieds et 35°C pour les aisselles), elle conditionne la composition de la flore cutanée (22). Le système de régulation de la température via la vascularisation du derme permet des variations de température cutanée de 30 à 40°C pour des températures extérieures allant de 15 à 40°C (33). La température de croissance optimale est différente selon l'espèce bactérienne.

2.2.2.3 Les rayonnements ultra-violets

Les UV peuvent induire des mutations qui vont avoir pour effet de diminuer voire de stopper la croissance bactérienne. Les UV-C (courte longueur d'onde) sont bactéricides, néanmoins ils sont absorbés par l'atmosphère et n'atteignent pas la terre.

2.2.2.4 Le stress

Le stress peut également être considéré comme un facteur environnemental. Notre organisme est soumis à un stress constant, il peut être psychologique (anxiété, dépression) ou physiologique (pathologie cutanée, maladie métabolique). Réciproquement, les facteurs environnementaux tels que le taux d'humidité ou des températures extérieures élevées peuvent être considérés comme des facteurs de stress. Les réponses de l'organisme face à un stress vont avoir une influence sur le système immunitaire inné et sur la flore cutanée (34).

Un stress a la capacité d'altérer la guérison d'une plaie et/ou d'induire la chronicité de la blessure. Les réponses de l'hôte face au stress vont provoquer des changements endocriniens et métaboliques dans le microenvironnement de la plaie. Une altération de la réponse physiologique au stress va alors donner la possibilité aux pathogènes de contourner la réponse immunitaire innée de l'hôte en modifiant des composants de la membrane ou en sécrétant des facteurs de virulence de façon à promouvoir leur survie.

Il y a différentes voies de réponse face à un stress : les catécholamines (épinéphrine et norépinéphrine), les glucocorticoïdes (cortisol) et la voie cholinergique (acétylcholine). Ces

⁹ pH supérieur à 7

facteurs induits par le stress augmentent le risque d'altérer la guérison et la susceptibilité de contracter une infection. Une étude a d'ailleurs démontré que des anticholinergiques appliqués localement pendant un stress améliorent la fonction de barrière cutanée et augmentent les réponses antimicrobiennes (35). Le système neuronal a donc un impact sur la réponse immunitaire.

Les hormones agonistes et antagonistes dérivées du stress ont des effets sur la flore cutanée :

- L'acétylcholine augmente la susceptibilité de contracter une infection par les streptocoques du groupe A et par *S. aureus*.
- Le cortisol modifie la vulnérabilité face aux streptocoques du groupe A (possibilité d'infections cutanées).
- Les catécholamines augmentent la capacité des bactéries à adhérer aux tissus de l'hôte, leur prolifération et leur virulence (notamment *P. aeruginosa*, *S. aureus* et *S. epidermidis*).

Le stress va donc avoir pour effet de diminuer la quantité d'AMPs, d'altérer la fonction de perméabilité de la barrière cutanée et d'augmenter le risque d'infection.

2.2.3 Le biofilm

2.2.3.1 Définition

Le biofilm consiste en un regroupement de bactéries enrobé d'une matrice polymérique et attaché à une surface. Ces agrégats de microorganismes sont parcourus par des canaux qui permettent l'apport de nutriments et l'évacuation des déchets. La matrice extracellulaire est composée essentiellement d'eau mais également de polymères polysaccharidiques (19–21).

Le biofilm est une structure complexe et dynamique qui varie selon les microorganismes qui la composent et selon les conditions environnementales. C'est un milieu hétérogène. Au centre, zone pauvre en oxygène et nutriments on trouvera plutôt des espèces anaérobies (37).

Cette configuration sous forme de biofilm représente environ 20% de la flore cutanée bactérienne. Les autres bactéries, libres dans le milieu environnemental, sont dites planctoniques (36).

2.2.3.2 Formation du biofilm

La formation du biofilm est dynamique. Elle est constituée de 5 étapes (37–39) représentées dans la Figure 11.

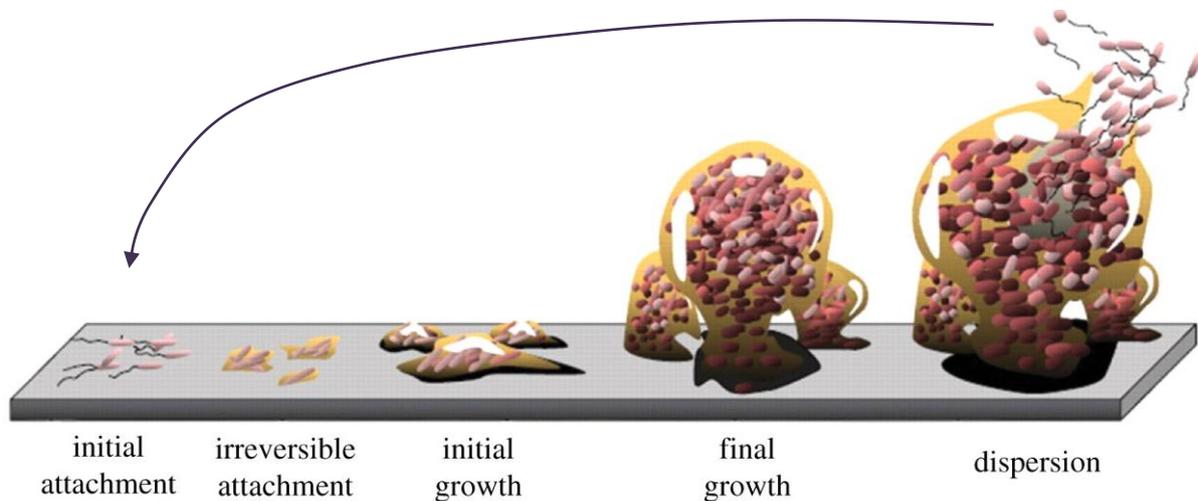


Figure 11. Etapes de la formation du biofilm (40)

La première étape consiste au déplacement des bactéries et à leur adhésion réversible à la surface. La mobilité et l'adhésion des bactéries va dépendre d'appendices de type flagelle et fimbria.

Lors de l'étape suivante, il y aura division des cellules et production de polysaccharides, ce qui amènera à une adhésion irréversible. L'attachement aura lieu au niveau de récepteurs spécifiques présents au niveau de la surface, cela entraînera une résistance au détachement. Les cellules vont également adhérer entre elles par des interactions physico-chimiques et moléculaires. C'est le passage de la vie planctonique à la vie sédentaire.

La troisième étape se définit par l'agglutination et la multiplication des cellules bactériennes pour former des micro-colonies dans la matrice extracellulaire. C'est le premier stade de maturation.

Il va ensuite y avoir une croissance et une maturation en structure dite en forme de champignon. Les bactéries synthétisent les constituants de la matrice polymérique.

Enfin, lors de la dernière étape, les bactéries vont se détacher et disséminer. Cela va permettre la colonisation de nouvelles surfaces. Le détachement des cellules peut être causé par des forces mécaniques ou par la dégradation enzymatique de la matrice ou du substrat sur lequel le biofilm est attaché.

2.2.3.3 *Avantages pour la flore cutanée*

Cette configuration en biofilm confère aux bactéries une grande résistance aux biocides : antiseptiques et antibiotiques (36). Les bactéries du biofilm ont un pouvoir de résistance dix à mille fois supérieur que celui des bactéries planctoniques vis-à-vis des agents antimicrobiens, des radiations UV et des changements de pH (37,41).

Le biofilm est une protection physique contre les antibiotiques, la matrice polymérique agit comme une barrière réduisant ou empêchant la diffusion des biocides.

De plus, comme on l'a vu précédemment, les bactéries présentes au cœur du biofilm ne disposent que de peu d'oxygène, par conséquent certaines d'entre elles sont dans un état de dormance, les rendant moins sensibles à l'action des agents antimicrobiens notamment aux antibiotiques qui agissent sur les bactéries en division. Certains antimicrobiens s'inactivent au contact de ces zones profondes pauvres en oxygène.

Le biofilm présente également une résistance à la réponse immunitaire de l'hôte (38). La pénétration des cellules phagocytaires (type polynucléaires neutrophiles) est limitée au sein du biofilm.

Enfin, il y a une communication entre les bactéries au sein du biofilm (Quorum-sensing) et une possibilité de transfert horizontal de gènes ce qui va permettre à certaines bactéries d'acquérir une forme de résistance vis-à-vis des biocides. La proximité des bactéries au sein du biofilm va également leur permettre l'établissement de symbioses pour pallier aux besoins métaboliques qui diffèrent selon les espèces (37).

Le Quorum-sensing est un type de communication intercellulaire via des auto-inducteurs. Il permet la régulation de l'expression génétique en réponse à la densité cellulaire. Le transfert horizontal d'information génétique est un mécanisme essentiel d'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques (ex : échange d'ADN par contact direct, c'est le mécanisme de conjugaison).

En conclusion, la vie sous forme de biofilm est un énorme avantage pour les bactéries de la flore cutanée.

2.2.3.4 Rôle du biofilm dans les infections

Si le biofilm a une importance toute particulière pour notre flore cutanée normale, il est également au cœur de nombreuses infections bactériennes.

En effet, sa capacité de résistance aux antibiotiques et antiseptiques peut poser un réel problème. De plus, comme on vient de le voir, le biofilm confère aux bactéries une protection vis-à-vis du système immunitaire de l'hôte : la densité bactérienne freine la phagocytose et la matrice extracellulaire empêche la reconnaissance des antigènes bactériens par les anticorps de l'hôte.

Le biofilm va être responsable d'infections chroniques surtout chez les sujets immunodéprimés. Les agents concernés sont souvent des bactéries commensales (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*) (37).

A l'heure actuelle, les infections nosocomiales¹⁰ représentent un réel problème de santé publique. Les infections dues aux biofilms sont retrouvées au niveau des sondes urinaires, cathéters veineux, prothèses orthopédiques, etc.

2.3 LES BACTERIES COMMENSALES : UTILES ET PROTECTRICES

La peau est colonisée par un ensemble de microorganismes qui coexistent de manière pacifique avec leur hôte. Nous l'avons vu précédemment, l'anatomie cutanée, le genre ou l'âge ainsi que le système immunitaire jouent un rôle primordial sur l'écosystème cutané. Mais de manière réciproque, les bactéries ont la capacité d'influer sur le système immunitaire pour défendre leur hôte contre de potentiels agents pathogènes. Pour cela les bactéries peuvent interagir de manière directe avec d'autres bactéries ou alors interagir avec l'épiderme en faisant intervenir le système immunitaire de l'hôte (Figure 12 et Figure 14).

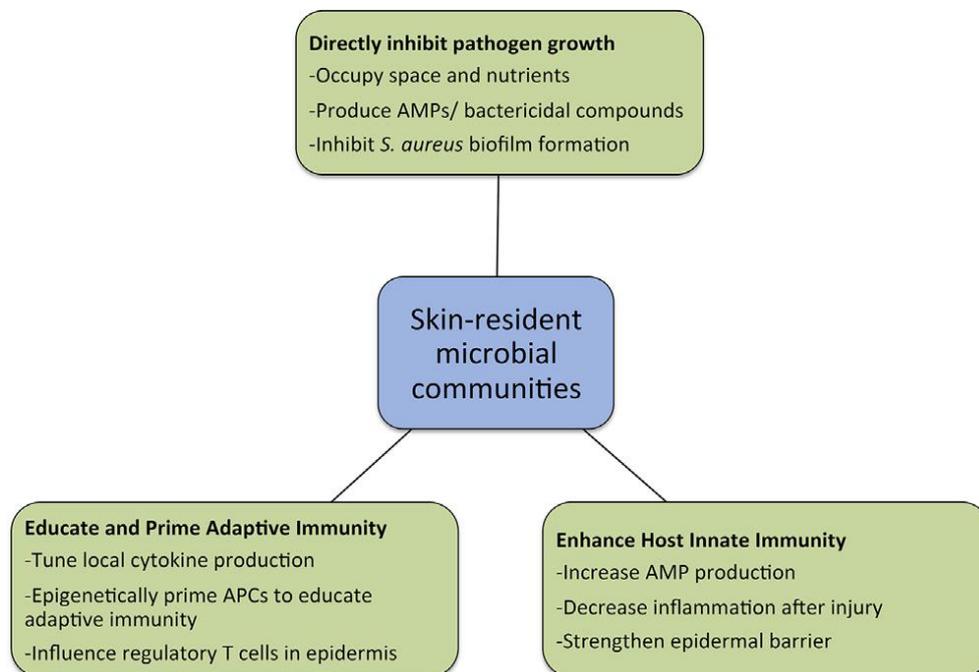


Figure 12. La flore cutanée commensale contribue à la défense immunitaire de l'hôte à travers plusieurs mécanismes (5)

La peau est la première interface en contact avec l'environnement extérieur, par conséquent les bactéries résidentes de la flore cutanée sont la première ligne de défense contre les agents pathogènes.

¹⁰ Infections déclenchées durant une hospitalisation

2.3.1 Interactions bactéries-bactéries

Les bactéries de la flore commensale ont la capacité d'inhiber la croissance des microorganismes pathogènes en saturant les sites corporels mais également en exerçant une compétition vis-à-vis des nutriments dérivés du sébum et de la sueur (5,13).

Les bactéries résidentes vont également modifier l'environnement et ainsi créer des conditions pH-métriques défavorables (cf. Environnement, p.32) ou modifier des récepteurs de manière à empêcher le développement d'autres microorganismes (22). *P. acnes* fermente le glycérol en acides gras courts et cela a pour effet de diminuer le pH intracellulaire ce qui va inhiber la croissance de *S. aureus* (5).

La flore résidente produit aussi de petites molécules qui influent sur la croissance et le comportement des microorganismes voisins. Ces composants antimicrobiens, les bactériocines, sont capables d'inhiber la croissance d'espèces bactériennes semblables alors qu'ils n'ont pas d'effet sur l'espèce qui les produit (3,5).

Certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* sécrètent une protéase (Esp) qui inhibe la formation du biofilm et la colonisation par *Staphylococcus aureus* au niveau des narines. Ils peuvent également produire des PSMs (phenol-soluble modulins) qui ont un effet bénéfique via leur activité bactéricide contre *S. aureus*, les streptocoques du groupe A et *E. coli*. On constate également sur ce site une proportion de *Corynebacterium* spp. inversement proportionnelle à celle de *S. aureus* (3,5,42,43).

De plus, les bactéries résidentes peuvent sécréter des métabolites toxiques et agents antibactériens. Voici quelques exemples (22) :

- *Lactobacillus* spp. synthétise de l' H_2O_2 ¹¹ ce qui ralentit la croissance de *S. aureus*
- *Staphylococcus* spp. synthétise des lysozymes (agents antibactériens)

2.3.2 Interactions bactéries-épiderme

La peau est un organe immunitaire puissant, on y trouve grand nombre de cellules de l'immunité innée ou adaptative (3,4) : AMPs, toll-like récepteurs (TLRs), NOD-like récepteurs (NLRs), cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques), cellules T régulatrices (T_{reg}), cytokines pro-inflammatoires, chémokines, etc. (Figure 13).

L'immunité innée est déclenchée dès le premier contact avec un microorganisme. Elle va permettre d'éliminer le pathogène et d'activer le système adaptatif. Dans l'immunité innée, la distinction entre le soi et le non-soi se fait grâce à des récepteurs (TLRs, NLRs...) qui reconnaissent des motifs universels (LPS¹², ARN double brin, peptidoglycanes¹³...).

¹¹ Peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée

¹² Lipopolysaccharide (constituant de la paroi des bactéries à Gram négatif)

¹³ (constituant de la paroi des bactéries à Gram positif)

L'immunité adaptative est, elle, spécifique d'un antigène. Sa réponse n'est pas immédiate et va nécessiter l'activation des lymphocytes T et B (cellules immunitaires centrales).

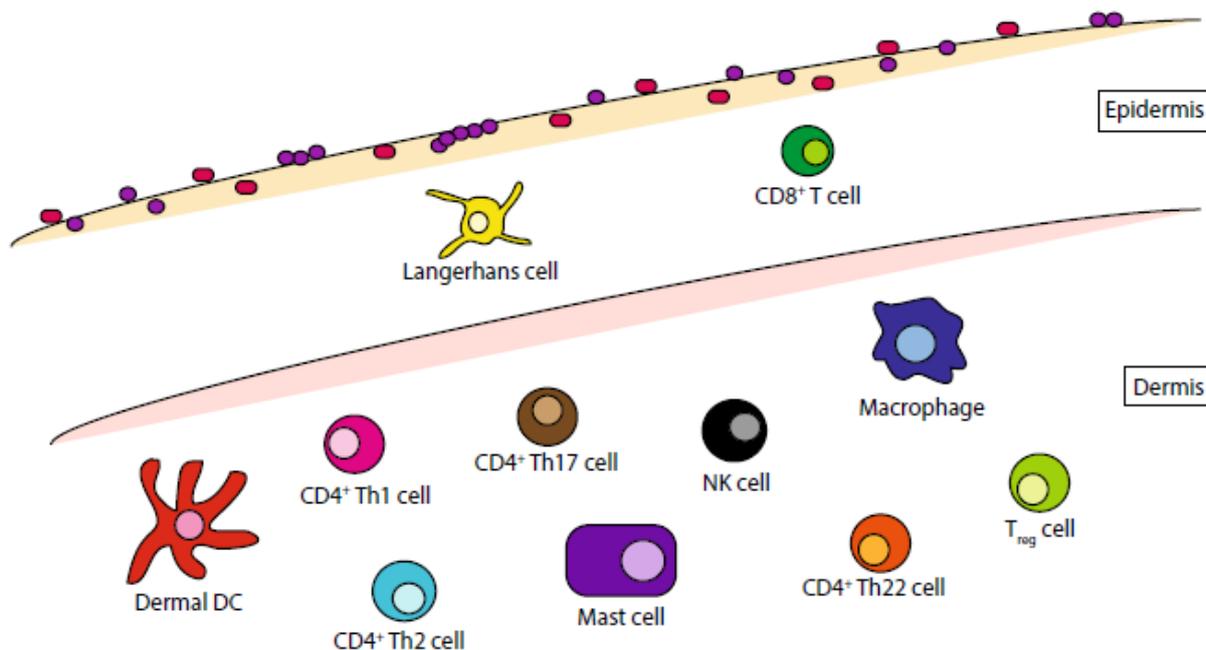


Figure 13. Principales cellules de l'immunité cutanée (4)

Les cellules dendritiques (DC), incluant les cellules de Langerhans, sont initiatrices de la réponse immunitaire, elles présentent les antigènes antimicrobiens aux cellules de l'immunité adaptative. Elles représentent 2 à 4% de la population cellulaire épidermique et sont également présentes dans le derme (44).

Le système immunitaire de l'hôte et la flore cutanée sont en constante communication pour établir un équilibre stable. La flore bactérienne commensale est nécessaire pour une fonction immunitaire cutanée optimale. Elle peut aussi bien avoir une action agoniste qu'antagoniste sur le système immunitaire (3,4).

D'ailleurs si l'on compare la population bactérienne chez un sujet immunodéprimé et un sujet immunocompétent, on retrouvera la présence plus importante de pathogènes opportunistes chez le sujet immunodéprimé et une diminution des variabilités interpersonnelles (4).

S. epidermidis est capable d'activer TLR2 ainsi que la production de peptides antimicrobiens et de cytokines pro-inflammatoires. Cela va augmenter la réponse immunitaire vis-à-vis des streptocoques du groupe A. Les peptides antimicrobiens ont la capacité d'éliminer directement les agents pathogènes en perturbant les membranes cellulaires (5,34,42).

Autre intervenant dans l'immunité cutanée innée, l'épiderme va générer des lipides et des peptides antimicrobiens (beta-défensines, cathélicidines) et des récepteurs dédiés à la reconnaissance des pathogènes. La sueur eccrine est constituée d'AMPs. Les kératinocytes sont les premiers participants de la réponse immunitaire cutanée, ils expriment des récepteurs

(PRRs¹⁴) capables de reconnaître des motifs caractéristiques des pathogènes, cela va permettre d'augmenter l'expression des AMPs, cytokines et chimiokines qui ont un effet antimicrobien (5,13,44).

Ce qui permet au système immunitaire d'agir uniquement envers les bactéries pathogènes, et non contre les bactéries commensales, est la tolérance immunitaire (via les cellules T régulatrices). Une activation persistante du système immunitaire de l'hôte envers la flore résidente pourrait conduire à un syndrome inflammatoire chronique.

La Figure 14 résume l'ensemble des interactions engendrées par les bactéries commensales qui sont à l'origine de la défense cutanée.

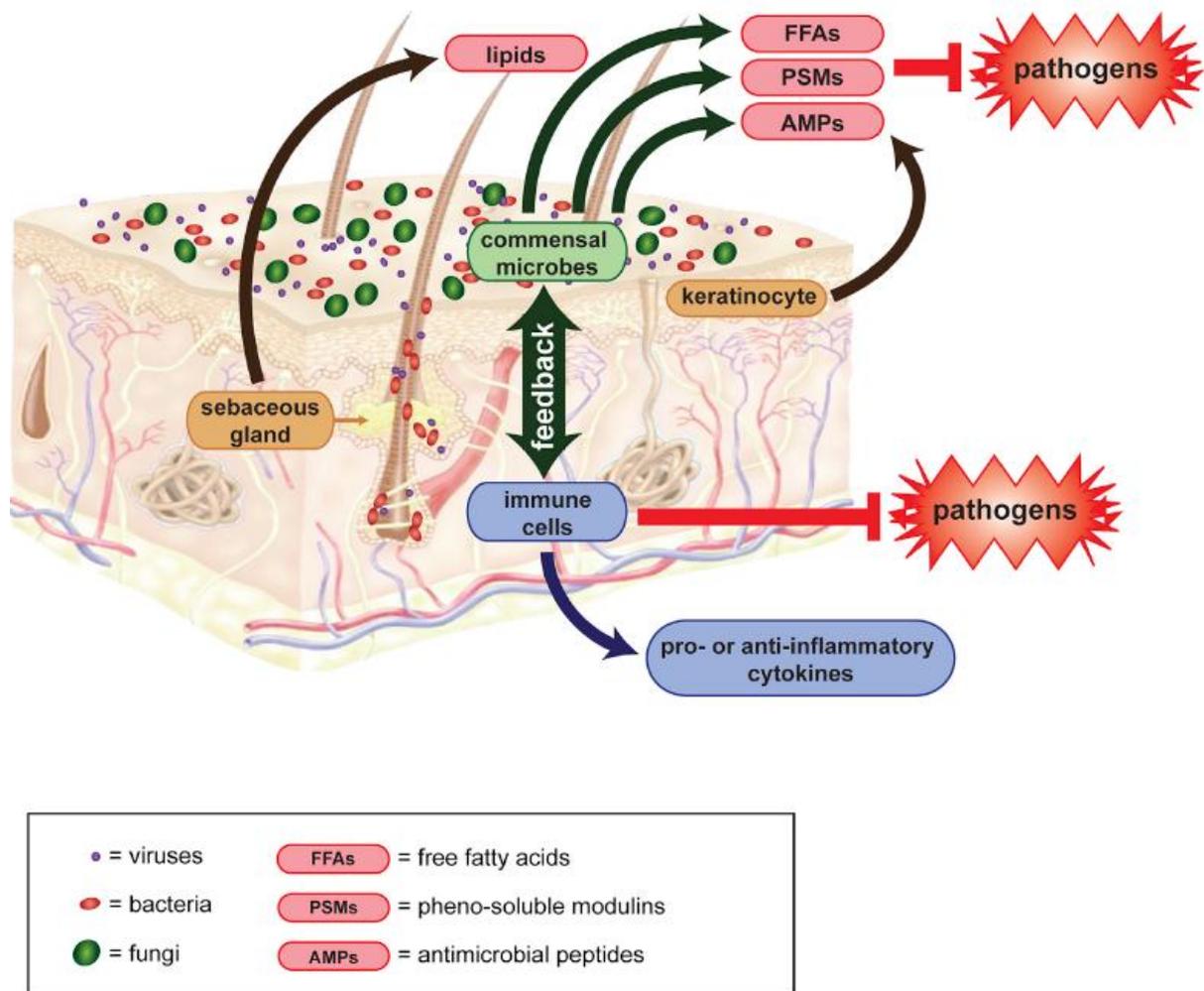


Figure 14. Microbiote et immunité cutanée (17)

Les kératinocytes produisent des AMPs, les glandes sébacées produisent des FFAs et certaines bactéries commensales produisent également des AMPs, FFAs et PSMs. Toutes ces molécules inhibent la colonisation pathogène. Les bactéries commensales peuvent également inhiber la croissance des pathogènes par compétition des sites et des nutriments à la surface cutanée. Le microbiote interagit également avec les cellules immunitaires pour les activer ou contrôler la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires.

¹⁴ Pattern recognition receptor ou récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (TLR, NLR, etc.)

3 LES PATHOLOGIES IMPLIQUEES DANS LE DESEQUILIBRE DE LA FLORE CUTANEE

Puisqu'il est maintenant très clair que la flore cutanée contribue au fonctionnement normal du système immunitaire, il est logique que certaines pathologies puissent être corrélées à des altérations de cette flore commensale.

Dans certaines conditions d'immunodéficience, s'il y a un problème dans le contrôle et la tolérance de la flore résidente, les bactéries commensales peuvent devenir pathogènes. La flore cutanée peut alors affecter la guérison d'une plaie et causer une infection chronique ou systémique. La relation entre la maladie et le déséquilibre de la flore cutanée est dynamique : des facteurs exogènes peuvent altérer la composition de la flore cutanée ce qui va conduire à une réponse immunitaire défectueuse, ou, inversement, il peut y avoir une perturbation des facteurs de l'immunité innée ou adaptative conduisant à un excès d'inflammation altérant ainsi la flore commensale (Figure 15).

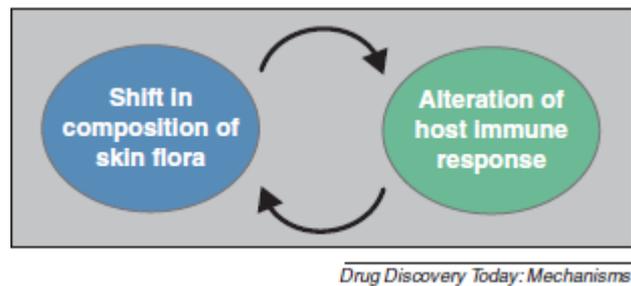


Figure 15. Déséquilibre flore bactérienne-hôte (3)

Nous allons voir pour exemples quelques maladies dans lesquelles la flore bactérienne cutanée se trouve modifiée : le psoriasis, la dermatite atopique, le pied diabétique et l'acné.

3.1 LE PSORIASIS

3.1.1 Présentation de la maladie

Le psoriasis, qui vient du latin *psora* signifiant prurit, est une dermatose érythémato-squameuse, c'est-à-dire une affection cutanée qui associe rougeur (érythème) et perte de peau morte (squame). C'est une maladie chronique qui évolue sous forme de poussées. Il va y avoir une hyper-prolifération de kératinocytes et des troubles de différenciation. Cela est dû à une activation anormale de l'immunité (production excessive d'anticorps IgE, immunoglobulines produites en cas d'allergie) (45).

Il existe plusieurs formes de psoriasis, la forme classique étant en plaques localisées de façon symétrique sur les surfaces exposées aux contacts extérieurs et zones de frottements (coudes, genoux, plis, région lombosacrée, cuir chevelu...) (Figure 16 et Figure 17).

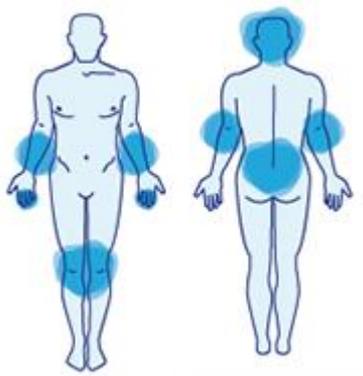


Figure 16. Localisation des plaques de psoriasis (45)

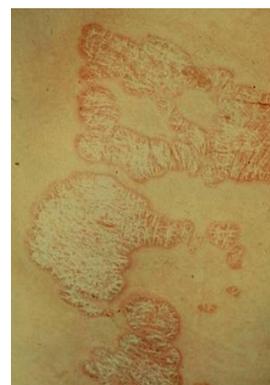


Figure 17. Photographie de lésions psoriasiques (45)

Dans 30% des cas, on retrouve des antécédents familiaux de psoriasis. Néanmoins cela peut également être causé par des facteurs environnementaux, le stress, certains médicaments, l'alcool, le tabac et certaines infections.

La prise en charge du psoriasis a pour but de réduire l'intensité des lésions et la gêne occasionnée, il n'y a pas de guérison définitive. En fonction de la chronicité des lésions, on va utiliser des traitements locaux pour les formes limitées, la photothérapie pour les formes diffuses et, en dernière intention, des traitements systémiques (voie générale) pour les formes sévères. Aux traitements il faudra adjoindre une prise en charge psychologique et, si nécessaire, demander un arrêt de la consommation d'alcool et/ou de tabac.

3.1.2 Rôle de la flore cutanée bactérienne dans le psoriasis

La flore psoriasique est différente de la flore cutanée normale retrouvée sur une peau saine. Dans le psoriasis, on observe une forte augmentation de *Streptococcus* et augmentation moindre de *P. acnes*. Comme nous le montre la Figure 18, il y a également une augmentation des Firmicutes aux dépens d'Actinobacteria et de Proteobacteria. En parallèle, on a une diminution de la diversité globale (13,14).

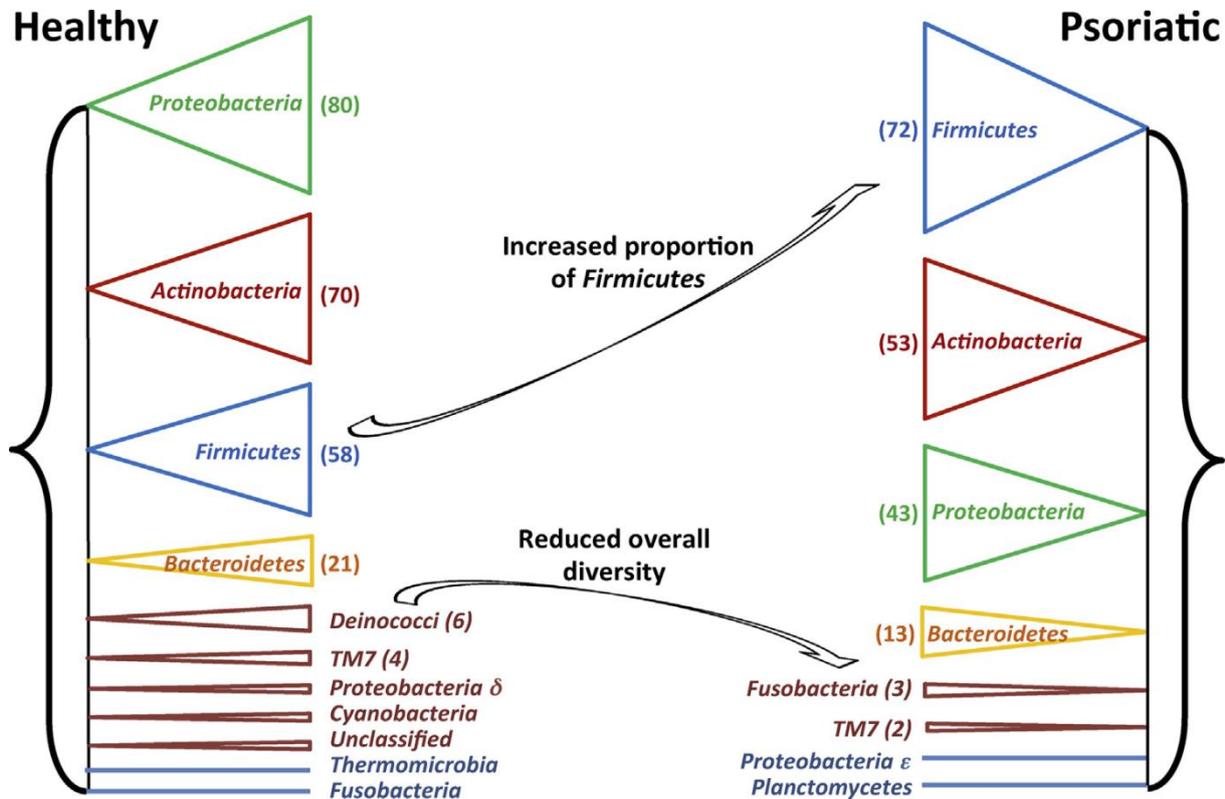


Figure 18. Comparaison entre la flore bactérienne cutanée normale et psoriasique (14)

Dans le psoriasis, on observe la production de cytokines pro-inflammatoires et une perturbation dans les voies du $CD4^+$ via Th1 et Th17. On trouve des cellules dermiques plasmacytoïdes (pDC), très rares dans une peau normale, qui quand elles sont activées vont provoquer la production en grande quantité d'interféron-alpha ($IFN\alpha$). $IFN\alpha$ agit sur les cellules dendritiques normales qui vont donc pouvoir présenter les petits peptides à des populations naïves et orienter la réponse vers un profil Th1 et Th17 avec la production de cytokines impliquée dans l'inflammation ($IFN\gamma$ pour Th1, IL-17 et IL-22 pour Th17). Cela va mener à des changements d'architecture cutanée : épaissement de l'épiderme (acanthose), épaissement de la couche granuleuse (hypergranulose), formation de squames (parakératose) (4).

Contrairement à la dermatite atopique que nous verrons ci-dessous, les plaies psoriasiques sont rarement infectées. Un traumatisme physique associé à une infection peut induire une poussée de psoriasis (4,5).

3.2 LA DERMATITE ATOPIQUE

3.2.1 Présentation de la maladie

La dermatite atopique, ou eczéma atopique, est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par des poussées prurigineuses aiguës sur un fond de xérose (sécheresse) permanente. Il y a une altération de la barrière cutanée (45).

Les lésions eczémateuses évoluent en quatre phases : érythème diffus puis vésicules rapidement rompues par grattage qui laissent place à un suintement avec des croûtes et enfin une desquamation (ou évolution chronique en lichénification, c'est-à-dire épaissement de la peau). Leurs localisations diffèrent selon l'âge (Figure 19 et Figure 20), la prévalence étant bien plus importante chez les enfants que chez les adultes.

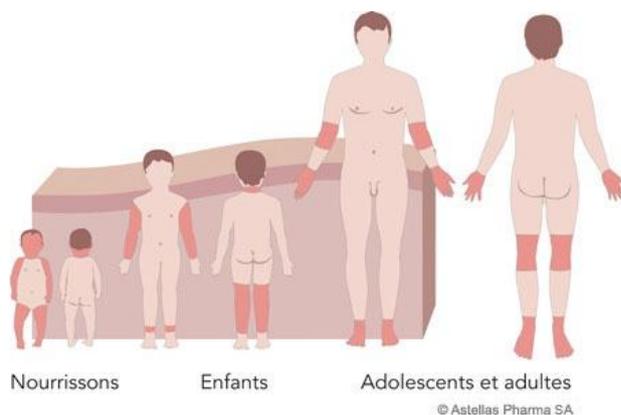


Figure 19. Localisation des lésions eczémateuses selon l'âge



Figure 20. Photographie de lésions eczémateuses (45)

La dermatite atopique survient généralement sur un terrain atopique (asthme, rhinite allergique, conjonctivite). La réponse immunologique est inadaptée et cela va provoquer des poussées inflammatoires. Les facteurs déclenchant ces poussées peuvent être une exposition à des allergènes (aériens ou alimentaires), une irritation cutanée, un épisode infectieux, un stress, etc. Dans 50 à 70% des cas, on retrouve des antécédents familiaux de dermatite atopique. Dans la moitié des cas, la maladie régresse spontanément avant l'âge de deux ans.

Comme pour le psoriasis, la prise en charge sera symptomatique. Le traitement des poussées sera local en première intention (dermocorticoïdes, immunosuppresseurs, éventuellement antibiotiques) puis systémique en cas d'échec. Si la plaie est infectée et nécessite un traitement antibiotique, il faudra en choisir un non spécifique ciblant essentiellement les bactéries à Gram positif (mais attention cela peut aussi affecter les bactéries bénéfiques comme *S. epidermidis*). Il faudra également mettre en place des mesures d'éducation du patient et de sa famille face à la maladie.

3.2.2 Rôle de la flore cutanée bactérienne dans la dermatite atopique

Comme nous le montre la Figure 21, des mutations concernant des gènes physiques (FLG, TJs) ou immunologiques (Th2, IL-4, IL-5, IL-13) de la barrière cutanée conduisent à des perturbations (46).

Le gène FLG code pour la filaggrine qui est une protéine majeure de la formation de la barrière épidermique. Le gène TJs (tight junctions) code pour les jonctions serrées, autre élément structural important (4,5,43,46).

Une perturbation de la barrière épidermique va avoir pour effet d'augmenter la susceptibilité cutanée aux allergènes, ce qui augmente la PIE. Cela va rendre la peau sèche et provoquer des démangeaisons, ajoutant une agression supplémentaire au niveau de la barrière cutanée. La peau chez un sujet atteint de dermatite atopique va donc présenter un environnement différent d'une peau normale pour la croissance bactérienne (4,43,46).

Un dysfonctionnement physique de la barrière cutanée conduit à une augmentation du pH à la surface cutanée, altérant l'adhésion des kératinocytes et augmentant l'activité des sérine-protéases. Les sérine-protéases KLKs sont responsables d'une hyper-desquamation altérant la formation de filaggrine et augmentant l'inflammation (46).

On va observer un désordre concernant la voie du CD4⁺ via le profil Th2. Le lymphocyte T CD4 reconnaît les antigènes présentés par le CMH de classe II via la CPA (cellule présentatrice d'antigène). Il va ensuite se différencier en Th2 et orienter la réponse immunitaire vers une production d'interleukines (dont IL-4, IL-5 et IL-13, cytokines initiatrices de l'inflammation). C'est une immunité tournée vers les pathogènes extracellulaires (via la production d'anticorps) ou une réponse allergique (via la production spécifique d'immunoglobuline E). Une réponse aigue via le Th2 et la présence des interleukines peut diminuer l'expression de certains peptides antimicrobiens (AMPs) (4,46).

De plus on remarque une diminution de l'expression de cathélicidine et de bêta-défensines (AMPs contre *S. aureus*) par rapport à l'inflammation cutanée psoriasique. Par conséquent on est face à un réel manque de peptides antimicrobiens (46).

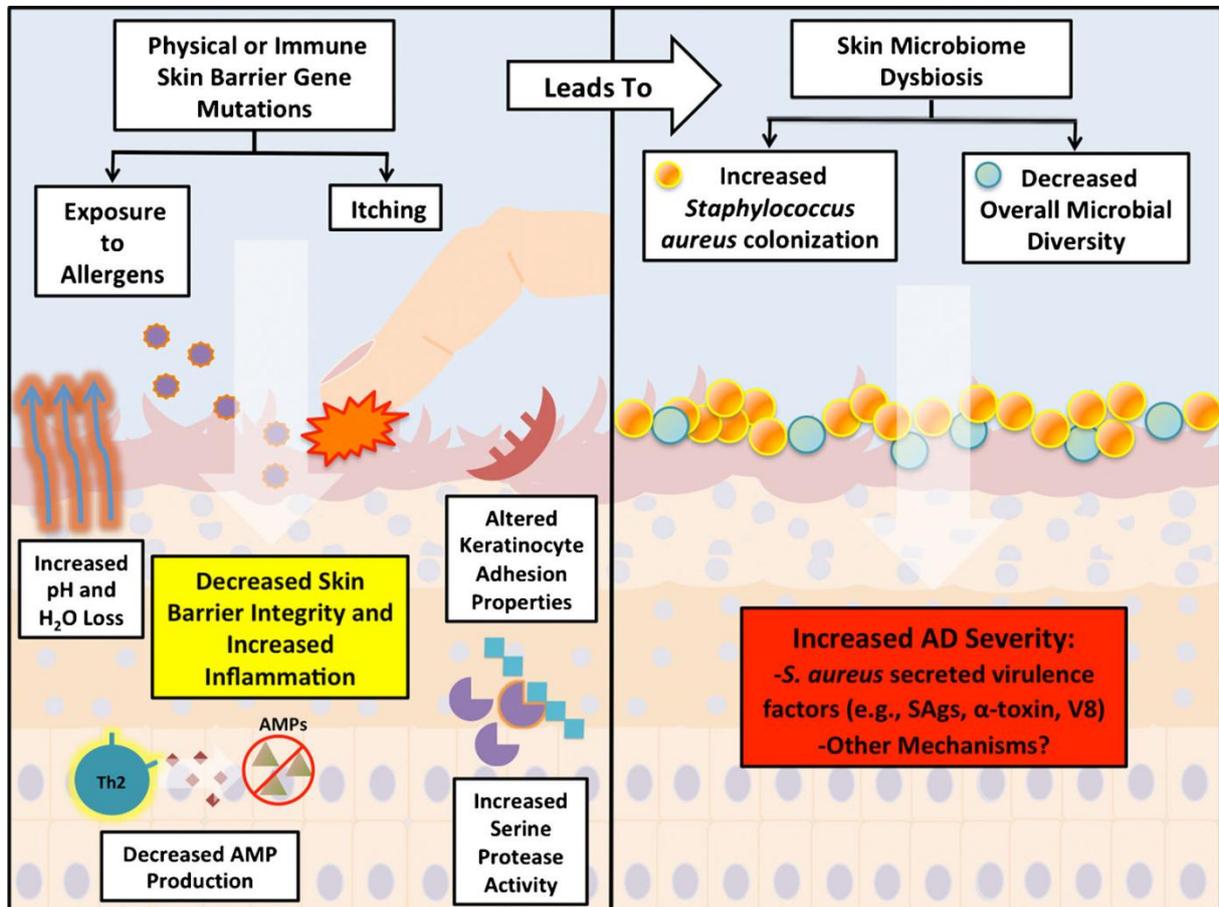


Figure 21. Déséquilibre de la flore cutanée bactérienne dans la dermatite atopique (46)

Tous ces évènements jouent un rôle dans le déséquilibre de la flore cutanée conduisant à promouvoir la colonisation par *S. aureus*. On remarque également une augmentation de *S. epidermidis*, dont le rôle est moins clair mais pourrait représenter pour la peau un moyen de se défendre contre la colonisation par *S. aureus*. En parallèle de la domination par les staphylocoques, on va constater une diminution globale de la diversité bactérienne (Tableau 2). On parle de « dysbiose » face à un changement dans la composition relative de différentes bactéries comparée à la normale, durant un état pathologique (5,14,46).

S. aureus va avoir la capacité, non seulement de coloniser, mais également d'infecter les lésions de dermatite atopique (5).

Il y a une corrélation entre l'importance de la colonisation par *S. aureus* et la sévérité de la maladie. En effet, *S. aureus* a la capacité de sécréter une variété de facteurs de virulence qui peuvent directement perturber la barrière cutanée. On observe qu'une amélioration de la maladie est généralement précédée par la restauration de la diversité bactérienne (5,46).

Tableau 2. Modification de la diversité de la flore cutanée dans la dermatite atopique en comparaison à une peau atopique normale (adapté d'après (46))

Peau atopique normale	Lésion de dermatite atopique
<i>Actinobacteria</i>	
- <i>Corynebacterium</i>	Diminution de la quantité relative
- <i>Propionibacterium</i>	
- <i>Actinomyces</i>	
Bacteroidetes	
- <i>Prevotella</i>	Pas de changement
<i>Proteobacteria</i>	Diminution de la quantité relative
<i>Firmicutes</i>	Diminution de la quantité relative de <i>Streptococcus</i>
- <i>Streptococcus</i>	Augmentation de la quantité absolue et relative de <i>Staphylococcus</i>
- <i>Staphylococcus</i>	

Les raisons pouvant expliquer cette colonisation par *S. aureus* dans la dermatite atopique sont une éventuelle augmentation des récepteurs à *S. aureus*, une diminution de l'expression des peptides antimicrobiens, une augmentation des interleukines de type 4 (qui stimulent la voie Th2) ou encore une hygiène trop importante dans les pays industrialisés qui conduirait à un manque de défense immunitaire (4,46).

3.3 LE PIED DIABÉTIQUE

3.3.1 Présentation de la maladie

Chez le patient diabétique, les plaies du pied sont fréquentes (1/4 des patients). Le pied diabétique est caractérisé par une ulcération ou une destruction du tissu cutané (Figure 22). La plaie peut être infectée ou non. Le risque infectieux est très important (40 à 80% des cas) et peut s'étendre à l'os, ce qui fait du diabète de type 2 la principale cause d'amputations des membres inférieurs (47). Au Royaume-Uni, on recense plus de cent amputations par semaine chez les patients diabétiques (48).

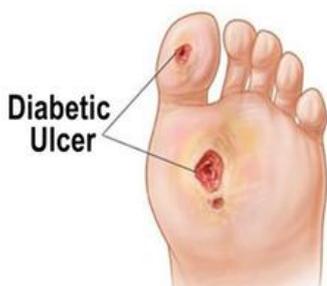


Figure 22. Ulcérations du pied diabétique (49)



Figure 23. Zones à risque de complications (49)

Le principal facteur de risque d'ulcération est la neuropathie, c'est-à-dire une perte de la sensibilité causée par une atteinte des nerfs. Cela peut évoluer vers une atteinte motrice avec un trouble de la statique : le pied se creuse provoquant des zones d'hyperpression sur le talon, la barre métatarsienne et la pulpe des orteils (Figure 23). Il y a également une atteinte neurovégétative induisant une sécheresse cutanée, une hyperkératose, des œdèmes voire une déminéralisation osseuse. Tout cela peut conduire à un mal perforant plantaire avec un risque d'ostéite (infection de l'os) important (Figure 24). En parallèle à ce problème de neuropathie, on peut aussi avoir un problème d'artériopathie c'est-à-dire d'ischémie (un manque d'oxygénation). Dans ce cas le pied sera hyperalgique (50).

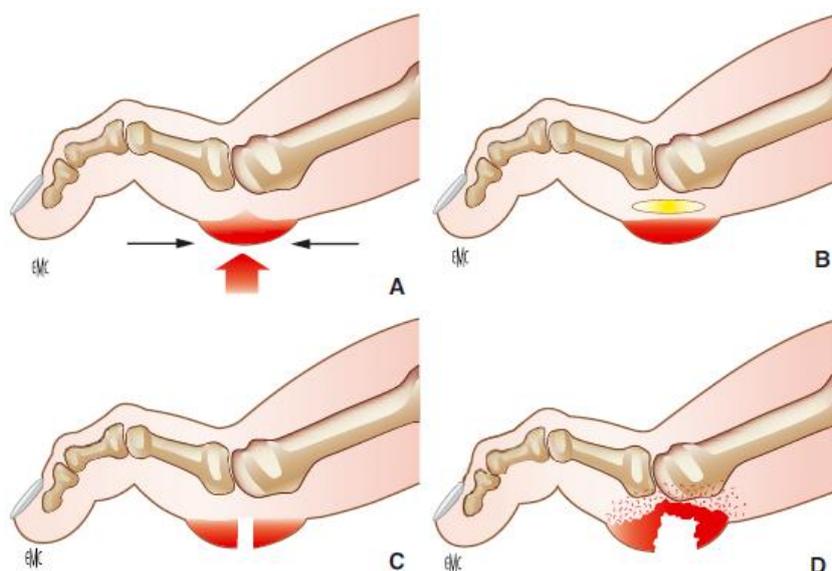


Figure 24. Physiopathologie du mal perforant plantaire neuropathique avec évolution vers une infection (50)
(A : Hyperpression et forces de cisaillement avec hyperkératose. B : Formation d'une poche de décollement sous l'hyperkératose. C : Ouverture et formation du mal perforant plantaire. D : Infection osseuse et des parties molles.)

La prise en charge des patients souffrant du pied diabétique est multidisciplinaire et représente un coût important en termes de santé publique. Elle est, dans un premier temps, hospitalière car nécessitant avant tout un équilibre de la glycémie. Il faudra mettre le pied concerné en décharge la plus totale et la plus permanente possible après un nettoyage délicat de la zone nécrosée. Le soin des pieds et le changement quotidien des pansements sont importants. On se posera également la question du statut vaccinal antitétanique.

La prise en charge d'une infection de la plaie se fera à l'aide d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre de manière à couvrir les bactéries à Gram positif y compris les SARM. L'infection aura été préalablement confirmée à l'aide de signes cliniques tels qu'une inflammation ou des sécrétions purulentes. Le traitement pourra être adapté selon la réévaluation clinique de la plaie et les résultats de l'antibiogramme (réalisé grâce aux prélèvements tissulaires profonds ou biopsie osseuse effectués avant la mise en place du traitement). Une antiseptie ou antibiothérapie locale n'est pas recommandée.

3.3.2 Rôle de la flore cutanée bactérienne dans le pied diabétique

La diversité de la flore bactérienne cutanée est augmentée dans le pied diabétique, avec notamment une augmentation de la quantité de *S. aureus*. La quantité globale de bactéries présentes dans un pied diabétique et dans un pied sain ne diffère pas, ce sont les proportions qui changent. On a une diminution globale des staphylocoques alors que la quantité de *S. aureus* augmente (14,51). Une étude montre que, chez certains patients, dès qu'on introduit un traitement antibiotique on va avoir une augmentation de la quantité de *Pseudomonas* et une diminution de celle des streptocoques (52).

La flore cutanée se modifie parallèlement aux changements qui ont lieu au niveau du système immunitaire de l'hôte. Une flore non cutanée peut aussi affecter la blessure en produisant des signaux qui régulent le système immunitaire (14).

S'il y a une rupture de la barrière cutanée, les microorganismes commensaux freinent la guérison de la plaie diabétique et rendent l'inflammation persistante. On tend alors vers des plaies chroniques (13).

Toutes les plaies chroniques sont colonisées par des bactéries au niveau du revêtement épidermique. C'est la multiplication de ces bactéries qui va orienter vers une infection avec invasion des tissus sous-jacents. Selon la virulence de l'espèce bactérienne et les défenses immunitaires de l'hôte, une colonisation à un seuil critique peut avoir un effet néfaste sur la cicatrisation de la plaie ou engendrer une infection. La prolifération bactérienne retarde la cicatrisation.

Dans la plupart des cas, la souche responsable de l'infection est *S. aureus*, notamment les SARM. Néanmoins la présence de SARM par rapport à une souche sensible à la méticilline, n'influe pas sur le temps de cicatrisation et la prise en charge sera identique. Son acquisition est favorisée par des antécédents d'hospitalisation et par les soins infirmiers (47).

L'infection peut également être polymicrobienne avec la présence de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* et *Staphylococcus* spp. (particulièrement *S. aureus*). Ce sont des espèces de la flore résidente et de la flore transitoire, essentiellement anaérobies strictes ou aéro-anaérobies facultatives. Cela s'explique par le fait qu'un ulcère diabétique est une niche écologique de tissu nécrosé pauvre en oxygène. Comme nous l'avons vu au §Le biofilm, p.34, les biofilms polymicrobiens rendent les infections difficiles à soigner. On rencontre de nombreuses antibiorésistances. Les interactions polymicrobiennes peuvent avoir un effet synergique sur le potentiel pathogène d'un autre microorganisme. Si la plaie est exposée à l'air libre, les anaérobies strictes nécessiteront la coopération des aéro-anaérobies facultatives présentes dans le biofilm (51,53,54).

La majorité des espèces résidant dans les ulcères nouveaux et chroniques sont des bactéries à Gram positif (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Anaerococcus*, *Peptoniphilus*, *Finegoldia*, *Corynebacterium*, *Clostridium* et *Actinomyces*). La bactérie à Gram négatif la plus fréquemment rencontrée dans les deux types d'ulcères est *Porphyromonas*. Toutes ces espèces sont anaérobies facultatives ou strictes. La virulence des bactéries anaérobies peut

être expliquée par la production de sérine-protéases qui dégraderaient la membrane basale. Il y a un lien important entre la présence de SCN et *Corynebacterium* dans les plaies chroniques et les infections osseuses (53).

3.4 L'ACNE

3.4.1 Présentation de la maladie

L'acné est une maladie de la peau commune qui affecte environ 80% des adolescents. Il s'agit d'un trouble fonctionnel de l'unité pilo-sébacée caractérisé par une hyperséborrhée (sécrétion excessive de sébum), une hyperkératinisation infundibulaire (kératinisation excessive du canal pilo-sébacé), une prolifération microbienne et une inflammation. L'acné est essentiellement présente sur le visage ou sur le dos (1,4,55).

La Figure 25 illustre les étapes de formation des lésions acnéiques. L'hyperkératinisation a pour conséquence d'obstruer le canal pilo-sébacé en empêchant la sortie du sébum (d'où l'hypersécrétion), ce qui va provoquer la formation de lésions rétentionnelles : microkystes (points blancs) ou comédons (points noirs). Cela peut régresser spontanément ou, au contraire, évoluer en lésions inflammatoires qui débutent par la prolifération bactérienne locale de *Propionibacterium acnes* : papules (lésions en relief), pustules (papules purulentes) ou nodules (papules mesurant plus d'1 cm) ce qui laissera des lésions cicatricielles. L'inflammation va se développer au niveau des glandes sébacées. Elle est causée par la libération de lipases qui transforment les triglycérides du sébum en acides gras libres pro-inflammatoires.

Il existe différentes formes d'acné : l'acné commune (acné polymorphe juvénile), l'acné nodulo-kystique (forme grave à lésions inflammatoires profondes), l'acné conglobata (forme grave à lésions suppuratives) ou l'acné secondaire (médicamenteuse, endocrinienne, de contact).

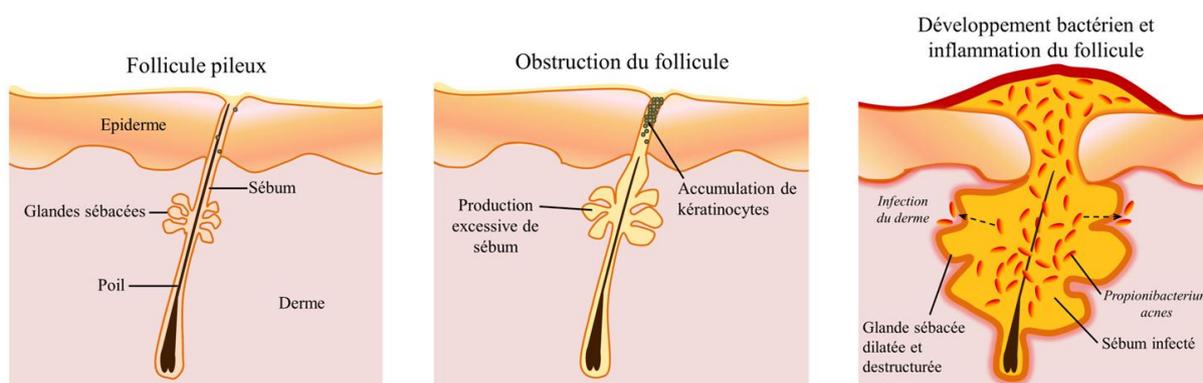


Figure 25. Formation des lésions acnéiques (56)

Certains facteurs peuvent déclencher ou aggraver l'acné : le cycle menstruel, le stress, le soleil, l'anxiété, certains médicaments ou cosmétiques.

En première intention, on mettra en place un traitement local pendant au moins 3 mois : rétinoïdes topiques, peroxyde de benzoyle ou antibiotiques locaux (érythromycine). Si besoin, on pourra y associer une antibiothérapie orale par cyclines ou du gluconate de zinc. En dernière intention, on aura recours à l'isotrétinoïne par voie orale (attention, nécessite beaucoup de précaution d'emploi dont une contraception féminine obligatoire). En parallèle, de bonnes mesures d'hygiène doivent être respectées.

3.4.2 Rôle de la flore cutanée bactérienne dans l'acné

L'acné est une maladie inflammatoire chronique qui résulte d'un déséquilibre dans la flore bactérienne cutanée (57).

Il est bien connu que l'acné est associée à la présence de *Propionibacterium acnes* sur la peau des patients atteints de cette affection. Il a été démontré que les follicules pileux d'une personne saine contiennent *P. acnes* alors que ceux d'une personne atteinte d'acné contiennent *S. epidermidis* et *Corynebacterium* spp. en plus de *P. acnes*. Il y a donc un réel déséquilibre de la flore cutanée dans la pathologie acnéique. De plus, la présence de *P. acnes* dans les follicules pileux pourrait contribuer à des changements dans le mécanisme de l'inflammation (55).

P. acnes est une bactérie anaérobie à Gram positif colonisant la partie basse du follicule pilo-sébacé. C'est une bactérie commensale ayant pour rôle physiologique d'inhiber l'invasion de pathogènes comme *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pyogenes* en maintenant le pH acide grâce à l'hydrolyse des triglycérides en acides gras et à la sécrétion d'acide propionique (57).

Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement des lésions acnéiques. Il y a la stimulation des glandes sébacées via l'activation de différents récepteurs (récepteurs aux androgènes, neuropeptides, PPAR). Il y a également un facteur endocrinien : sécrétion de sébum stimulée hormonalement suite à la production d'androgène pendant la puberté. Les androgènes stimulent l'activité des glandes sébacées et induisent une hyperprolifération ainsi qu'une kératinisation anormale du canal. Enfin le dernier facteur concerne la réponse immunitaire face à *P. acnes*. *P. acnes* module directement l'immunité en identifiant les PRRs et en activant l'immunité innée via les TLRs, NLRs et AMPs, ce qui régule l'inflammation cutanée. *P. acnes* peut augmenter l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 et TNF α). Les macrophages vont être recrutés au niveau des lésions acnéiques puis vont être activés par *P. acnes* pour induire une réponse inflammatoire plus forte (4,57).

La diversité bactérienne globale semble plus faible sur les joues des individus non atteints d'acné. On observe une diminution de la quantité d'Actinobacteria (y compris

Propionibacterium) et une augmentation de Firmicutes et de Proteobacteria chez une peau acnéique, même non affectée par des lésions (Figure 26). Par contre, chez un patient acnéique, le profil bactérien est similaire que la peau soit non touchée ou qu'elle présente des lésions inflammatoires ou non inflammatoires. Il y a néanmoins de légères différences, notamment l'augmentation de *Staphylococcus* dans les lésions. La sévérité de l'acné est liée à la proportion de staphylocoques et non de *P. acnes* (57).

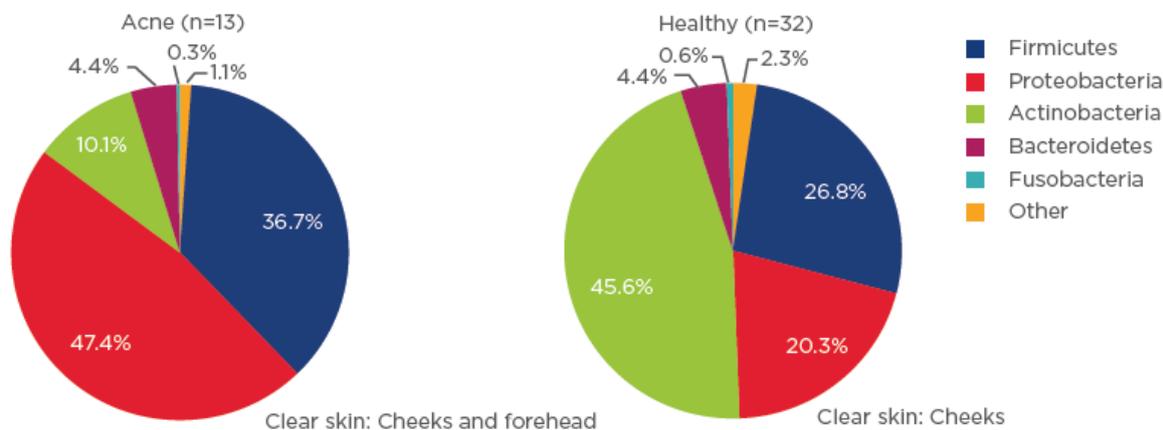


Figure 26. Répartition bactérienne sur peau acnéique (joues et front sans lésion) et sur peau saine (joues) (57)

De nombreux facteurs de virulence sécrétés par les bactéries peuvent être à l'origine de la pathologie acnéique (58) :

- *P. acnes* sécrète des lipoglycanes (constituants de l'enveloppe cellulaire) et des lipases extracellulaires qui aident à l'adhérence et la colonisation de *P. acnes* dans le follicule. D'autres facteurs aident en détruisant les tissus de l'hôte (ex : porphyrines, neuramidases, etc.) et en permettant au pathogène d'envahir la cellule hôte, ce qui la rend extrêmement immunoréactive établissant ainsi un haut potentiel de virulence.
- *S. epidermidis* sécrète des facteurs de virulence bactéricides (ex : acides gras estérifiés à partir du cholestérol), des facteurs d'adhésion (ex : protéines de liaison au fibrinogène), des facteurs de virulence ayant un impact sur l'inflammation (ex : δ -hémolysine). *S. epidermidis* possède un réservoir de gènes d'antibio-résistance qu'il peut transférer horizontalement à d'autres bactéries. *S. epidermidis* est également capable de former un biofilm en sécrétant une adhésine polysaccharidique intercellulaire (PIA). Ce biofilm confère à *P. acnes* des conditions anaérobiques favorables à sa croissance.
- *S. aureus* produit de la matrice extracellulaire et des protéines d'attachement pour envahir la cellule hôte. Il produit ensuite des enzymes extracellulaires (protéases, lipases, hyaluronidases et collagénases) qui aident à la dégradation des tissus et à la propagation des pathogènes dans les couches inférieures.
- *Streptococcus agalactiae*, retrouvé en surface cutanée, peut causer des septicémies, pneumonies, etc. Il possède deux facteurs de virulence : des toxines formant des pores

dans la cellule pour pouvoir entrer (ex : facteur CAMP) et des polysaccharides de capsule empêchant de système immunitaire de le reconnaître.

- *Klebsiella pneumoniae* est une bactérie à Gram négatif causant des infections chez des patients acnéiques sous antibiothérapie à long cour. Il possède plusieurs facteurs de virulence responsables de papules et pustules (ex : polysaccharides de capsules, adhésines, etc.).

Les populations de *P. acnes* et *S. epidermidis* augmentent respectivement de 82% et 70% dans la pathologie acnéique en comparaison à une peau saine. Cela démontre l'importance de ces deux bactéries dans le développement et la régulation de la pathologie.

S. pyogenes est associé à la présence de *S. aureus* dans l'oro-pharynx des patients acnéiques. Il est également retrouvé sur les peaux acnéiques dans des situations de fièvre puerpérale.

Il a été observé que les facteurs CAMP de *S. agalactiae* et de *P. acnes* ainsi que la β -toxine de *S. aureus* engendrent une synergie d'hémolyse au niveau des érythrocytes de moutons. *S. agalactiae* serait donc impliqué dans l'évolution de la pathogénicité de *P. acnes*.

Des études récentes ont démontré des différences de profil entre *P. acnes* commensal retrouvé dans la peau saine et *P. acnes* pathogène retrouvé dans les lésions acnéiques. On trouve plusieurs souches de *P. acnes* dans les follicules pilo-sébacés mais seulement certaines sont impliquées dans l'acné, d'autres sont associées à la peau saine ou aux infections des tissus profonds (4,57,59).

4 COMMENT RESPECTER SA FLORE CUTANEE ?

La peau est un milieu dynamique dans lequel l'équilibre de la flore cutanée est fragile. Il est important de savoir comment respecter sa flore cutanée pour éviter toute dysbiose. Cela passe par prendre soin de sa flore normale et éviter les risques de déséquilibre.

4.1 PRESERVER LA FLORE CUTANEE NORMALE

Pour préserver sa flore cutanée normale, il va falloir trouver un moyen d'agir directement sur les facteurs de contrôle (cf. Les facteurs de contrôle, p.29).

Dans l'acné, le but principal des cosmétiques utilisés est de maintenir le pH cutané, l'hydratation et le film lipidique pour protéger la barrière épidermique et la flore bactérienne cutanée. Il s'agit de maintenir la balance microbienne sans éradiquer *P. acnes* ni induire un risque de résistance (57).

4.1.1 Utilisation de produits cosmétiques pour agir sur l'hydratation

L'utilisation d'agents hydratants va permettre d'augmenter la quantité d'eau et de la stabiliser au niveau de la *stratum corneum*. Cette eau provient du derme et se fixe grâce aux NMF (1).

Les produits cosmétiques peuvent renfermer deux types d'agents. Les agents humectants fixent l'eau apportée par la PIE (cf. Disponibilité en eau, p.30), par l'atmosphère ou par le produit cosmétique lui-même. Les NMF peuvent être des acides aminés, sels minéraux, etc. Les agents anti-déshydratants vont avoir un effet occlusif, ils forment un film imperméable à la surface de la peau grâce à des substances hydrophobes (vaseline, huile de paraffine, etc.).

Les agents hydratants utilisés dans les produits cosmétiques vont en fait mimer la formation naturelle du film hydrolipidique constitué de la sécrétion sudorale et du sébum.

4.1.2 Impact de l'utilisation de produits de soin acides sur la flore bactérienne du sujet âgé

Prenons l'exemple de la population âgée dont on a précédemment cité les facteurs qui étaient modifiés à cause de l'âge (cf. Les facteurs intrinsèques à l'origine de la diversité, p.28). La production de sébum et de sueur diminue avec l'âge, par conséquent la peau est plus sèche. A cela s'ajoutent des paramètres cliniques comme le manque d'humidité et l'augmentation des

températures dans les pièces à vivre. D'ailleurs ce phénomène de sécheresse est décuplé pendant l'hiver.

On a une anomalie de la fonction de barrière cutanée chez les sujets âgés, ce qui diminue l'intégrité de celle-ci située dans la couche cornée. La réparation de la couche cornée est retardée, notamment lors du phénomène de photo-vieillesse.

On remarque également une augmentation du pH de la surface cutanée qui est d'environ $5,7 \pm 0,15$ chez les 67-95 ans (27). Le pH de la couche cornée régule des fonctions telles que son intégrité, sa régénération et la barrière antimicrobienne. Comme nous l'avons vu précédemment, il a également un impact sur la croissance bactérienne (cf. Le pH, p.32).

Toutes ces modifications vont avoir des effets sur la diversité bactérienne et sur l'intégrité de la couche cornée. Cliniquement, les sujets âgés vont présenter un dessèchement de la peau qui sera squameuse et rugueuse avec un prurit associé.

Une étude a été menée dans une maison de retraite sur 20 résidents âgés de 80 à 97 ans, présentant une peau saine sans maladie cutanée et n'ayant pas eu recours à une antibiothérapie, locale ou systémique, dans le mois qui précède le début de l'étude. Celle-ci a pour but d'agir sur le facteur pH et consiste en l'application topique d'une émulsion huile dans eau (H/E) de pH 4 dans le premier groupe et l'application d'un produit de pH 6 dans le deuxième groupe. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, en double-aveugle (27).

L'évaluation de l'efficacité du traitement est faite à différents niveaux. Cliniquement, après 7 semaines de traitement, la sécheresse cutanée est fortement diminuée dans les deux groupes. D'un point de vue fonctionnel, on observe l'hydratation de la couche cornée, le pH de la surface cutanée et la PIE. On peut ainsi évaluer la barrière épidermique : son intégrité, sa cohésion et sa capacité de réparation. Après le traitement, le pH en surface cutanée est plus bas dans le premier groupe uniquement. L'hydratation de la couche cornée est augmentée dans les deux groupes mais de manière bien plus importante dans le premier groupe. Concernant la PIE, on n'observe pas de différence significative entre les deux groupes. Au vu du nombre de prélèvements cutanés nécessaires pour causer une perturbation au niveau de la barrière épidermique, on peut dire que son intégrité a été fortement renforcée dans le premier groupe. Quant à la restauration de la barrière, elle est augmentée dans les deux groupes mais significativement plus dans le premier groupe. Enfin, l'évaluation microbiologique consiste à quantifier (CFU/cm²)¹⁵ et identifier les bactéries. Après le traitement, on retrouve une quantité augmentée de cellules dans les deux groupes. D'un point de vue qualitatif, la présence de SCN est observée dans les deux groupes avant et après le traitement, une augmentation de *Micrococcus* spp., d'*Acinetobacter* spp. et de *Pseudomonas* spp. est également à noter dans les deux groupes après le traitement, alors que *Corynebacterium* spp. n'augmentent que dans le premier groupe.

¹⁵ Nombre d'Unités Formant Colonie présentes par centimètre carré

L'application prolongée d'une émulsion acide de pH 4 conduirait donc à l'amélioration de l'hydratation cutanée et des fonctions de la barrière épidermique. En conclusion, il est important d'améliorer la fonction de barrière épidermique dans la population âgée pour prévenir de sérieux problèmes ou désordres cutanés comme la sécheresse, le prurit, l'eczéma ainsi que des infections et inflammations cutanées. Pour cela, il serait recommandé d'utiliser des produits cosmétiques plus acides que ceux présents actuellement sur le marché.

D'autres pathologies cutanées sont accompagnées d'une élévation du pH de la surface cutanée, comme la dermatite atopique ou l'acné. Ce phénomène est également observé dans des conditions de sensibilité cutanée ou à la suite d'une activité sportive. Par conséquent, dans toutes ces situations, l'utilisation de soins acides pour la peau pourrait également être bénéfique.

4.2 RISQUES DE DESEQUILIBRE DE LA FLORE BACTERIENNE

4.2.1 Les antiseptiques

Les antiseptiques locaux sont des substances antimicrobiennes à spectre large et action rapide. Les principaux bactéricides sont les solutions alcoolisées (solution hydro-alcoolique), les solutions iodées (alcool iodé ou povidone iodée ex. Betadine[®]), le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée 3%), l'hypochlorite de sodium (Dakin), la chlorhexidine, l'hexamidine, etc. (1).

Une bonne désinfection des mains doit être efficace sur la flore bactérienne transitoire sans supprimer totalement la flore résidente qui doit être capable de se renouveler en quelques heures. Il faut savoir qu'un lavage simple au savon diminue de 30 à 40% la flore cutanée contre 80% pour un lavage antiseptique. Un lavage chirurgical diminue 90 à 95% de la flore cutanée, on cherche ici à éliminer la flore transitoire et réduire la flore résidente durant l'intervention de manière à ne pas contaminer le patient lors de l'acte chirurgical (22).

De plus, les agents antibactériens sont également indispensables à la prise en charge d'infections cutanées. Malgré cela, leur utilisation excessive peut entraîner un déséquilibre de la flore bactérienne cutanée. En agissant négativement sur la flore commensale protectrice en éradiquant des espèces telles que *S. epidermidis*, cela va permettre aux bactéries pathogènes de coloniser ces sites car il n'y aura plus de compétition entre les bactéries pathogènes et résidentes. Par conséquent, la susceptibilité aux infections cutanées sera augmentée. Il est donc essentiel de ne pas faire de sur-utilisation d'agents antibactériens au risque de perturber le fragile équilibre de la flore cutanée. Dans le cas d'une désinfection de plaie, on préférera l'utilisation d'une solution alcoolique car elle a l'avantage de s'évaporer rapidement et donc de moins toucher la flore résidente (13).

Les professionnels de santé sont plus exposés aux produits d'hygiène des mains. Si la diversité bactérienne globale apparaît inchangée avec un lavage de mains simple ou l'utilisation de solution hydro-alcoolique (SHA) au premier abord, elle va néanmoins

diminuer après plus de 40 lavages (26). Les SHA sont plus efficaces en terme d'antiseptie que l'eau et le savon, néanmoins ils éliminent la flore résidente. Par conséquent, au quotidien on recommandera plutôt de préférer un lavage à l'eau et au savon sans conséquence sur la flore résidente alors que certaines pratiques professionnelles, notamment dans le domaine de la santé, nécessiteront l'efficacité d'un lavage au SHA.

4.2.2 Les produits d'hygiène

Les produits d'hygiène ont pour but de prévenir les infections à l'origine de pathologies et/ou d'odeurs corporelles. Ils visent donc à limiter la prolifération bactérienne au niveau de la couche cornée. Néanmoins, une utilisation excessive de produits détergents va affaiblir la fonction de barrière cutanée par délipidation de l'épiderme et va altérer la flore bactérienne commensale provoquant un déséquilibre du microbiote. L'hygiène corporelle ne doit surtout pas s'apparenter à une désinfection ou une stérilisation (1,57).

Les savons agissent comme des tensioactifs anioniques, en présence d'eau ils s'hydrolysent pour libérer des ions alcalins. Ils entraînent donc une augmentation du pH. Le pH cutané étant naturellement acide, le pouvoir tampon du film hydrolipidique ne suffit pas à contrer cette alcalinisation. Pour être correctement toléré, un savon doit permettre un retour rapide au pH initial après son rinçage. Il faudra préférer les pains de toilette (syndets) qui sont des nettoyants doux sans savon, dont le pH est proche du pH cutané physiologique (1).

4.2.3 Les antibiotiques

Les antibiotiques sont des substances dotées de propriétés bactéricides (qui éliminent les bactéries) ou bactériostatiques (qui inhibent la croissance bactérienne). Ils existent sous forme topique, *per-os*¹⁶ ou injectable.

Tout comme les antiseptiques, les antibiotiques réduisent fortement la quantité et la diversité de la flore cutanée ce qui permet aux pathogènes de se développer (16). On a remarqué que l'utilisation d'antibiotiques *per-os* a un impact sur le microbiote de la main (26).

Le principal problème causé par la mauvaise utilisation des traitements antibiotiques est le risque d'émergence de résistance à ces antibiotiques. Ces problèmes d'antibio-résistance peuvent être causés par des traitements trop longs ou trop courts, mal dosés ou répétés. Certaines souches bactériennes sont dites multi-résistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques. En détruisant la flore résidente, les antibiotiques laissent le champ libre à une bactérie résistante pour se développer. Les bactéries peuvent présenter différents mécanismes de résistance ; elles vont produire des enzymes capables de modifier ou détruire l'antibiotique le rendant inefficace, ou des enzymes capables de modifier la cible de l'antibiotique rendant la

¹⁶ Par voie orale

reconnaissance impossible ou encore par l'imperméabilisation de la membrane bactérienne. Par conséquent, l'émergence de résistances dues à un mésusage des traitements antibiotiques va rendre difficile le traitement de certaines infections bactériennes. Les politiques globales de santé recommandent de diminuer les durées de traitements, de limiter l'utilisation des molécules de dernière intention et d'utiliser des antibiotiques ayant le spectre d'action le plus étroit possible de manière à diminuer la pression de sélection.

On préférera, quand cela est possible, les antiseptiques aux antibiotiques topiques à cause du risque d'antibio-résistance. De plus, les antibiotiques ont un faible pouvoir de pénétration et ils ont un effet néfaste sur l'équilibre de la flore bactérienne (1,57).

Peu d'informations sont disponibles concernant les études effectuées lors de la mise sur le marché d'un médicament antibiotique, néanmoins il semble important que des études soient menées pour mesurer l'impact d'un tel médicament sur la flore bactérienne cutanée.

4.2.4 Les cosmétiques et conservateurs

Les cosmétiques formulés pour diminuer la quantité de bactéries, comme les déodorants antiseptiques dont le but est de ralentir le développement de la flore axillaire à l'origine des mauvaises odeurs, vont également avoir un impact sur la diversité bactérienne (16,60).

Un produit cosmétique présente des risques de contamination s'il est mal conservé (durée et/ou température) ou mal utilisé (mains souillées), d'où l'importance des conservateurs. Ils ont pour but d'empêcher le développement de microorganismes pathogènes (*C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*). Ils sont d'origine synthétique ou naturelle et ont une activité antioxydante (ex : BHT¹⁷, polyphénols, etc.) ou antimicrobienne (ex : parabens, acide sorbique, etc.). Il faudrait préférer l'utilisation de conservateurs d'origine naturelle dont l'activité bactéricide a moins de risque de déséquilibrer la flore cutanée commensale (61).

Encore peu étudiés, certains composants présents dans les cosmétiques pourraient avoir une influence directe ou indirecte sur la fonction de barrière cutanée, l'hydratation, la sécrétion de sébum ou le pH (62).

4.2.5 Les corticoïdes

La corticothérapie par voie orale (haute posologie, longue durée) va modifier la flore cutanée en favorisant le développement de la flore transitoire aux dépens de la flore résidente (63).

¹⁷ Butyl-hydroxytoluène

4.2.6 Les pansements

L'utilisation de pansements de grande taille de manière occlusive va être responsable d'une augmentation de l'humidité sur le site. C'est une caractéristique nécessaire lors de la cicatrisation de certaines plaies, la cicatrisation se faisant en milieu clos et humide. Néanmoins, si l'utilisation n'est pas adaptée, le pansement va créer une interface imperméable aux bactéries extérieures et augmenter l'absorption de l'eau dans le derme ce qui va avoir pour effet de modifier l'environnement et donc d'augmenter la prolifération de la flore bactérienne.

4.2.7 L'hospitalisation

Lors de l'hospitalisation, la flore bactérienne cutanée des patients est modifiée. Ils acquièrent une flore transitoire bien particulière qui est à l'origine d'infections nosocomiales. Il est indispensable que les locaux de soin soient correctement entretenus et le personnel médical vigilant aux mesures d'hygiène pour prévenir ces infections.

4.2.8 Les vêtements

Comme pour les pansements, l'utilisation de vêtements « imperméables » va avoir un effet occlusif sur la peau et donc augmenter la prolifération bactérienne. La dégradation microbienne de la sueur produite par les glandes apocrines va libérer des molécules responsables de mauvaises odeurs. Pour respecter au mieux l'équilibre de la flore, il faudrait privilégier des vêtements qui permettent à la peau de « s'aérer » comme le coton.

4.3 LE RÔLE DE CONSEIL DU PHARMACIEN D'OFFICINE EN DERMOCOSMETOLOGIE

Le pharmacien d'officine a un rôle de conseil envers un patient ou client qui désire acheter ou utiliser un produit cosmétique, que ce soit au quotidien ou dans un contexte de pathologie dermatologique.

4.3.1 Etablir un diagnostic

Pour conseiller au mieux un produit cosmétique, il faut connaître les besoins du client et ses attentes. Pour cela, le pharmacien peut établir un diagnostic de peau en observant et en questionnant le client. Selon les résultats, on pourra orienter le client vers un ou plusieurs produits dermocosmétiques ou, au besoin, vers un médecin (généraliste ou dermatologue) (1).

Lors de l'examen visuel, on observera le teint, qui peut être clair, lumineux, terne, mat, brillant, érythrosique, etc. On observera également le grain, qui peut être fin, épais, lisse, irrégulier, etc. On recherchera aussi les imperfections, rides ou ridules, points noirs, lésions acnéiques, cicatrices, couperose, rougeur, etc. Et enfin, il faudra évaluer l'âge du client de manière à détecter des périodes particulières de changement pour la peau, telles que la puberté ou la ménopause.

Complémentairement à l'examen visuel, il faudra procéder à un interrogatoire. Pour commencer, on demandera au client quelle sensation lui donne sa peau (ex : est-ce qu'elle tiraille ?). Ensuite il faut chercher à connaître les produits d'hygiène et de soin qui sont actuellement utilisés et à quelle fréquence. On se renseignera également sur le degré de sensibilité de la peau (ex : réagit-elle au soleil, au vent ou au froid ?) et les conditions de vie et de travail du client (ex : travaillez-vous à l'intérieur ou l'extérieur ? êtes-vous souvent exposés à la climatisation, à la chaleur ou aux UV ? êtes-vous stressé ? quelles sont vos habitudes alimentaires ? exercez-vous la pratique d'un sport ? fumez-vous ?). On demandera également s'il y a l'existence d'une pathologie ou la prise de médicaments. Enfin, on pourra demander au client ce qu'il attend de son produit de soin.

4.3.2 Un conseil adapté

Pour que le conseil soit parfaitement adapté, il convient de prendre en compte les résultats du diagnostic de peau et de cibler au mieux le type de peau (1,64,65).

4.3.2.1 *Les différents types de peau*

Selon certains critères, on peut définir plusieurs types de peau :

- La peau normale ou peau idéale : grain fin et serré sans pore apparent, souple et élastique. Elle est en réalité rarissime.
- La peau grasse : grain épais et irrégulier avec pores dilatés, aspect brillant et présence éventuelle d'imperfections (comédons, microkystes, cicatrices, etc.). Elle est caractéristique de pathologies dermatologiques telles que l'acné ou la dermatite séborrhéique.

- La peau sèche : grain serré, aspect clair et terne, fine et rêche, présence éventuelle d'imperfections (squames, rougeurs, etc.). C'est une peau sensible provoquant une sensation d'inconfort avec tiraillements et démangeaisons.
- La peau mixte : la zone T (front, nez, menton) est plutôt grasse alors que sur le reste du visage (joues, tempes) la peau est plutôt sèche. C'est une peau relativement fréquente.
- La peau déshydratée : teint terne et toucher rugueux, présence possible de squames, ridules et stries de déshydratation. C'est une peau grasse, sèche ou mixte qui manque d'eau de façon momentanée.
- La peau sensible : rêche et chaude, présence possible de squames, rougeurs ou couperose. C'est une peau grasse, sèche ou mixte favorisée par divers facteurs (environnement, hygiène de vie, soins locaux inadaptés, etc.) et qui entraîne des picotements ou sensations de brûlure.
- La peau masculine : considérée à part en cosmétique, elle diffère de celle de la femme par son épaisseur et sa sécrétion de sébum plus importante. Elle vieillit moins vite, mais ensuite les rides qui s'installent auront tendance à être plus profondes.
- La peau sénescence : avec l'âge (vers 50 ans), la peau devient plus sèche, rugueuse et elle s'amincit. Elle perd de son élasticité et on peut voir apparaître des rides.
- La peau bébé : elle a les caractéristiques de la peau idéale mais peut néanmoins présenter des problèmes de sensibilité ou de sécheresse.
- La peau adolescente : souvent grasse à tendance acnéique.

Chaque type de peau nécessitera des soins spécifiques et adaptés.

4.3.2.2 Le nettoyage

Les produits de nettoyage représentent la base d'une bonne prise en charge dermocosmétique. Il est primordial de nettoyer correctement sa peau avant de la protéger ou même de la traiter. Nettoyer sa peau permet d'éliminer les sécrétions endogènes, la prolifération de bactéries responsables d'odeurs, les poussières accumulées et les traces de produits cosmétiques (1,64,65).

On va retrouver les produits d'hygiène corporelle et les produits d'hygiène du visage et de démaquillage. Les produits d'hygiène corporelle s'utilisent lors d'une douche ou d'un bain à raison d'une fois par jour maximum (ou selon l'activité sportive) : savons, pains de toilette, gels nettoyants, gels d'hygiène intime, etc. Les produits d'hygiène du visage peuvent, eux, s'utiliser matin et/ou soir, ce sont essentiellement des démaquillants (lotions, laits, pains, etc.).

Il est primordial d'adapter le produit cosmétique au type de peau. Comme nous l'avons vu précédemment (cf. Les produits d'hygiène, p.57), l'utilisation de savon n'est pas recommandée à cause de son effet irritant. On préférera les pains de toilettes qui sont des nettoyants doux au pH proche de celui de la peau. Les gels nettoyants sont des préparations

liquides convenant aux peaux fragiles et sèches. Il existe également des gels d'hygiène intime qui sont des produits doux adaptés aux muqueuses.

L'importance de nettoyer le visage est d'éliminer les souillures et résidus de maquillage accumulés, les sécrétions et les bactéries. On choisira un produit enrichi en corps gras pour une peau sèche. A contrario, pour une peau grasse, il faudra plutôt une formulation légère, non comédogène et éventuellement matifiante. Les produits sans rinçage seront préférés pour les peaux très réactives ne supportant pas le contact de l'eau. Des produits spécifiques sont réservés aux yeux où la peau est plus fragile. Et enfin, il faudra adapter le nettoyant au type de maquillage, une lotion ou un gel aqueux pour le maquillage hydrosoluble, un produit huileux ou une émulsion eau dans huile pour un maquillage waterproof.

Il existe d'autres produits d'hygiène corporelle comme les déodorants qui ont pour but de diminuer les odeurs corporelles, et d'hygiène du visage comme les masques et gommages. Aussi, d'autres produits cosmétiques sont consacrés à l'hygiène non cutanée comme les shampoings ou dentifrices.

4.3.2.3 Le soin

Tout comme pour les nettoyants, il existe une multitude de produits de soin formulés pour répondre à des besoins bien spécifiques. Voici quelques applications, non exhaustives, aux différents types de peaux.

Pour une peau sèche, on recommandera d'appliquer le matin un soin protecteur hydratant plus ou moins riche. A l'inverse, pour une peau grasse, on choisira le matin un soin protecteur matifiant pour diminuer la brillance et le soir un soin spécifique traitant pour diminuer la sécrétion sébacée. Le maquillage devra également être matifiant et non comédogène voire correcteur si on veut atténuer certaines imperfections. Pour une peau sénescence, on pourra proposer l'application d'un soin anti-âge le soir.

Les produits de soin corporel se doivent aussi d'être adaptés au type de peau. L'application se faisant sur une surface plus étendue que le visage, nécessite une formulation plus fluide type lait, huile et crème. Il existe aussi des produits spécifiques pour les vergetures ou la cellulite.

Les soins spécifiques aux hommes sont essentiellement constitués par les produits de rasage : préparations avant-rasage, aides au rasage et produits après-rasage. Le rasage est un acte agressif pour la peau, il faut donc chercher à calmer les irritations et faciliter la cicatrisation des petites plaies. La cosmétologie masculine renferme également des soins anti-âge.

D'autres produits cosmétiques peuvent être considérés comme des produits de soin : les produits de maquillage, les produits pour les mains et pour les pieds, les produits solaires, etc.

4.3.3 La dermocosmétologie dans un cadre préventif et curatif

Nous avons déjà cité plusieurs pathologies dermatologiques comme l'acné, la dermatite atopique ou le psoriasis (cf. Les pathologies impliquées dans le déséquilibre de la flore cutanée, p.41). A l'aide de produits dermocosmétiques spécifiquement élaborés pour le traitement de ces dermatoses, le pharmacien tient un rôle de conseil essentiel. Les produits dermocosmétiques étant utilisés pour accompagner un éventuel traitement médicamenteux, qui de mieux placé que le pharmacien d'officine pour conseiller ses patients ?

Prenons pour exemple la prise en charge cosmétologique de l'acné. Les produits dermocosmétiques vont permettre d'améliorer la physiopathologie de l'acné (les lésions inflammatoires), de diminuer les effets indésirables des traitements médicamenteux (irritation et sécheresse) et enfin de prévenir l'apparition de nouvelles lésions acnéiques.

4.3.4 Les bonnes pratiques

Une fois que le diagnostic de peau a été réalisé et que le produit cosmétique adapté a été proposé, le rôle de conseil du pharmacien n'en est pas pour autant terminé. En effet, il sera nécessaire de rappeler quelques règles de base concernant la bonne manipulation et conservation des produits. On pourra également proposer au client un suivi en l'incitant à revenir pour nous faire part de son ressenti.

Quelques conseils concernant l'utilisation des produits cosmétiques :

- après l'utilisation de produits de nettoyage, rincer abondamment pour retirer le produit en excès et sécher pour éviter l'évaporation spontanée qui entrainerait un dessèchement de la peau ;
- se laver les mains avant l'application de soin sur le visage pour éviter la contamination des produits avec des germes présents sur les mains, préférer l'utilisation de spatules propres plutôt que de prélever avec les doigts ;
- mode application du soin : en fine couche, à l'aide de mouvements circulaires ;
- éviter les produits parfumés en cas d'intolérance au parfum ;
- compléter le démaquillage par la brumisation d'eau thermale en cas de sensibilité, etc.

Quelques conseils concernant la conservation des produits cosmétiques :

- il faut conserver les pains de toilette au sec car ils présentent un risque de gonflement ou de ramollissement en milieu humide, leur durée d'utilisation est donc plus courte (attention à l'humidité de la salle de bain) ;
- il faut respecter les durées de conservation indiquées sur les produits ;
- pour la plupart des produits la stabilité est supérieure à 30 mois, il sera alors indiqué la période d'utilisation après l'ouverture ou PAO (souvent 6 ou 12 mois) ;

- pour sécuriser la conservation on peut inscrire la date d'ouverture sur le produit ;
- dans le cas où la durabilité du produit serait inférieure à 30 mois, une date de péremption est indiquée sur l'étiquette ;
- pour les produits dits « stériles », sans conservateur, il faut prohiber l'ouverture du fond du tube à l'aide de ciseaux pour en récupérer « la fin », la crème se contaminerait aussitôt ;
- il faut respecter les conditions de conservation (au sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur, etc.) ;
- ne pas utiliser un produit dont la texture, l'odeur ou la couleur ne serait pas habituelle, etc.

De plus, quelques règles hygiéno-diététiques aident à freiner le vieillissement de la peau et à l'embellir :

- ne pas triturer les boutons au risque d'intensifier l'inflammation et d'engendrer des cicatrices ;
- ne pas exposer une peau sèche à la climatisation, au froid, au vent ou à la chaleur ;
- protéger sa peau contre le soleil ;
- boire 2 litres d'eau par jour et manger sainement ;
- dormir suffisamment, éviter les facteurs de stress ;
- ne pas fumer, etc.

Un flyer a été élaboré dans le but de regrouper les principaux conseils en termes de dermocosmétique ou « beauté de la peau » [Annexe]. Ce mémo pourrait être remis à l'officine aux clients à la recherche d'un conseil ou d'un produit cosmétique.

5 PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques qui inhibent spécifiquement les pathogènes de la peau ou qui restaurent la flore bactérienne cutanée « normale » est une perspective future prometteuse pour le traitement ou la prévention de maladies.

5.1 COMMENT RESTAURER LA FLORE DESEQUILIBREE ?

5.1.1 Les probiotiques

A présent qu'il est connu que les bactéries nous protègent contre les agents pathogènes, il est évident qu'elles peuvent donc fournir une nouvelle approche en terme de probiotiques pour aider à la prévention des pathologies cutanées (14).

Les probiotiques sont des ingrédients microbiens ingérés en quantité suffisante pour exercer des bénéfices sur la santé du consommateur. Le mécanisme d'action des probiotiques va être similaire à celui des bactéries commensales. Les deux souches les plus étudiées sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Les prébiotiques sont des éléments alimentaires qui ne sont pas digestibles par l'hôte mais qui vont servir de nutriments à la flore commensale. Par conséquent, en choisissant un prébiotique particulier, on va pouvoir stimuler la croissance d'une bactérie donnée. Les prébiotiques sont constitués d'oligosaccharides (66).

Les pré- et probiotiques sont surtout documentés dans le domaine de la flore digestive. Néanmoins, le principe pourrait être appliqué pour moduler la composition de n'importe quelle flore bactérienne y compris la flore cutanée. Des recherches laissent apparaître qu'ils pourraient avoir des bénéfices dans les troubles d'ordre allergique comme la dermatite atopique (66,67).

Des études ont été menées de manière à démontrer si la prise de probiotiques chez l'enfant et/ou chez la mère allaitante et/ou directement chez la femme enceinte pouvait réduire le risque de survenue de pathologies allergiques chez l'enfant. *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) est la souche la plus souvent étudiée. Les résultats tendent à dire que la supplémentation en probiotiques dans ces cas-là pourrait effectivement réduire le risque de dermatite atopique mais pas avec grande certitude. Il y a là un grand domaine de recherche pour le futur (68–70).

Pour une application à la flore cutanée, on pourrait très bien imaginer enrichir les produits cosmétiques en prébiotiques ou bactéries protectrices plutôt qu'en conservateurs ou agents antibactériens qui affectent la flore commensale. Prenons l'exemple de l'acné, pathologie dans laquelle il y a un déséquilibre entre *P. acnes* et *S. epidermidis*. Dans ce cas la stratégie à

l'aide de prébiotiques (en application locale dans un produit cosmétique) serait de rétablir la balance en inhibant la croissance de *P. acnes* tout en préservant celle de *S. epidermidis* (Figure 27) (66).

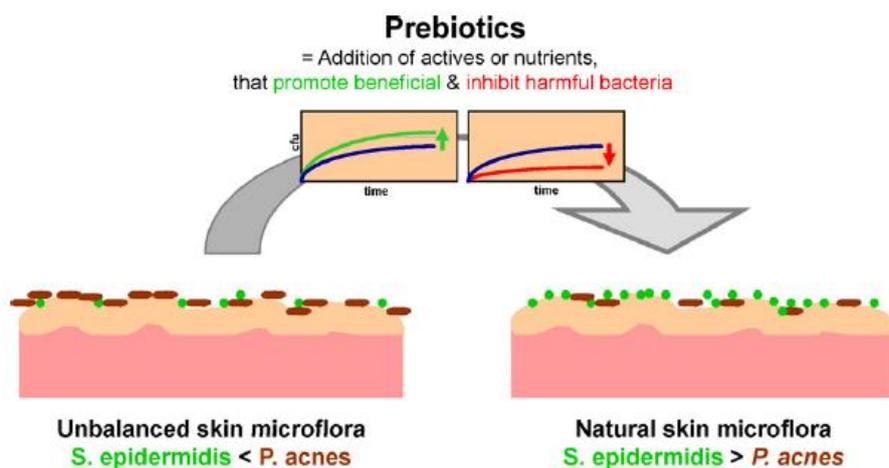


Figure 27. L'application locale de prébiotiques participe à rééquilibrer la flore bactérienne au niveau cutané (66)

La supplémentation en probiotiques et/ou prébiotiques pourrait permettre de restaurer la flore normale et serait donc un outil de prévention et de traitement des maladies causées par des déséquilibres microbiens tels que la dermatite atopique, l'acné, les plaies ou encore dans un cadre de photoprotection (70).

5.1.2 Greffe de flore bactérienne

Nous venons de voir que nous pouvons utiliser des prébiotiques et/ou probiotiques pour manipuler le microbiote cutané. Un autre outil pourrait voir le jour dans le même but : la transplantation de flore microbienne.

La greffe de flore bactérienne est déjà connue dans le domaine de la gastro-entérologie. Dans des cas de diarrhées persistantes associées à la présence de *Clostridium difficile* et ne répondant pas à l'antibiothérapie par vancomycine, on utilise la greffe de matière fécale donc de flore bactérienne intestinale à partir d'un donneur sain. Comme le montre la Figure 28 cela va avoir pour effet de rétablir l'équilibre de la flore intestinale du patient (16,71).

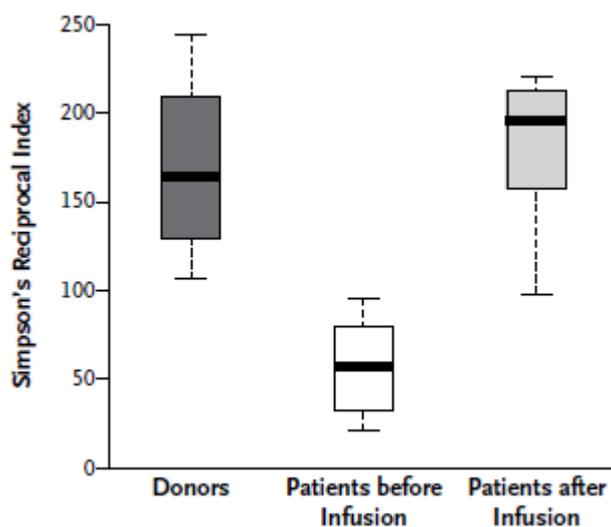


Figure 28. Diversité de la flore bactérienne des patients avant et après la transplantation de fèces comparé à la diversité chez les donneurs sains (71)

Cette méthode est à étendre à la flore cutanée. Des recherches ont été menées sur la transplantation de bactéries de la flore axillaire depuis des sujets ne présentant pas de mauvaises odeurs vers les aisselles de sujets souffrant de bromhidrose (odeur désagréable lors de transpiration excessive) qui présentent une majorité de *Corynebacterium* spp.

Il a été démontré que l'espèce *Corynebacterium* serait responsable de mauvaises odeurs alors que *Staphylococcus* spp. n'en engendrerait peu ou pas. Plusieurs analyses vont mettre en évidence la diminution de l'abondance de *Corynebacterium* spp. ainsi que l'augmentation de *Staphylococcus* spp. dans la région axillaire de ces individus.

Cette étude montre donc que la transplantation de flore bactérienne axillaire est efficace pour lutter contre la bromhidrose. Par conséquent, la transplantation de flore cutanée pourrait également être appliquée aux pathologies cutanées dont l'origine est un déséquilibre bactérien. Le but serait de remplacer une espèce bactérienne « délétère » par une autre « protectrice » et ainsi rééquilibrer la balance microbienne (72).

5.2 NOUVELLE GENERATION D'ANTIBIOTIQUES

5.2.1 Utilisation de peptides antimicrobiens comme ingrédients cosmétiques pour prévenir de pathogènes dermatologiques

Les peptides antimicrobiens (AMPs) sont des composants du système immunitaire inné. Ils inhibent les microorganismes par contact, en agissant sur leur croissance ou en agissant comme immuno-modulateurs. Leurs différents spectres d'activité contre les pathogènes antimicrobiens en font des candidats intéressants pour le développement d'une nouvelle génération d'antibiotiques (73).

Comme ce sont des peptides, ils ont un fort potentiel immunogène qui les rend inutilisables par injection et également par voie orale à cause de leur sensibilité aux peptidases digestives. Par conséquent, ils ne peuvent pas remplacer les antibiotiques traditionnels. Néanmoins ils seraient idéals pour une formulation topique sous forme de lotion, crème, pommade, shampoing ou même pansement.

Ces AMPs ont une grande valeur pour l'industrie cosmétique. Leur utilisation comme ingrédients dans les produits de soins corporels permettrait une application prophylactique d'activité antimicrobienne. On a découvert des centaines d'AMPs agissant contre différentes classes de pathogènes : bactéries, virus et champignons. La peau produit naturellement des AMPs et l'addition d'AMPs supplémentaires pourrait être développée comme une stratégie prophylactique dans l'industrie cosmétique pour prévenir des pathogènes dermatologiques et maintenir la santé de notre peau.

La synthèse d'AMPs comme ingrédients cosmétiques nécessite une production à grande échelle, par conséquent, pour qu'elle soit la moins complexe et la moins coûteuse possible, les AMPs devront être courts (moins de 20 acides aminés) et sans liaison disulfure. De plus, les AMPs courts seraient moins immunogènes (risque diminué de réaction allergique) et plus faciles à modifier. En modifiant les dérivés d'AMPs on cherche à augmenter leur stabilité, diminuer leur toxicité (notamment le risque d'hémolyse) ou leur conférer une spécificité microbienne. Les AMPs courts présentent donc des effets indésirables moindres.

Quand on synthétise un AMP court à partir d'un AMP naturel, on cherche à garder le plus petit fragment possible qui permette de conserver voire d'augmenter l'activité antimicrobienne. Par exemple, UBI est composé de 8 résidus n°31-38 de 59 résidus d'ubiquidine et contient une activité contre SARM (74).

Il faut donc trouver la meilleure formule pour avoir une activité antimicrobienne optimale et des effets hémolytiques moindres.

Enfin, il faut savoir que plusieurs AMPs peuvent interagir entre eux pour maximiser leur potentiel antimicrobien. Il peut également y avoir un phénomène de synergie avec certains antibiotiques. On pourra alors combiner plusieurs AMPs dans une thérapeutique.

5.2.2 La phagothérapie

La phagothérapie consiste en l'utilisation de bactériophages qui sont des virus infectant spécifiquement et naturellement les bactéries. Il existe un nombre et une diversité élevés de bactériophages présents dans la nature, ce qui en fait un énorme potentiel d'agents antibactériens thérapeutiques. Cette alternative aux antibiotiques est extrêmement prometteuse à une époque où la résistance bactérienne aux antibiotiques ne cesse de progresser (16,75,76).

L'utilisation de bactériophages était connue dès 1919 en Europe, en Russie et aux Etats-Unis mais cette pratique fut abandonnée dès la découverte de la pénicilline. Seuls les pays de

l'Europe de l'Est continuèrent à la développer et ils l'utilisent de nos jours de manière courante.

Les phages se répliquent au sein de la bactérie selon un cycle lytique à l'issue duquel ils tuent la bactérie (Figure 29). Les bactériophages ont un spectre bien plus étroit que ceux des antibiotiques, souvent limité à une espèce bactérienne voire à quelques souches d'une espèce. Pour traiter les infections à germes multiples il sera possible d'associer plusieurs phages dans un mélange appelé « cocktail ».

Certains bactériophages vont également posséder des enzymes capables de détruire les polysaccharides responsables de biofilms. Enfin, à certaines doses, il apparaît que la phagothérapie aurait une action synergique avec certains antibiotiques.

La phagothérapie peut être utilisée sous plusieurs formes, le plus souvent liquide, et par toute les voies d'administration, notamment cutanée.

La phagothérapie a donc pour intérêt d'être une bonne alternative face à l'augmentation de l'antibiorésistance des bactéries. De plus, elle ne perturbe pas les flores commensales.

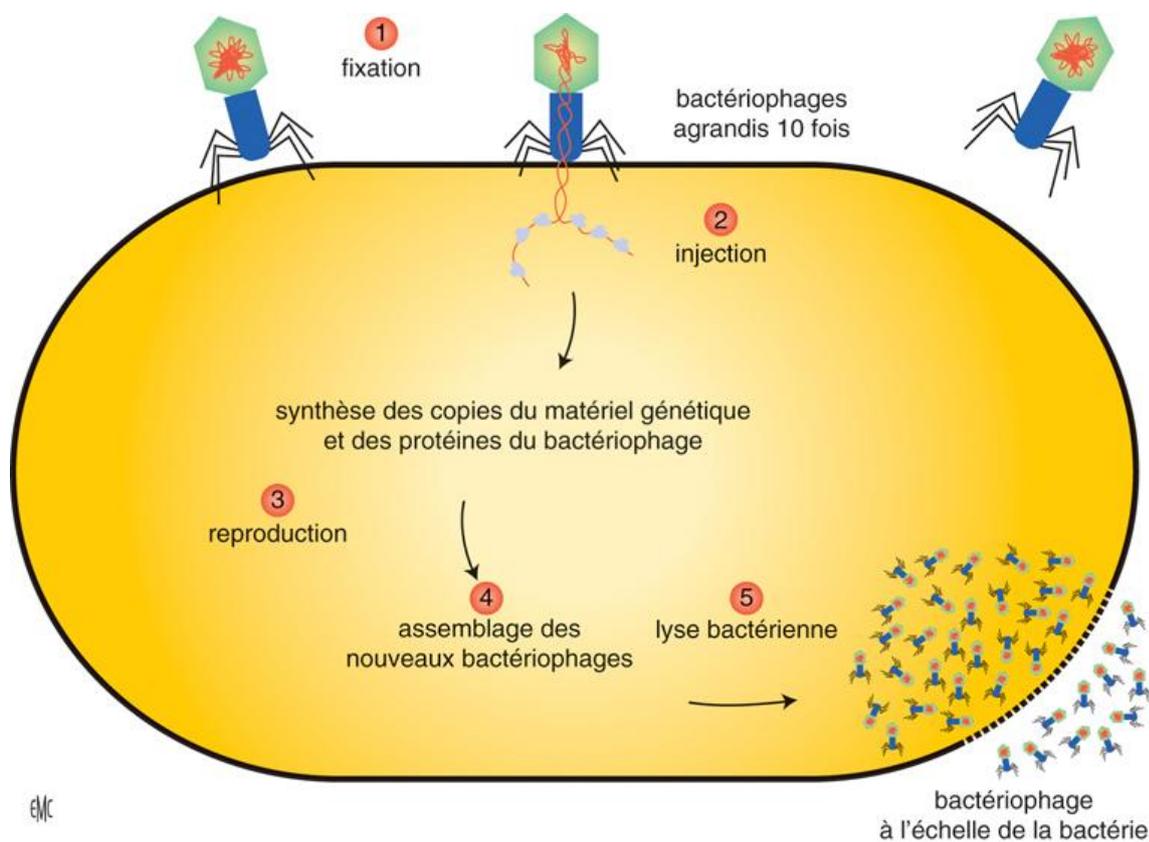


Figure 29. Cycle lytique (76,77)

Ce cycle se développe en 15 à 90 minutes. A partir d'un phage, plusieurs dizaines de nouveaux phages sont produits capables d'infecter les bactéries voisines de même type.

5.3 AUTRES STRATEGIES THERAPEUTIQUES CURATIVES

5.3.1 Restaurer l'intégrité de la barrière cutanée

Une étude ayant pour but de restaurer l'intégrité de la barrière cutanée via l'application d'émollients a été menée sur des enfants atteints de dermatite atopique modérée (78). Les enfants âgés de 1 à 4 ans présentent une dermatite atopique avec une xérose modérée.

Le produit testé¹⁸ une émulsion huile dans eau qui sera appliqué bi-quotidiennement après le bain pendant 28 jours en complément d'un produit de lavage¹⁹ à utiliser quotidiennement pendant le bain. Le groupe de contrôle n'utilisera que le produit de lavage pour le bain.

La fonction de barrière épidermique est caractérisée par la PIE et l'expression de gènes spécifiques de la barrière (loricrine, filaggrine, cornéodesmosine et involucrine). On va évaluer l'effet de l'émollient sur les paramètres cliniques de la dermatite atopique (prurit et sécheresse) et sur la biodiversité de la flore cutanée ainsi que la balance *S. aureus* – *S. epidermidis*.

Les résultats démontrent une diminution de la PIE et une diminution de l'expression de l'involucrine (protéines habituellement surexprimée dans les lésions cutanées). Il n'y a pas d'effet sur les autres protéines. On note également une diminution du prurit et de la xérose. La quantité de *S. epidermidis* est inchangée et la quantité de *S. aureus* n'augmente pas contrairement au groupe contrôle (on a vu au §La dermatite atopique, p.44 que *S. aureus* est impliqué dans la sévérité de la dermatite atopique), la balance est donc maintenue.

Cet émollient protégerait donc la peau sans affecter la biodiversité cutanée.

5.3.2 Développement de vaccins

Un vaccin est capable de stimuler le système immunitaire pour diminuer ou empêcher la croissance d'une ou plusieurs espèces du microbiote humain. Cela va engendrer une modification du nombre et de la composition de la flore bactérienne. Des études sont actuellement en cours, et on pourrait imaginer dans le futur, un vaccin contre les pathogènes cutanés *P. acnes* et *S. aureus*, qui serait capable d'éliminer ces souches pathogènes et donc de lutter contre des pathologies cutanées telles que l'acné (16,79,80).

¹⁸ Xeracalm A.D baume relipidant (Avène®)

¹⁹ Trixéra+ selectiose gel nettoyant émollient (Avène®)

CONCLUSION

La peau est la première interface entre l'environnement et l'organisme, elle a donc un rôle de barrière protectrice primordial envers les agressions extérieures. Elle abrite environ 10^6 bactéries par cm^2 .

Les avancées récentes en termes de séquençage ont permis d'améliorer l'identification du microbiote cutané. La peau est le siège de la croissance de la flore bactérienne commensale protectrice mais également de l'invasion par des espèces pathogènes.

L'équilibre pour maintenir la santé de la peau est fragile et une rupture de cet équilibre entraîne un changement dans la composition de la flore cutanée et une altération de la réponse immunitaire, ce qui peut conduire à des pathologies cutanées telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le pied diabétique ou encore l'acné. Il est donc primordial de tout faire pour maintenir cet équilibre.

L'utilisation abusive ou inappropriée d'antiseptiques, de produits d'hygiène, de cosmétiques, de médicaments, etc. affaiblit notre flore cutanée protectrice et met en danger l'équilibre entre les bactéries et notre système immunitaire. Il convient donc de revoir la manière dont nous utilisons tous ces produits.

Notre flore bactérienne commensale est donc un atout qu'il convient de protéger et de replacer au centre de notre santé cutanée.

A l'heure actuelle, de nombreuses perspectives thérapeutiques s'offrent à nous. Si le microbiote intestinal est déjà largement documenté, la flore cutanée représente un domaine de recherche extrêmement intéressant. La compréhension de la flore bactérienne cutanée est la clé pour comprendre les pathologies de la peau et développer de nouvelles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dubois J, Demelin M. La peau: de la santé à la beauté : notions de dermatologie et de dermocosmétologie. Toulouse: Privat; 2007.
2. Dedet J-P. La microbiologie, de ses origines aux maladies émergentes. Paris: Dunod; 2007.
3. Scharschmidt TC, Fischbach MA. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov Today Dis Mech.* déc 2013;10(3-4):e83-9.
4. SanMiguel A, Grice EA. Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol Life Sci.* avr 2015;72(8):1499-515.
5. Sanford JA, Gallo RL. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Semin Immunol.* nov 2013;25(5):370-7.
6. Futura. Peau [Internet]. Disponible sur: <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-peau-7189/>
7. Gallien A. Coupe de peau (épiderme) [Internet]. Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon. 2006. Disponible sur: http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/gif/peau_epiderm.gif
8. Kong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* juin 2011;17(6):320-8.
9. Locey KJ, Lennon JT. Scaling laws predict global microbial diversity. *Proc Natl Acad Sci.* 24 mai 2016;113(21):5970-5.
10. Schéma d'une bactérie | ScienceJunior.fr [Internet]. Disponible sur: <http://sciencejunior.fr/biologie/les-bacteries/attachment/schema-bacterie>
11. Gram staining - Procedure, mechanism, explanation ~ Medicine Hack [Internet]. Disponible sur: <http://www.medicinehack.com/2012/02/gram-staining-procedure-mechanism.html>
12. Civel C. La coloration de Gram - Microbiologie [Internet]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/457972/>
13. Pons-Guiraud A. La Lettre du Collège de Dermocosmétologie 16 – Microbiote cutané et santé de la peau. | Collège de Dermocosmétologie d'Unilever [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.dermocosmetologie.fr/la-lettre-du-college-de-dermocosmetologie-16-%e2%80%93-microbiote-cutane-et-sante-de-la-peau/>
14. Tomic-Canic M, Perez-Perez GI, Blumenberg M. Cutaneous microbiome studies in the times of affordable sequencing. *J Dermatol Sci.* août 2014;75(2):82-7.
15. Jo J-H, Kennedy EA, Kong HH. Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research. *J Invest Dermatol.* mars 2016;136(3):e23-7.
16. Cundell AM. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb Ecol.* 31 mai 2016;

17. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: Current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol.* juill 2013;69(1):143-155.e3.
18. Lecointre G, Le Guyader H. Classification phylogénétique du vivant. 3. éd., revue et augm. Paris: Belin; 2006. 559 p.
19. Travkine M. L'intérêt des produits hydro-alcooliques en milieu hospitalier, collectivité et milieu individuel et familial. [Lorraine]: Faculté de pharmacie; 2012.
20. La flore microbienne normale de l'organisme. Cours de bactériologie présenté à: Université Pierre et Marie Curie; 2003 mars 24.
21. Chaudier-Delage V, Auroy M, Fabry J. Objectif mains: guide technique pour l'hygiène et la protection des mains. CCLIN Sud-Est, éditeur. S. l., France; 1999. 162 p.
22. Fournier P-E. La Flore Cutanée. Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes. Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée-Infection; 2014.
23. Nakatsuji T, Chiang H-I, Jiang SB, Nagarajan H, Zengler K, Gallo RL. The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.* 5 févr 2013;4:1431.
24. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* avr 2011;9(4):244-53.
25. Intra-science. Y a-t-il des bactéries sur notre peau ? [Internet]. Intra-science. Disponible sur: <http://intra-science.anaisequey.com/biologie/categories-bio/47-microbiologie/218-bacteries-peau>
26. Edmonds-Wilson SL, Nurinova NI, Zapka CA, Fierer N, Wilson M. Review of human hand microbiome research. *J Dermatol Sci.* oct 2015;80(1):3-12.
27. Blaak J, Kaup O, Hoppe W, Baron-Ruppert G, Langheim H, Staib P, et al. A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin. *Skin Pharmacol Physiol.* 1 août 2015;28(5):269-79.
28. Ehlers C, Ivens UI, Møller ML, Senderovitz T, Serup J. Females have lower skin surface pH than men. A study on the surface of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH. *Skin Res Technol Off J Int Soc Bioeng Skin ISBS Int Soc Digit Imaging Skin ISDIS Int Soc Skin Imaging ISSI.* mai 2001;7(2):90-4.
29. Song SJ, Lauber C, Costello EK, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife.* 16 avr 2013;2.
30. Gabard B, Barel AO. Dynamique de l'hydratation cutanée. 18 nov 2008;
31. Bojar RA, Holland KT. Review: the human cutaneous microflora and factors controlling colonisation. *World J Microbiol Biotechnol.* 2002;18(9):889-903.
32. Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol.* 27 mai 2016;16(6):353-66.
33. Mokni M, Abdelhak S. Flore cutanée, microbiote et microbiome. Elsevier Masson. 2014;Dermatologie infectieuse:4.

34. Holmes CJ, Plichta JK, Gamelli RL, Radek KA. Dynamic Role of Host Stress Responses in Modulating the Cutaneous Microbiome: Implications for Wound Healing and Infection. *Adv Wound Care*. janv 2015;4(1):24-37.
35. Curtis BJ, Plichta JK, Blatt H, Droho S, Griffin TM, Radek KA. Nicotinic acetylcholine receptor stimulation impairs epidermal permeability barrier function and recovery and modulates cornified envelope proteins. *Life Sci*. nov 2012;91(21-22):1070-6.
36. Taha M, Kalab M, Yi Q-L, Landry C, Greco-Stewart V, Brassinga AK, et al. Biofilm-forming skin microflora bacteria are resistant to the bactericidal action of disinfectants used during blood donation: Biofilm Resistance to Donor Skin Disinfectants. *Transfusion (Paris)*. nov 2014;54(11):2974-82.
37. Roux A, Ghigo J-M. Les biofilms bactériens. *Bull Académie Vét Fr*. 16 mars 2006;159(3):261.
38. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. *Rev Can Rech Vét*. avr 2014;78(2):110-6.
39. Filloux A, Vallet I. Biofilm : mise en place et organisation d'une communauté bactérienne. *médecine/sciences*. janv 2003;19(1):77-83.
40. Monroe D. Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms. *PLoS Biol*. 13 nov 2007;5(11):e307.
41. Olson ME, Ceri H, Morck DW, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *Can J Vet Res*. avr 2002;66(2):86-92.
42. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science*. 21 nov 2014;346(6212):954-9.
43. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, et al. Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-6.
44. Doutre M-S. Le système immunitaire cutané. *Ann Dermatol Vénérologie*. oct 2009;136:S257-62.
45. Templier C. Psoriasis. Cours de dermatologie présenté à: Faculté de pharmacie de Lille; 2013 nov 8.
46. Williams MR, Gallo RL. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. nov 2015;15(11).
47. Lavigne J-P, Richard J-L, Sotto A. Nouvelles avancées dans les infections des plaies du pied chez le patient diabétique. *Rev Francoph Lab*. juill 2011;2011(434):57-64.
48. Singh N. Preventing Foot Ulcers in Patients With Diabetes. *JAMA*. 12 janv 2005;293(2):217.
49. Diabète et podologie : les mesures préventives à mettre en pratique [Internet]. *Mon Partenaire Santé*. Disponible sur: <https://www.mon-partenaire-sante.com/thematiques/diabete-de-type-2/articles/diabete-et-podologie-les-mesures-preventives-a-mettre-en-pratique>

50. Ha Van G, Hartemann-Heurtier A, Gautier F, Haddad J, Bensimon Y, Ponseau W, et al. Pied diabétique. *EMC - Endocrinol - Nutr.* janv 2011;8(4):1-14.
51. Redel H, Gao Z, Li H, Alekseyenko AV, Zhou Y, Perez-Perez GI, et al. Quantitation and Composition of Cutaneous Microbiota in Diabetic and Nondiabetic Men. *J Infect Dis.* 1 avr 2013;207(7):1105-14.
52. Gardner SE, Hillis SL, Heilmann K, Segre JA, Grice EA. The Neuropathic Diabetic Foot Ulcer Microbiome Is Associated With Clinical Factors. *Diabetes.* 1 mars 2013;62(3):923-30.
53. Smith K, Collier A, Townsend EM, O'Donnell LE, Bal AM, Butcher J, et al. One step closer to understanding the role of bacteria in diabetic foot ulcers: characterising the microbiome of ulcers. *BMC Microbiol.* déc 2016;16(1).
54. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Rev Francoph Lab.* févr 2015;2015(469):51-8.
55. Muszer M, Noszczyńska M, Kasperkiewicz K, Skurnik M. Human Microbiome: When a Friend Becomes an Enemy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* août 2015;63(4):287-98.
56. Acné - causes, hygiène, alimentation, traitements [Internet]. Disponible sur: <http://www.sante-jc.com/2015/11/acne-causes-hygiene-alimentation.html>
57. Dréno B, Bieber T, Seité S. The Skin Microbiome in Patients with Acne Vulgaris. *European Medical Journal.* 24 nov 2015;
58. Kumar B, Pathak R, Mary PB, Jha D, Sardana K, Gautam HK. New insights into acne pathogenesis: Exploring the role of acne-associated microbial populations. *Dermatol Sin.* juin 2016;34(2):67-73.
59. Christensen GJM, Scholz CFP, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, et al. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genomics.* déc 2016;17(1).
60. Martini M-C. Déodorants et antitranspirants. 16 janv 2010;
61. Kerdudo A, Burger P, Merck F, Dingas A, Rolland Y, Michel T, et al. Development of a natural ingredient – Natural preservative: A case study. *Comptes Rendus Chim.* juill 2016;
62. Holland KT, Bojar RA. Cosmetics: what is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(7):445-9.
63. Lascaux A-S, Revuz J. Écosystème bactérien cutané. Prélèvements bactériologiques en dermatologie.
64. Charles C. Création d'un site internet de conseils en dermocosmétologie du visage, chez l'adulte, destiné aux pharmaciens d'officine. *Faculté de pharmacie de Grenoble;* 2012.
65. Charles C. Cosmeticofficine | Un site dédié aux conseils en dermocosmétologie en pharmacie [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/>

66. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci.* avr 2009;54(1):1-5.
67. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm.* sept 2013;52(528):22-6.
68. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2015;136(4):952-61.
69. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park Y-H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol.* 12 avr 2016;7.
70. Baquerizo Nole KL, Yim E, Keri JE. Probiotics and prebiotics in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* oct 2014;71(4):814-21.
71. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 31 janv 2013;368(5):407-15.
72. Henderson B, Nibali L, éditeurs. *The human microbiota and chronic disease: dysbioses as a cause of human pathology.* Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2016.
73. Rahnamaeian M, Vilcinskis A. Short antimicrobial peptides as cosmetic ingredients to deter dermatological pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol.* nov 2015;99(21):8847-55.
74. Brouwer CPJM, Bogaards SJP, Wulferink M, Velders MP, Welling MM. Synthetic peptides derived from human antimicrobial peptide ubiquicidin accumulate at sites of infections and eradicate (multi-drug resistant) *Staphylococcus aureus* in mice. *Peptides.* nov 2006;27(11):2585-91.
75. Prevel R, Dufour N. Potentialités des bactériophages pour l'infectiologie moderne. *Rev Médecine Interne.* juin 2016;
76. Dublanchet A. Phagothérapie : des bactériophages pour traiter les infections bactériennes. *EMC - Mal Infect.* 2016;Article 8-005-B-10:1-6.
77. Debarbieux L. Interactions Bactériophages Bactéries chez l'Animal [Internet]. Institut Pasteur - Pour la recherche, pour la santé, pour demain. Disponible sur: <https://research.pasteur.fr/fr/team/group-laurent-debarbieux/>
78. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol.* mars 2016;33(2):165-71.
79. Creech CB, Al-Zubeidi DN, Fritz SA. Prevention of Recurrent Staphylococcal Skin Infections. *Infect Dis Clin North Am.* sept 2015;29(3):429-64.
80. Sanofi Pasteur acquiert l'exclusivité mondiale des droits pour un vaccin et un traitement contre l'acné [Internet]. Disponible sur: <http://www.sanofipasteur.com/fr/articles/sanofi-pasteur-acquiert-l-exclusivite-mondiale-des-droits-pour-un-vaccin-et-un-traitement-contre-l-acne.aspx>

ANNEXE : FLYER CONSEILS DERMOCOSMETIQUES A L'OFFICINE

Je prends soin de ma peau



Notre peau est protégée par de nombreuses bactéries : c'est notre flore normale, il faut la préserver !

utiliser des produits sans savon, sans antiseptique et ayant un pH proche de celui de la peau

après nettoyage :
rincer + sécher

compléter le démaquillage en brumisant de l'eau thermale

se laver les mains avant d'appliquer son soin

appliquer sa crème en fine couche et par mouvements circulaires

respecter la durée de conservation (ex : 12 mois après ouverture)

conserver au sec, à l'abri de la lumière et de la chaleur

problème d'odeur ?
de couleur ?
de texture ?
jeter le produit

utiliser une protection solaire

boire 2L d'eau par jour

ne pas fumer

ne pas toucher aux boutons

dormir 8h par nuit



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : AMARTIN Emeline INE : 0901071759A

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 | 5 | 16 | 20 | 16 à 18 h 15 .. Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : NEUF

Prénom : CHRISTEL

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 12/9/2016
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : SIEPMANN

Prénom : FLORENCE

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13/9/16
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom : AMARTIN

Prénom : Emeline

Titre de la thèse : LA FLORE CUTANEE NORMALE

Mots-clés : flore cutanée, peau, bactéries, commensal, dermatite atopique, acné, cosmétiques, perspectives thérapeutiques

Résumé : La peau est l'organe le plus important de l'organisme, tant en poids qu'en surface. Elle abrite environ 10^6 bactéries par cm^2 . Les avancées récentes en termes de séquençage ont permis d'améliorer l'identification du microbiote cutané. La peau est le siège de la croissance de la flore bactérienne commensale protectrice mais également de l'invasion par des espèces pathogènes. L'équilibre pour maintenir la santé de la peau est fragile et une rupture de cet équilibre entrainerait un changement dans la composition de la flore cutanée et une altération de la réponse immunitaire, ce qui conduirait à des pathologies cutanées telles que la dermatite atopique ou l'acné. Il est donc primordial de tout faire pour maintenir cet équilibre et cela passe, entre autres, par la bonne utilisation des produits cosmétiques et antiseptiques. A l'heure actuelle où de nombreuses perspectives thérapeutiques s'offrent à nous, la compréhension de la flore bactérienne cutanée normale est la clé pour le développement de nouveaux traitements.

Membres du jury :

Président : **Mme Florence SIEPMANN**

Professeur en pharmacotechnie industrielle, Université de Lille 2

Assesseur : **Mme Christel NEUT**

Maitre de conférences en bactériologie, Université de Lille 2

Membre extérieur : **Mme Anne VERMELLE**

Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Roubaix