THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 décembre 2019 Par Mme LEMAITRE Clotilde

Le rôle du microbiote dans la dermatite atopique de l'enfant

Membres du jury:

Président : Monsieur le Professeur Benoît FOLIGNE

Professeur en Bactériologie Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel HERMANN

Maître de conférence des Universités

Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame Julie DEMARET

Assistant Hospitalier Universitaire en Immunologie

Docteur en Pharmacie

Membre extérieur : Madame Christine MILLOT

Docteur en Pharmacie





Faculté de Pharmacie 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.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

2 03.20.96.40.40 - ☐: 03.20.96.43.64

http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président : Jean-Christophe CAMART

Premier Vice-président : Damien CUNY
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE

Assesseur à la Vie de la Faculté et aux

Relations avec le Monde Professionnel: Thomas MORGENROTH

Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU
Responsable des Services : Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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

Mme ALIOUAT Cécile Marie Parasitologie M. ANTHERIEU Sébastien Toxicologie Mme BANTUBUNGI Kadiombo Biochimie Mme BARTHELEMY Christine Pharmacie Galénique Mme BEHRA Josette Bactériologie M BERTHET Jérôme Physique M. BERTHET Jérôme Physique M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BCOULU Christophe Physique M. BCOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BCARNOY Christophe Immunologie M. BCARNO Sandrine Biologie cellulaire Mme CARON Sandrine	Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M. ANTHERIEU Sébastien Toxicologie Mme AUMERCIER Pierrette Biochimie Mme BANTUBUNGI Kadiombo Biologie cellulaire Mme BARTHELEMY Christine Pharmacie Galénique Mme BERTA Josette Bactériologie M. BERTHET Jérôme Physique M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BCHU Christophe Physique M. BOCHU Christophe Physique M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BORDAGE Bionachime Molécules M. BORDAGE Bionachime Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie				The state of the s
Mme AUMERCIER Pierrette Biochimie Mme BANTUBUNGI Kadiombo Biologie cellulaire Mme BARTHELEMY Christine Pharmacie Galénique Mme BEHRA Josette Bactériologie M BERABI Karim Pharmacologie M BERTHET Jérôme Physique M. BERTHIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BCOHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. CARNOY Christophe Immunologie M. CARNOY Christophe Immunologie	M.	ANTHERIEU	Sébastien	
Mme BANTUBUNGI Kadiombo Biologie cellulaire Mme BARTHELEMY Christine Pharmacie Galénique Mme BEHRA Josette Bactériologie M BELARBI Karim Pharmacologie M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacotechnie industrielle M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRAND Olivier Biochimie M. CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHEVALIER Dany Toxicologie Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme	Mme	AUMERCIER		
Mme BARTHELEMY Christine Pharmacie Galénique Mme BEHRA Josette Bactériologie M BELARBI Karim Pharmacologie M. BERTIET Jérôme Physique M. BERTIET Benjamin Immunologie M. BERTIET Benjamin Immunologie M. BCNCHUM Christophe Physique M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine <t< td=""><td>Mme</td><td></td><td>Kadiombo</td><td>Biologie cellulaire</td></t<>	Mme		Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme BEHARA 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. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules MCHEVALIER Dany Toxicologie Mme CHEVALIER Dany Toxicologie Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Bi	Mme	BARTHELEMY	Christine	
M BELARBI Karim Pharmacologie M. BERTIN Jérôme Physique M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacotechnie industrielle M. BORDAGE Simon Pharmacotechnie industrielle M. BORDAGE Simon Pharmacotechnie industrielle M. BORDAGE Simon Physique M. BORDAGE Simon Physique M. BORAND Olivier Biochimie M. BARND Olivier Biochimie M. CARNOY Christone Biochimie Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHEVALIER Dany Toxicologie Mme DEMARQUILLY Catherine <t< td=""><td>Mme</td><td>BEHRA</td><td>Josette</td><td></td></t<>	Mme	BEHRA	Josette	
M. BERTIRT Jérôme Physique M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMARQUILY Catherine Parasitologie Mme DEMARQUILY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILY	М	BELARBI	Karim	
M. BERTIN Benjamin Immunologie M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme	M.	BERTHET	Jérôme	
M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie industrielle M. BOCHU Christophe Physique M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Biomathématiques Mme DANEL Cécile Christine Parasitologie Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DUMONT Julie Bionathématiques <t< td=""><td>M.</td><td>BERTIN</td><td>Benjamin</td><td></td></t<>	M.	BERTIN	Benjamin	
M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie	M.	BLANCHEMAIN		
M. BORDAGE Simon Pharmacognosie M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DUMONT Julie Biomathématiques Mme DUTOUT-AG	M.	BOCHU	Christophe	Physique
M. BOSC Damien Lab. de Médicaments et Molécules M. BRIAND Olivier Biochimie M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M. CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Onco et Neurochimie Mme DUFOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie </td <td>M.</td> <td>BORDAGE</td> <td>Simon</td> <td></td>	M.	BORDAGE	Simon	
M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUMONT Julie Bionathématiques Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FUPO Marion Lab de Médicaments et Molécules Mme	M.	BOSC	Damien	
M. CARNOY Christophe Immunologie Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUMONT Julie Bionathématiques Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FUPO Marion Lab de Médicaments et Molécules Mme	M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme CARON Sandrine Biologie cellulaire Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme FARCE Amaury ICPAL Mme FURONO Catheri		CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme CHABÉ Magali Parasitologie Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FUPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FUPOLON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Chiristophe ICPAL Mme	Mme	CARON		
Mme CHARTON Julie Lab. de Médicaments et Molécules M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FUIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FUIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FUIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FUIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules </td <td>Mme</td> <td></td> <td>Magali</td> <td></td>	Mme		Magali	
M CHEVALIER Dany Toxicologie M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques M. DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie Mme EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GRAVE				
M. COCHELARD Dominique Biomathématiques Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FARCE Amaury ICPAL Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara				
Mme DANEL Cécile Chimie Analytique Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FUPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GROSS Barbara Biochimie Mme GROSS				
Mme DEMANCHE Christine Parasitologie Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique Mme GERVOIS Philippe Biochimie Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme HAMOUDI Chérifa M				
Mme DEMARQUILLY Catherine Biomathématiques M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMOUBI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie Mme HERMANN				
M. DHIFLI Wajdi Biomathématiques Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie Mme HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HAMOUDI Chérifa Mounira				
Mme DUMONT Julie Biologie cellulaire Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HAMOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie M. KARROUT Audrey Physiologie M. KARROUT Y				
Mme DUTOUT-AGOURIDAS Laurence Onco et Neurochimie M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HAMOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie Mme HELLEBOID Audrey Physiologie M. KAMBIA Kpakpaga Pharmacologie M. KARROUT Yo				
M. EL BAKALI Jamal Onco et Neurochimie M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HAMOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie Mme HELLEBOID Audrey Physiologie M. KAMBIA Kpakpaga Pharmacologie M. KAMBIA Kpakpaga Pharmacologie M. KARROUT Youness Pharmacotechnie Industrielle Mme LALLOYER Fanny				
M. FARCE Amaury ICPAL Mme FLIPO Marion Lab. de Médicaments et Molécules Mme FOULON Catherine Chimie Analytique M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HANOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie Mme HELLEBOID Audrey Physiologie M. KAMBIA Kpakpaga Pharmacologie M. KAMBIA Kpakpaga Pharmacologie M. KARROUT Youness Pharmacotechnie Industrielle Mme LALLOYER Fanny Biochimie M. LEBEGUE Nicolas Onc				
MmeFLIPOMarionLab. de Médicaments et MoléculesMmeFOULONCatherineChimie AnalytiqueM.FURMANChristopheICPALMmeGENAYStéphaniePharmacie GaléniqueM.GERVOISPhilippeBiochimieMmeGOOSSENSLaurenceICPALMmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeFOULONCatherineChimie AnalytiqueM.FURMANChristopheICPALMmeGENAYStéphaniePharmacie GaléniqueM.GERVOISPhilippeBiochimieMmeGOOSSENSLaurenceICPALMmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
M. FURMAN Christophe ICPAL Mme GENAY Stéphanie Pharmacie Galénique M. GERVOIS Philippe Biochimie Mme GOOSSENS Laurence ICPAL Mme GRAVE Béatrice Toxicologie Mme GROSS Barbara Biochimie M. HAMONIER Julien Biomathématiques Mme HAMOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie industrielle Mme HANNOTHIAUX Marie-Hélène Toxicologie Mme HELLEBOID Audrey Physiologie M. HERMANN Emmanuel Immunologie M. KAMBIA Kpakpaga Nicolas Pharmacotechnie Industrielle M. KARROUT Youness Pharmacotechnie Industrielle Mme LALLOYER Fanny Biochimie M. LEBEGUE Nicolas Onco et Neurochimie Mme LECOEUR Marie Chimie Analytique Mme LEHMANN Hélène Législation Mme LEPKA Emmanu				
MmeGENAYStéphaniePharmacie GaléniqueM.GERVOISPhilippeBiochimieMmeGOOSSENSLaurenceICPALMmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique			Christophe	
M.GERVOISPhilippeBiochimieMmeGOOSSENSLaurenceICPALMmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeGOOSSENSLaurenceICPALMmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique	M.	GERVOIS	Philippe	
MmeGRAVEBéatriceToxicologieMmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeGROSSBarbaraBiochimieM.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
M.HAMONIERJulienBiomathématiquesMmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeHAMOUDIChérifa MouniraPharmacotechnie industrielleMmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeHANNOTHIAUXMarie-HélèneToxicologieMmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				•
MmeHELLEBOIDAudreyPhysiologieM.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
M.HERMANNEmmanuelImmunologieM.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
M.KAMBIAKpakpaga NicolasPharmacologieM.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
M. KARROUT Youness Pharmacotechnie Industrielle Mme LALLOYER Fanny Biochimie M. LEBEGUE Nicolas Onco et Neurochimie Mme LECOEUR Marie Chimie Analytique Mme LEHMANN Hélène Législation Mme LELEU-CHAVAIN Natascha ICPAL Mme LIPKA Emmanuelle Chimie Analytique				
M.KARROUTYounessPharmacotechnie IndustrielleMmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeLALLOYERFannyBiochimieM.LEBEGUENicolasOnco et NeurochimieMmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique	M.	KARROUT		Pharmacotechnie Industrielle
M. LEBEGUE Nicolas Onco et Neurochimie Mme LECOEUR Marie Chimie Analytique Mme LEHMANN Hélène Législation Mme LELEU-CHAVAIN Natascha ICPAL Mme LIPKA Emmanuelle Chimie Analytique				
MmeLECOEURMarieChimie AnalytiqueMmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
MmeLEHMANNHélèneLégislationMmeLELEU-CHAVAINNataschaICPALMmeLIPKAEmmanuelleChimie Analytique				
Mme LELEU-CHAVAIN Natascha ICPAL Mme LIPKA Emmanuelle Chimie Analytique				
Mme LIPKA Emmanuelle Chimie Analytique				
				Chimie Analytique
	Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements 4 1

À Monsieur Benoît FOLIGNE,

Pour avoir accepté de présider cette thèse, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à l'égard de ce travail.

À Monsieur Emmanuel HERMANN.

Je vous remercie de m'avoir guidée tout au long de ce travail. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, vos enseignements et votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame Julie DEMARET.

Pour avoir accepté d'être présente dans mon jury de thèse, je vous remercie d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer mon travail.

À Madame Christine MILLOT.

Je te remercie pour ta présence dans ce jury. Merci pour ton accompagnement ainsi que pour la transmission de ton savoir au cours des années passées à tes côtés.

À mes parents,

Je vous remercie d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagnée tout au long de ces études. Merci pour votre confiance et votre patience.

À ma famille.

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble. Merci pour votre présence et votre soutien sans faille.

À l'équipe de la pharmacie Ansérienne,

Je vous remercie pour toutes les années passées à vos côtés. Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

À l'équipe de la pharmacie Lebecque,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée. Merci pour vos encouragements dans la dernière ligne droite.

À mes amis.

Je vous remercie pour votre présence tout au long de ces années.

À Florian,

Je te remercie de m'avoir soutenue jusqu'au bout. Merci également pour le temps passé à la correction de ma thèse. Je t'en suis grandement reconnaissante.

Table des matières

REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES ILLUSTRATIONS	15
LISTE DES TABLEAUX	17
INTRODUCTION	
PARTIE I: LE MICROBIOTE INTESTINAL	
I. DEFINITION	
1. Culture classique	
Approche ribosomale : « 16s profiling »	
3. La métagénomique	22
4. La culturomique	
5. Études des microbiotes	
a. Le projet MetaHitb. The Human Microbiome Project	.24
III. COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL	
1. Taxonomie	26
Composition et diversité de la flore intestinale	26
Groupes phylogénétiques a. Le phylum des Firmicutes	28
a. Le phylum des Firmicutesb. Le phylum des Bacteroidetes	
c. Le phylum des Actinobacteria	.29
Les différents entérotypes chez l'homme	
5. Implantation et développement du microbiote intestinal	
a. Chez le nouveau-néb. Évolution du microbiote intestinal avec l'âge	.30
IV. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	
1. La théorie de l'hygiène	
L'âge gestationnel	
Mode d'accouchement	
4. Mode d'alimentation	
5. L'antibiothérapie	
a. Le gradient Nord/Sud :	
b. L'environnement familial	.37
V. LE SYSTEME IMMUNITAIRE DIGESTIF	
1. L'immunité innée	
Les acteurs b. Impact du microbiote intestinal sur la réponse immunitaire innée	
L'immunité adaptative	
a. Le tissus lymphoïde associé au tube digestif (GALT)	.44
b. Les lymphocytes	.45
c. Influence du microbiote intestinal sur l'immunité adaptative	
VI. CAPACITE METABOLIQUE DU MICROBIOTE INTESTINAL	
Métabolisme des glucides	
a. Dégradation des glucides	.49
b. Fermentation des glucides	.50
c. Devenir des métabolites bactériens	
Métabolisme des ripties Métabolisme des protéines	
4. Métabolisme des gaz	52
Synthèse des vitamines	53
VII. DESEQUILIBRE DU MICROBIOTE ET PATHOLOGIES	
Notion de dysbiose	
Les troubles fonctionnels intestinaux	54 55
v. migrodiole el odesile	411

	4.		Microbiote et maladies cardio-vasculaires	
	5.		Microbiote et cancer	58
PAR	ти	e III.	LA PEAU ET LE MICROBIOTE CUTANE	64
PAR	CIII	= III:	LA PEAU ET LE MICROBIOTE CUTANE	01
I.		ST	RUCTURE GENERALE	61
	1.		L'épiderme	62
	2.		Le derme	
	3.		L'hypoderme	
	4.		Annexes	
		a.	Les glandes sudoripares	64
		b.	Les glandes sébacées	
		C.	Le follicule pilo-sébacé	
		d.	L'ongle	
II.		VA	SCULARISATION ET INNERVATION CUTANEE	
-	1.		La vascularisation cutanée	
	2.		La circulation lymphatique	
	3.		L'innervation	
Ш			BARRIERE CUTANEE	
-				
	1.		Barrière photoprotectrice :	
	2.		Barrière physique	
		a.	Les cornéocytes	
		b.	La filaggrine	
		c.	L'enveloppe cornifiée	
		d.	Les lipides intercellulaires	
	_	e.	Les cornéodesmosomes	
	3.		Homéostasie de la barrière cutanée :	
I۱			LE MICROBIOTE CUTANE	
	1.		Type de flore	
		a.	La flore résidente	
	_	b.	La flore transitoire	.70
	2.		Facteurs à l'origine de la biodiversité	
		a.	Variation selon le siège	
		b.	Variation selon l'âge	
		C.	Variation selon le sexe	
		d.	Variation selon l'environnement	
	_	e.	Stabilité dans le temps	
	3.		Rôle	
V		LE	BIOFILM	74
	1.		Définition	74
	2.		Formation du biofilm	75
	3.		Caractéristique du biofilm	75
	4.		Le biofilm et la pathologie	
V			PEAU ET HYDRATATION	
•	1.		Les facteurs hygroscopiques	
	2.		, , , ,	
	3.		L'homéostasie hydriqueLa perte insensible en l'eau (PIE)	
V	II.		L'IMMUNITE CUTANEE	
	1.		Les acteurs	
		a.	Les kératinocytes	
		b.	Les cellules de Langerhans	
		C.	Les cellules dendritiques du derme	
		d.	Les lymphocytes T	
	2	e.	Autres médiateurs	
	2.		La réaction immunitaire cutanée	
		a.	L'épiderme : barrière physique et chimique	
		b.	Mise en jeu de l'immunité innée	
		C.	Activation de l'Immunité adaptative	
-	III.		PARTICULARITES DE LA PEAU DU NOURRISSON	
IX			L'AXE INTESTIN – PEAU	84
PAR	TIF	ΕIII	: LA DERMATITE ATOPIQUE	80
I.		DE	FINITION	89
	1.		Atopie	
	2.		La dermatite atopique	
	3.		Marche atopique	
Ш			PIDEMIOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	
			DEMOCES OF DEPARTMENT AND INCOME.	• 1

III.	Pi	HYSIOPATHOLOGIE	. 91
1.		Facteurs génétiques	
٠.	a.		
	a. b.		92
_	-		
2.		Facteurs immunologiques	
	a.	DA extrinsèque vs DA intrinsèque	
	b.		
3.		Les facteurs environnementaux	. 97
4		Le microbiome	
IV.		ASPECT CLINIQUE	
		ASPECT CLINIQUE	100
1.		La phase du nourrisson ou phase infantile	
2.		La phase enfant	102
3.		La phase adulte	102
٧. ٠		AGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE	
νi.			
		TEST D'ALLERGOLOGIE	
1.		Les prick-tests cutanés:	105
2.		Dosage des IgE sériques spécifiques	106
3.		Test épicutané : le patch-test	
4.		Le régime d'éviction alimentaire	
5.		Test de provocation orale	
6.		Indication des tests	106
VII.		COMPLICATIONS	107
1.		Infections cutanées	
٠.			
	a.	Infections bactériennes :	107
	b.	Infection virales : Herpes virus	
_	c.	Infection Virale : Poxvirus	
2.		Retard de croissance	109
3.		Eczéma de contact	109
VIII.		DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	
IX.		CRITERES D'EVALUATION	
1.		SCORAD	
2.		PO-SCORAD	112
-			
3.			
		Qualité de vie	115
	a.	Qualité de vie	115 115
3.	a. b.	Qualité de vie	115 115 116
	a. b.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ)	115 115 116 116
3.	а. b. Iм	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ)	115 115 116 116
3. X .	а. b. Iм	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS	115 116 116 116 123
3. X .	а. b. Iм	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS	115 116 116 116 123
3. X. ARTII I.	а. b. Iм Е IV	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE	115 116 116 116 123
3. X. ARTI I	a. b. IM E IV	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées	115 116 116 116 123 124
3. X. ARTII I.	a. b. IM E IV Tr	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes	115 116 116 123 124 124
3. X. ARTII I.	a. b. IM E IV Tr a. b.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine	115 116 116 116 123 124 124
3. X. ARTII I. 1.	a. b. IM EIV a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie	115 116 116 123 124 124 130
3. X. ARTII I.	a. b. IM EIV a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale	115 116 116 123 124 124 130 131
3. X. ARTII I. 1.	a. b. IM EIV a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les antihistaminiques	115 116 116 123 124 124 130 131 131
3. X. ARTII I. 1.	a. IM E IV a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale	115 116 116 123 124 124 130 131 131
3. X. ARTII I. 1.	a. b. IM E IV a. b. c. a.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) PACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux Les anti-infectieux La ciclosporine	115 116 116 123 124 124 131 132 132 132
3. X. ARTII I. 1. 2.	a. b. IM EIN TF a. b. c. a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) PACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux Les anti-infectieux La ciclosporine	115 116 116 123 124 124 131 132 132 132
3. X. ARTII 1. 1. 2.	a. b. IM EIV a. b. c. a. b. c.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients	115 116 116 123 124 124 130 131 132 132 132
3. X. ARTII I. 1. 2. II.	a. b. IM EIN TF a. b. c. a. b. c. LE	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients S MESURES ADJUVANTES	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 132 132
3. X. ARTII 1. 1. 2.	a. b. IM EIN TF a. b. c. a. b. c. LE	Qualité de vie	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 132 132 135 135
3. X. ARTII I. 1. 2. II.	a. b. IM EIN TF a. b. c. a. b. c. LE	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients ES MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires.	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 132 132 135 135
3. X. ARTII I. 1. 2. II.	a. b. IM EIN a. b. c. a. b. c. LE	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes. Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale. Les anti-infectieux La ciclosporine. Traitement des périodes d'accalmie : les émollients IS MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires. La toilette: L'habillement:	115 116 116 123 123 124 131 132 132 132 135 135 135
3. X. ARTII I. 1. 2. II.	a. b. IM EIV a. b. c. a. b. c. LE	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes. Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale. Les anti-infectieux La ciclosporine. Traitement des périodes d'accalmie : les émollients IS MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires. La toilette: L'habillement:	115 116 116 123 123 124 131 132 132 132 135 135 135
3. X. ARTII I. 1. 2. II.	a. b. IM EIN Tr a. b. c. a. b. c. LE a. b.	Qualité de vie	115 116 116 123 124 124 130 131 132 132 135 135 135 136
3. X. ARTII 1. 2. 2.	a.b.M EIN a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les antihistaminiques Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients ES MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires La toilette: L'habillement: Les lessives et les adoucissants: L'environnement :	115 116 116 123 124 124 132 132 132 135 135 136 136
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1.	a. b. IM EIN a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) PACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients ES MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires La toilette: L'habillement: Les lessives et les adoucissants: L'environnement : La cure thermale	115 116 116 123 124 124 131 132 132 135 135 136 136 136
3. X. ARTII 1. 2. 2.	a. b. IM IN Tr a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) PACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients IS MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires La toilette: L'habillement: Les lessives et les adoucissants: L'environnement : La cure thermale Autres thérapies	115 116 116 123 124 124 131 132 132 135 136 136 136 136 136
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1.	a. b. IM EIN a. b. c. a. b. c. LE a. b. c. d. a.	Qualité de vie	115 116 116 123 124 124 131 132 132 132 135 136 136 136 136 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1.	a. b. IM EIN a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b.	Qualité de vie	115 116 116 123 124 124 132 132 132 135 136 136 136 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1.	a. b. IM EIN a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b.	Qualité de vie	115 116 116 123 124 124 132 132 132 135 136 136 136 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1.	a.b.M EIN Trabc.a.b.c. LEab.c.d.a.b.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) IPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE	115 116 116 123 124 124 130 131 132 132 133 135 136 136 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1. 4.	a.b.M EIN TF a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ)	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1. 4.	a.b.M EIN Trabc. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b. a.	Qualité de vie	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1. 4.	a.b.M E TF a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b. a.b.	Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) December 2012 December	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1. 4.	a.b.M E TF a.b.c. a.b.c. LE a.b.c.d. a.b. a.b.c.	Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) Dermatitis Family Impact	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 133 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 2. 3. II. 1. 2. 3. 4. 5.	a.b.M ETF a.b.c. a.b.c.d. a.b.c.d. a.b.c.d.	Qualité de vie Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) DEACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE V: ROLE DU PHARMACIEN : TRAITEMENTS ET CONSEILS RAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE Les traitements topiques en poussées Les dermocorticoïdes Les inhibiteurs de la calcineurine La photothérapie Les traitements par voie orale Les anti-infectieux Les anti-infectieux La ciclosporine Traitement des périodes d'accalmie : les émollients SE MESURES ADJUVANTES Les mesures d'hygiène et vestimentaires La toilette: L'habillement Les lessives et les adoucissants: L'environnement La cure thermale Autres thérapies La phytothérapie L'homéopathie La psychothérapie La diététique Alimentation générale La vitamine D Les acides gras essentiels Les suppléments multi-vitaminiques Les suppléments multi-vita	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 133 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137 137 137 137
3. X. ARTII I. 1. 2. 3. II. 1. 2. 3. III. 1.	a.b.M ETF a.b.c. a.b.c.d. a.b.c.d. a.b.c.d.	Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL) Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ) Dermatitis Family Impact	115 116 116 116 123 124 124 132 132 132 133 135 136 136 137 137 137 137 137 137 137 137 137 137

Mode d'action des probiotiques	142
a. Stimulation de l'immunité innée	
b. Stimulation de l'immunité adaptative	
c. Impact sur la production de cytokines anti inflammatoires	
d. Impact sur la perméabilité intestinale	143
e. Effets indésirables	144
Probiotique et dermatite atopique	145
Prévention primaire par voie orale	
b. Traitement de la DA voie orale	
c. Place des probiotiques par voie cutanée	
L'utilisation des prébiotiques	148
IV. ÉDUCATION THERAPEUTIQUE DANS LA DERMATITE ATOPIQUE	149
V. ROLE DU PHARMACIEN	151
CONCLUSION	155
DIDLIOCDADUIE	450
BIBLIOGRAPHIE	159
ANNEXES	171

Liste des abréviations

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

AEDS: Atopic Eczema Dermatitis Syndrome

AGE: Acides Gras Essentiels

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APRIL: A Proliferation Inducing Ligand

ATP: Adénosine TriPhosphate

AVC: Accident Cardio Vasculaire

BAFF: B cell Activating Factor of TNF Family

CD4: Cluster de Différenciation 4
CLR: C-type-Lectine Receptors

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité CNAM: Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4

DC: Cellule Dendritique E. coli: Escherichia coli

ELDERMET: ELDERly subjects METa analysis

EMA: European Medicines Agency

FAE: Épithéliums Associés aux Follicules FCD: Cellules Dendritiques Folliculaires FcɛRI: Récepteur à forte affinité des IgE FIAF: Fasting Induced Adipocyte Factor FISH: Fluorescent In Situ Hybridization

FOS: Fructo OligoSaccharides FOXP3: Forkhead box P3 FXR: Farsenoid X receptor

GABA: Acide Gamma-AminoButyrique GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue

GM-CSF: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor

GRP: Gastrine Releasing Peptide

hBD-2: Beta Defensin 2

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFNγ: Interféron Gamma IgA: ImmunoGlobuline A IgE: ImmunoGlobuline E

IL: InterLeukine

ILC: Cellule Lymphoïde Innée

iNKT: Cellules T Tueuses Naturelles invariantes

INRA: Institut National de la Recherche Agronomique

kDa: Kilodalton

LETKI: Lymphoepithelial Kazal-Type-related Inhibitor

LGG: Lactobacillus rhamnosus GG LL37: 37 amino acid cationic peptide

LPS: Lipopolysaccharides

M-CSF: Monocyte-Colony Stimulating Factor

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time-of-Flight

MetaHit: Metagenomics of the Human Intestinal Tract MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin MyD88: Myeloid Differentiation primary response 88

NFkB: Nuclear Factor-kappa-B

NK: Natural Killer

NLR: NOD-Like Receptor

nm: nanomètre

NMF: Natural Moisturizing Factors ORL: Oto-Rhino-Laryngologie PAM: Peptide AntiMicrobien

PAMP: Pathogen Associated Molecular Pattern

PCR: Polymerase Chain Reaction

pH: Potentiel d'HydrogènePIE: Perte Insensible en Eau

PREGRALL: PREbiotique GRossesse Allergies

PRR: Pattern Recognition Receptors

QSP: Quantité Suffisante Pour

RLR: RIG-like Receptors

Rnase 7: Ribonuclease 7 precursor

SA: Semaine d'Aménorrhée

SCCE: Stratum Corneum Chymiotryptic Enzyme SCFA ou AGCC: Acide Gras à Chaine Courte SPINK 5: Serine Protease Inhibitor Kazal-type 5

TCR: Récepteur des lymphocytes T

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta TGR: Récepteurs aux acides biliaires

TLR: Toll-Like Receptors

TMAO: Oxyde de triméthylamine TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alpha

TRIF: Toll-like Receptor adaptator molecule 1

TSLP: Thymic Stomal Lymphopoietin

UFC: Unité Formant Colonie

UV: Ultra-Violet

Liste des illustrations

FIGURE 1 : I	LES DIFFERENTS MICROBIOTES	21
FIGURE 2:	SCHEMA OPERATIONNEL DE L'APPROCHE METAGENOMIQUE QUANTITATIVE UTILISANT UN CATALOGUE DE REFERENCE D	E
	VILLIONS DE GENES.	
	THE HUMAN MICROBIOME PROJECT	
	TAXONOMIE DU VIVANT	
FIGURE 5 :	EXEMPLE DE TAXONOMIE POUR L'ESPECE L. ACIDOPHILUS	26
FIGURE 6:	COMPOSITION DE LA FLORE BACTERIENNE LE LONG DU TRACTUS DIGESTIF.	27
	REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ARBRE PHYLOGENIQUE DES BACTERIES RESIDANT DANS LE COLON	
	ABONDANCE DES PRINCIPAUX ENTEROTYPES SUITE A LA CLASSIFICATION DES GENOMES.	
	ÉTAPES DE LA COLONISATION MICROBIENNE DE L'INTESTIN DES NOURRISSONS ET DES ENFANTS	
	: COMPOSITION DES MICROBIOTES DES ENFANTS ALLAITES OU NON	
	: INFLUENCE DU MODE D'ALIMENTATION SUR LA FLORE FECALE DE NOURRISSON EN BONNE SANTE	
FIGURE 12:	: INFLUENCE DU LIEU DE NAISSANCE SUR LE MICROBIOTE	36
FIGURE 13:	RESUME DES DIFFERENTS FACTEURS POUVANT INFLUENCER LE DEVELOPPEMENT PRECOCE DU MICROBIOTE	37
	: REPRESENTATION DES JONCTIONS INTRACELLULAIRES	
	: REPRESENTATION DU MUCUS DANS LE COLON D'UNE SOURIS	
	REPRESENTATION DES CELLULES DE PANETH, CELLULES SECRETRICES DE PEPTIDES ANTIMICROBIENS.	
FIGURE 17	: LES PRINCIPAUX RECEPTEURS DE L'IMMUNITE INNEE.	41
FIGURE 18:	: LES DIFFERENTES POPULATIONS DE CELLULES LYMPHOÏDES INNEES.	41
FIGURE 19:	: Roles des macrophages residents	42
FIGURE 20:	: INFLUENCE DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LES REPONSES IMMUNITAIRES INNEES	43
FIGURE 21:	: Representation schematique des elements lymphoïdes du systeme immunitaire intestinal	44
FIGURE 22:	: DIFFERENTES POPULATIONS DE LYMPHOCYTES T EFFECTEURS	45
FIGURE 23:	: Production des IGA dirigees contre les bacteries.	46
FIGURE 24:	: INFLUENCE DU MICROBIOTE INTESTINAL SUR LES REPONSES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE	47
FIGURE 25:	: ROLE DU MICROENVIRONNEMENT DANS LES REACTIONS IMMUNOLOGIQUES	48
FIGURE 26:	: METABOLISME DES PROTEINES.	52
	: ILLUSTRATION REPRESENTANT LES TROIS TYPES DE DYSBIOSES.	
FIGURE 28:	: MICROBIOTE ET REGULATION METABOLIQUE CHEZ LA SOURIS	56
	: COMPLICATION METABOLIQUE SELON LA RICHESSE BACTERIENNE CHEZ L'HOMME OBESE.	
FIGURE 30:	: IMPLICATION DU MICROBIOTE ET DE SES METABOLITES DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES	57
	: MECANISME D'INTERACTION HOTE - MICROBIOTE MONTRANT LES ECHECS DE REGULATION ENTRAINANT UN PROCESS	
DE CA	ANCER.	58
FIGURE 32:	: Structure generale de la peau	61
FIGURE 33:	: CARTE D'IDENTITE DE LA PEAU CHEZ L'ADULTE	61
FIGURE 34:	: L'EPIDERME ET SES DIFFERENTES COUCHES CELLULAIRES	62
FIGURE 35	: LA FONCTION BARRIERE DE L'EPIDERME	66
	: ARCHITECTURE DE LA BARRIERE EPIDERMIQUE	
	: DEGRADATION DE LA FILAGGRINE DANS L'EPIDERME	
	: Structure d'un corneodesmosome	
	LOCALISATION DU MICROBIOTE CUTANE : ENSEMBLE DES COMMUNAUTES MICROBIENNES ADAPTEES A LA PEAU	
	: DISTRIBUTION TOPOGRAPHIQUE DES BACTERIES SUR LES DIFFERENTS SITES DE LA PEAU	71
	: COMPARAISON DE L'ABONDANCE RELATIVE DES PRINCIPAUX GROUPES BACTERIENS PAR RAPPORT A TROIS TYPES DE	
	OENVIRONNEMENTS (ZONE SEBACEE, HUMIDE, SECHE) CHEZ DIX VOLONTAIRES EN BONNE SANTE	
	FORMATION ET DEVELOPPEMENT D'UN BIOFILM.	75
	REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTS GRADIENTS PHYSIOLOGIQUES AFIN DE MAINTENIR UNE BARRIERE	
	NEE EFFICACE	
	: RELATION ENTRE HYDRATATION CUTANEE ET PIE DE LA PEAU SAINE ET PATHOLOGIQUE	
	: REACTION IMMUNITAIRE CUTANEE	
	: LIEN ENTRE TROUBLES DERMATOLOGIQUES (ACNE) ET MICROBIOTE INTESTINAL	
	: CLINIQUE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	
	: LA MARCHE ATOPIQUE	
	REPRESENTATION DES DIFFERENTS FACTEURS INTERVENANT DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DA	
	: PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DA	
	: LISTE NON EXHAUSTIVE : ENSEMBLE DES FACTEURS POUVANT PREVENIR OU AUGMENTER LE RISQUE DE SURVENUE DE L	
	: Comparaison entre un microbiome sain et un microbiome altere	98
	: COMPARAISON DES MICROBIOTES CUTANES AU NIVEAU DU BRAS : PATIENTS SAINS, PATIENTS ATTEINTS DE DA NE	
	ENTANT PAS DE LESIONS, ET PATIENTS ATTEINTS DE DA PRESENTANT DES LESIONS.	
	LOCALISATION DES LESIONS DE LA DA SUIVANT L'AGE DU PATIENT	
	: MANIFESTATION DE DA SUR LE VISAGE	
	: LESIONS NUMMULAIRES SUR LE TRONC.	
FIGURE 57	- DEPMATITE ATOPIQUE DE L'ENEANT - ATTEINTE DES CREITY POPLITES	102

FIGURE 58 : DERMATITE ATOPIQUE DE L'ADOLESCENT : LESIONS LICHENIFIEES.	103
FIGURE 59: DERMATITE ATOPIQUE DE L'ADOLESCENT: PRURIGO LICHENIFIE	103
FIGURE 60 : DERMATITE ATOPIQUE DE L'ENFANT AVEC SIGNES CLINIQUES D'INFECTION A STAPHYLOCOCCUS AUREUS :	
IMPETIGINISATION DES LESIONS.	107
FIGURE 61: SURINFECTION HERPETIQUE D'UNE DERMATITE ATOPIQUE (SYNDROME DE KAPOSI-JULIUSBERG)	
FIGURE 62: INFECTION VIRALE PAR MOLLUSCUM CONTAGIOSUM, PAPULES DE 2-3 MM, DE COULEUR CHAIR, HEMISPHERIC	
LEGEREMENT OMBILIQUEES ET REGULIEREMENT PRESENTES DANS LES ZONES DE FLEXION.	109
FIGURE 63 : CORRELATIONS PROPOSEES ENTRE LE SYSTEME INTESTINAL ET LA DA	117
FIGURE 64: DISTRIBUTION RELATIVE DES PRINCIPAUX GROUPES INTESTINAUX DANS LE MICROBIOTE FECAL D'ENFANTS ATO	PIQUES ET
SAINS	
FIGURE 65: RELATION ENTRE LE POURCENTAGE DE BIFIDOBACTERIUM ET LES SYMPTOMES DE SEVERITE DE LA DA	120
FIGURE 66: CLASSIFICATION DES PRINCIPALES ESPECES DU MICROBIOTE INTESTINAL PRESENTES CHEZ LE PATIENT ATOPIQUI	E ET CHEZ LE
PATIENT SAIN.	121
FIGURE 67: RECOMMANDATION DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DA	123
FIGURE 68: VISAGE D'UN ENFANT ATTEINT DE DA AVANT ET APRES UNE SEMAINE DE TRAITEMENT	126
FIGURE 69 : MODALITE DE MESURE : LA PHALANGETTE	126
FIGURE 70 : PRINCIPE DU TRAITEMENT REACTIF PRECOCE ET TARDIF	127
FIGURE 71 : LE TRAITEMENT PROACTIF	128
FIGURE 72: POUVOIR HYDRATANT DES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES	134
FIGURE 73: EXEMPLES DE PREPARATIONS MAGISTRALES	135
FIGURE 74: MODE D'ACTION DES PROBIOTIQUES.	
FIGURE 75: COMPOSITION DU MICROBIOTE CUTANE AU 8º JOURS (PREMIER JOUR DE TRAITEMENT) ET 28E JOURS (DERNIE	
TRAITEMENT)	
FIGURE 76: RESUME DES DEUX ETUDES CLINIQUES QUI PERMETTRONT DE CONCLURE SUR L'UTILISATION DES PREBIOTIQUES	CHEZ LA
MERE	
FIGURE 77 : MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE EDUCATIVE.	

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : SCORE DE NUGENT, VALEUR DE 0 A 10 DIVISE EN DIFFERENTES CATEGORIES :	33
TABLEAU 2: PRINCIPAUX TFI ET DYSBIOSES ASSOCIEES.	55
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DE LA PEAU ET DES PROPRIETES CHEZ LE NOURRISSON PREMATURE, LE NOUVEAU-NE A TERME ET	
L'ADULTE.	
TABLEAU 4 : EXEMPLE DE LIEN ENTRE MANIFESTATIONS INTESTINALES ET CUTANEES.	84
TABLEAU 5 : MOLECULES PRODUITES PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL AVEC POTENTIELLEMENT LA CAPACITE DE MODIFIER LA PEAU	
DIRECTEMENT OU INDIRECTEMENT (PRODUCTION DE NEUROTRANSMETTEURS).	87
TABLEAU 6 : CRITERE DE DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE D'APRES HANIFIN ET RAJKA	.104
TABLEAU 7: CRITERES DE DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE SELON UK WORKING PARTY	. 105
TABLEAU 8 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA DA	
TABLEAU 9 : GRAVITE DE LA MALADIE DETERMINEE PAR LE SCORE CLINIQUE SCORAD.	.112
TABLEAU 10 : QUANTIFICATION DES DIFFERENTES ESPECES DANS LE MICROBIOTE FECAL DE PATIENTS ATTEINTS D'ATOPIE OU NON	4.
	.119
TABLEAU 11 : CLASSIFICATION DES DERMOCORTICOÏDES	.125
TARLEAU 12 - RESUME DES ETUDES - FEFETS DES PRORIOTIQUES SUR L'IMMUNITE INNEE	143

Introduction

La dermatite atopique ou eczéma atopique est une dermatose chronique très fréquente chez le nourrisson et l'enfant. C'est une pathologie multifactorielle qui disparaît généralement à l'âge adulte.

De nombreuses études montrent aujourd'hui un lien entre le microbiote et la santé. C'est grâce à l'explosion des recherches le concernant que sa composition qualitative et quantitative a pu être déterminée. Le microbiote intestinal contient ainsi 10 à 100 fois plus de bactéries qu'il n'y a de cellules dans tout le corps humain. La colonisation de l'intestin par les bactéries débute dès la naissance et constitue un élément essentiel au bon développement de l'immunité.

Y'a-t-il un lien entre le déséquilibre du microbiote intestinal et la dermatite atopique ?

Dans la première partie de ce travail, nous étudierons le microbiote intestinal, son origine, sa composition, son développement ainsi que l'impact qu'il peut avoir dans certaines pathologies.

Si le lien entre le microbiote et la dermatite atopique semble complexe, il est clair que c'est une pathologie dans laquelle la barrière cutanée est altérée. La sécheresse cutanée est permanente, et les différentes structures de la peau sont modifiées.

La peau possède en surface un microbiome qui lui est spécifique. Très riche, il diffère selon les microenvironnements cutanés (humides, secs et sébacés) et peut être perturbé par différents facteurs comme les conditions d'hygiène de vie, les agents antibactériens, le climat, les traumatismes...

Différentes études révèlent qu'un écosystème spécifique dominé par *Staphylococcus* aureus est présent dans les lésions cutanées de la dermatite atopique.

C'est pourquoi nous allons à travers la deuxième partie, développer les différentes structures de la peau, son système immunitaire, et son microbiote.

La troisième partie sera quant à elle consacrée à la physiopathologie de la dermatite atopique, son impact sur la qualité de vie ainsi qu'à l'évaluation du score de gravité.

Dans une dernière partie, les traitements locaux et généraux visant à améliorer les symptômes seront présentés. Ils permettent d'assurer une meilleure qualité de vie du patient. Nous ferons également le point sur les différentes thérapeutiques adjuvantes qui pourront aider le patient dans la prise en charge de sa maladie.

Le pharmacien, acteur de santé de proximité est un maillon essentiel à la bonne compréhension des traitements. En raison des différentes sources d'informations actuelles, les patients sont de plus en plus informés/désinformés sur leur pathologie et ses traitements. Cela peut engendrer certains comportements pouvant altérer leur bonne prise en charge. Une posture éducative, rassurante, et convaincante permet au pharmacien de faire passer différents messages de prévention et de conseil en coopération avec les autres professionnels de santé.

Partie I: Le microbiote intestinal

I. <u>Définition</u>

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, archées^{*}) vivant dans un environnement spécifique. Le microbiote intestinal anciennement appelé microflore intestinale est composé de 10¹⁴ bactéries lui permettant d'être le principal réservoir bactérien. Cette biomasse constitue un poids d'environ un à deux kilos et représente 40% du poids fécal. Aujourd'hui le microbiote intestinal est considéré comme un « organe à part entière » au regard de ses fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques. Il se met en place dès la naissance mais c'est à partir de deux ans sous l'influence de nombreux facteurs, (alimentation, génétique, hygiène, traitements médicamenteux et environnement) que l'individu acquiert son propre microbiote relativement stable dans le temps. Cependant toute altération de l'équilibre de l'écosystème intestinal entraînera des conséquences potentiellement néfastes pour l'hôte. (1)

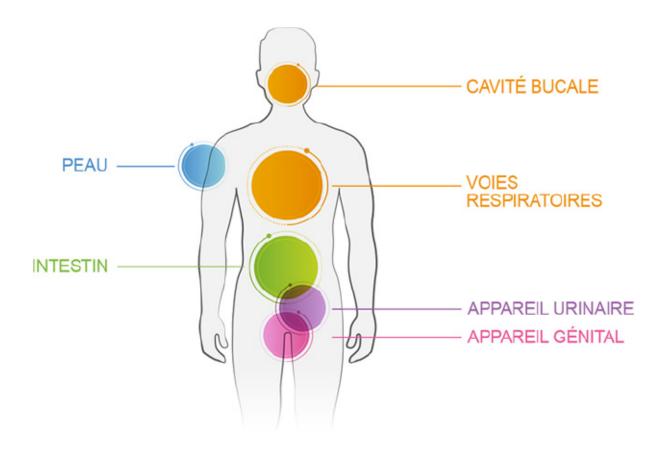


Figure 1 : Les différents microbiotes.

Le microbiote cutané, le microbiote intestinal, le microbiote buccal, le microbiote pulmonaire, le microbiote génital et le microbiote urinaire.

(2)

Archées ou archéobactéries sont des microorganismes unicellulaires procaryotes (sans noyau).

II. Méthodes d'analyses du microbiote

L'écosystème intestinal évolue dans un milieu pauvre en oxygène. Au vu des nombreuses interactions entre les bactéries intestinales et les différents acteurs, (cellules du système immunitaire, particules alimentaires et autres micro-organismes) les organismes sont difficilement isolables et cultivables. C'est pourquoi de nouvelles approches indépendantes de la culture classique ont été développées. (3)

1. Culture classique

La culture permet d'isoler et d'identifier les souches bactériennes. C'est une méthode in vitro basée sur la culture de bactéries provenant d'un échantillon de selles dans différents milieux. Cette technique est encore très utilisée en laboratoire. En revanche, la culture bactérienne ne permet pas d'apprécier la fonction du microbiote puisque la majorité des bactéries ne sont pas cultivables. (3)

2. Approche ribosomale : « 16s profiling »

L'ARN16s est un composant des ribosomes bactériens, sites de synthèse des protéines. Le gène de L'ARN16s a fait l'objet de nombreuses études. Il contient des régions particulièrement conservées présentes chez toutes les bactéries et d'autres séquences variables spécifiques de l'espèce. Il est alors possible d'amplifier par PCR un échantillon d'ADN total de selles. Cette technique d'approche ribosomale permet d'évaluer la composition et la diversité de l'échantillon.

Ses limites sont liées au biais de la phase pré-analytique (amplifications et préparations des librairies lors du multiplexage). La sensibilité est médiocre au vu du seuil de détection évalué à 10°UFC/g de selles. De plus l'identification est limitée au genre et ne permet pas la caractérisation des fonctions des espèces. C'est une méthode qui reste néanmoins peu onéreuse. (3)(4)

3. La métagénomique

Décrite dès 1998 par Handelsman et Rondon, la métagénomique se définit comme l'analyse de l'ensemble des génomes des micro-organismes présents dans un environnement défini sans culture préalable. Utilisée en premier lieu sur les écosystèmes terrestres et aquatiques, la métagénomique détermine les fonctions de toutes les bactéries présentes. C'est une technique de séquençage moderne permettant d'étudier la totalité de l'ADN métagénomique d'un échantillon de selles. (5)

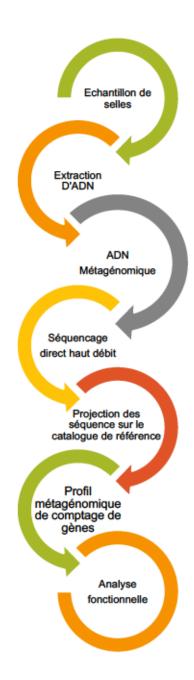


Figure 2 : Schéma opérationnel de l'approche métagénomique quantitative utilisant un catalogue de référence de 10 millions de gènes.

4. La culturomique

La culturomique consiste à réaliser le répertoire du microbiote intestinal par culture et de le comparer aux données obtenues avec la métagénomique. Elle repose sur la culture de selles dans différentes conditions afin de permettre par la suite l'identification des colonies par la spectrométrie de masse ou MALDI-TOF. Lorsqu'une souche n'est pas identifiée par spectrométrie de masse, le séquençage du gène de l'ARNr 16s est systématique. Didier Raoult, fondateur de cette méthode, a cultivé 1170 bactéries différentes dont 247 nouvelles espèces. C'est une méthode qui demande beaucoup de patience en raison des 200 conditions de culture différentes.

Néanmoins, après expérience, il s'est rendu compte que l'utilisation de 20 conditions de culture permettait d'identifier 73% des espèces. Comparée à la culture classique, la culturomique permet une meilleure appréciation de la diversité du microbiote et l'identification de nouvelles espèces. Le seuil de détection à 10² UFC/g de selles donne à la culturomique une bonne sensibilité. Cependant la caractérisation des fonctions bactériennes et la culture des bactéries anaérobies strictes reste impossible.

La culturomique a permis de découvrir le lien entre les souches toxiques de Clostridium butyricum et l'entérolite nécrosante chez le nourrisson prématuré ainsi que la liaison entre le microbiote digestif et la réponse aux thérapies anticancéreuses. (6)(7)

5. Études des microbiotes

a. Le projet MetaHit

Le projet MetaHIT lancé en 2008, coordonné par l'INRA, avait pour but d'identifier l'ensemble du génome microbien intestinal par séquençage haut débit. L'objectif était d'établir un lien entre les gènes du microbiote intestinal humain et l'état de santé de l'hôte particulièrement dans deux états pathologiques : les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et l'obésité. Cette étude a permis de générer un catalogue de références de gènes microbiens présents dans le tube digestif. Le séquençage de la totalité de l'ADN fécal des 124 sujets européens (85 Danois et 39 Espagnols), a engendré la création d'un catalogue de 3,3 millions de gènes, gènes non redondants appartenant à plus de 1000 espèces différentes. Le résultat de cette étude porte sur la quantité de gènes retrouvée au niveau du microbiote intestinal humain. En effet, le métagénome intestinal contient 150 fois plus de gènes que le génome humain. Ainsi un individu porte en moyenne 540 000 gènes microbiens représentant 170 espèces. (8)

b. The Human Microbiome Project

Cette étude avait pour but de connaître le rôle du microbiome dans la population générale. Les objectifs étaient d'étudier les microbiomes des adultes sains (microbiome pulmonaire, cutané, gastro-intestinal, buccal et vaginal), de développer un catalogue de souches microbiennes de référence, et d'évaluer les microbiomes associés aux différentes pathologies. Ce projet a réuni les éléments nécessaires permettant d'établir des stratégies visant à manipuler le microbiote et ainsi optimiser ses performances tout en tenant compte de la physiologie de l'individu. (9)

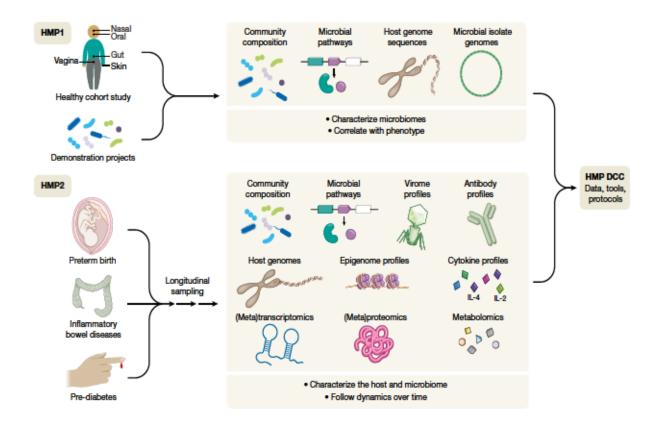


Figure 3 : The human microbiome project.

Projet en deux phases : HMP1 : caractérisation des microbiomes sur des sujets sains

HMP2 : caractérisation des microbiomes dans trois états pathologiques et de façon multi-omics. (10)

La phase initiale lancée en 2008, a permis de caractériser les communautés microbiennes de chaque site corporel (voies nasales, cavité buccale, peau, tractus gastro-intestinal, tractus urogénital) de 300 individus sains.

Au total, plus de 14,23 téraoctets de données ont été générés et sont accessibles sur le site : https://www.hmpdacc.org/.

La seconde phase du projet a débuté en 2013 créant des ensembles de données intégrées à partir du microbiome et de l'hôte selon trois études de cohortes : le microbiome et les profils de l'hôte au cours de la grossesse, l'évolution du microbiome intestinal au cours du temps chez les enfants et adultes atteints de MICI, et l'étude du microbiote chez les sujets à risque de développer un diabète de type 2. (10)(11)

III. Composition du microbiote intestinal

1. Taxonomie

La taxonomie du vivant, ou taxonomie systématique, représente une classification scientifique proposée initialement par Carl Linnaeus en 1735. Elle consiste à regrouper les organismes en différents groupes selon leurs caractères communs.

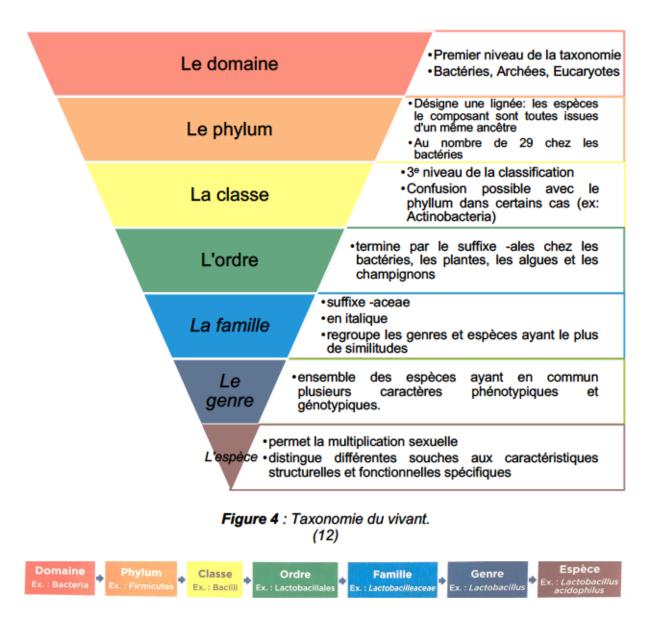


Figure 5 : Exemple de taxonomie pour l'espèce L. acidophilus (12)

2. Composition et diversité de la flore intestinale

Un microbiote est spécifique de son habitat et sa composition est différente selon les endroits. On observe que le nombre de bactéries augmente progressivement. L'œsophage comprend une flore transitoire issue de la bouche et des aliments ingérés tandis que l'estomac héberge peu de bactéries en raison de son acidité gastrique. Il apparaît cependant qu'un individu sur deux serait porteur d'*Helicobacter pylori*, bactérie responsable de gastrites et d'ulcères digestifs.

Le duodénum, le jéjunum et l'iléon sont pauvres en bactéries en raison du péristaltisme intestinal intense entrainant des temps de transit courts. Cela empêche l'adhérence des bactéries aux parois cellulaires. C'est au niveau du côlon que la concentration bactérienne est la plus élevée et la plus diversifiée.

De façon transversale, on retrouve également un gradient de bactéries. Les bactéries associées à la muqueuse intestinale composeront le biofilm c'est-à-dire un amas organisé de cellules bactériennes enrobées d'une matrice polymérique attachée à une surface. D'autres bactéries se trouveront dans la lumière intestinale sous forme libre ou associées aux particules alimentaires. (13)

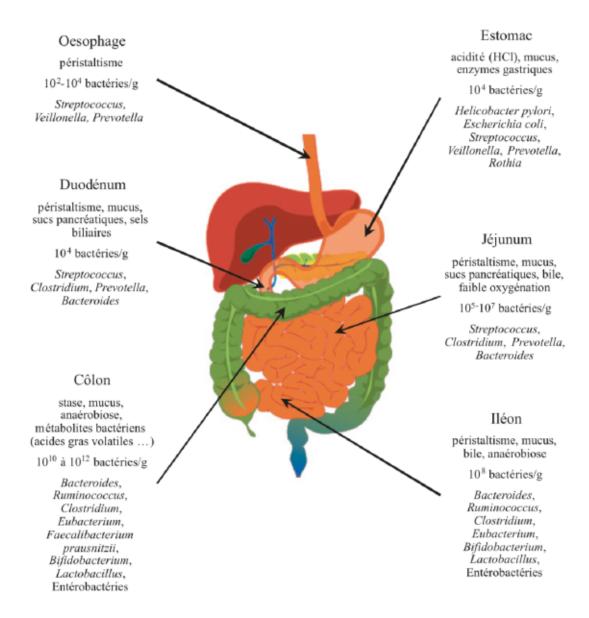


Figure 6 : Composition de la flore bactérienne le long du tractus digestif. (14)

3. Groupes phylogénétiques

Le microbiote intestinal abrite des centaines d'espèces bactériennes avec une majorité d'espèces bactériennes anaérobies strictes. Leur culture est très difficilement réalisable et leurs caractéristiques supposent qu'elles sont rarement pathogènes pour l'homme.

Les entérobactéries, bactéries aéro-anaérobies facultatives sont moins nombreuses (10⁷ à 10⁸ UFC/g de selle) mais fréquemment rencontrées en pathologie. Elles sont étudiées afin de déterminer leurs fonctions, et les mécanismes de résistance aux antibiotiques qu'elles mettent en jeu.

La composition du microbiote intestinal est spécifique à chaque individu. On retrouve essentiellement quatre phyla représentés par :

- Les Firmicutes
 Les Bacteroidetes
 Phyla majeurs
- Les Actinobacteria
- Les Proteobacteria

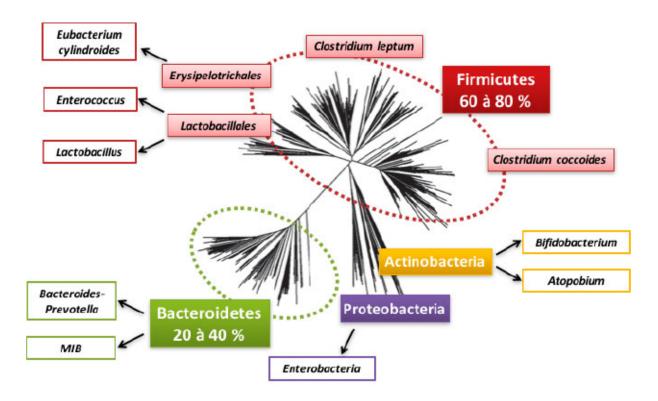


Figure 7 : Représentation schématique de l'arbre phylogénique des bactéries résidant dans le côlon.

(15)

a. Le phylum des Firmicutes

C'est le phylum le plus représenté puisqu'il rassemble plus de la moitié des bactéries présentes. Ces bactéries Gram positif se divisent en deux groupes :

- Les Clostridium cluster XIVa ou Eubacterium rectale-Clostridium coccoides avec pour genres Eubacterium, Clostridium, Ruminococcus, Butyrivibrio.
- Le groupe des Clostridium cluster IV ou Clostridium leptum avec pour espèces Faecalibacterium prausnitzii, Ruminococcus albus, Ruminococcus flavefaciens.

On retrouve également dans la flore sous dominante des bactéries anaérobies facultatives appartenant aux Firmicutes représentés par les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus*. (16)(17)(18)

b. Le phylum des Bacteroidetes

Le phylum des Bacteroidetes, ensemble de bactéries Gram négatif, est également toujours présent et représenté par les genres *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* et apparentés. Ce phylum peut représenter jusqu'à 40% des bactéries totales dominantes. (16)(17)(18)

c. Le phylum des Actinobacteria

Le phylum des Actinobacteria représente en général un faible pourcentage des bactéries totales. De ce fait elles ne sont pas systématiquement détectées. On retrouve ainsi le genre *Bifidobacterium* à hauteur de 0,7% à 10% et les bactéries du groupe *Collinsella - Atopobium* de 0,3 à 3,7%.

Les différentes espèces bactériennes observées sont associées à l'écosystème intestinal ce qui résulte d'une longue coévolution. (16)(17)(18)

4. Les différents entérotypes chez l'homme

Pour caractériser les entérotypes chez l'homme, une étude a été effectuée à partir de 39 échantillons de selles provenant de trois continents. Les entérotypes correspondent à la composition bactérienne intestinale se caractérisant par la domination d'un genre bactérien : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus*.

Chaque individu présente un entérotype mais il est possible de parcourir les trois entérotypes selon les perturbations, les variations alimentaires ou encore l'antibiothérapie.

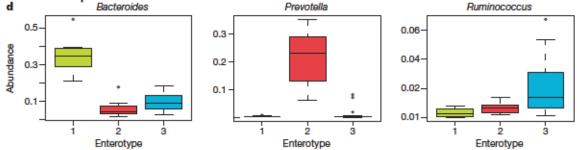


Figure 8 : Abondance des principaux entérotypes suite à la classification des génomes. (19)

Vert : Bacteroides, Rouge : Prevotella, Bleu : Ruminococcus

Principe des boites à moustache: Les boites comprennent 50% des observations de l'ensemble de l'échantillon (du 1^{er} quartile au 3^e quartile). La ligne interne représente la médiane c'est à dire le milieu de l'échantillon. La longueur des moustaches désigne les valeurs extrêmes comprises dans les 25% des observations les plus petites et les plus grandes. Les points représentent les valeurs aberrantes.

L'entérotype n°1 est dominé par *Bacteroides*. Il tire son énergie principalement de la fermentation des sucres. Il est associé à un régime alimentaire riche en protéines et en graisses animales. C'est un entérotype correspondant au régime occidental.

L'entérotype n°2 dominé par *Prevotella*, tire son énergie de la biodégradation des glycoprotéines de mucines. Il correspond à un régime riche en carbohydrates, caractéristique des individus mangeant beaucoup de fruits et légumes (type régime végétarien).

L'entérotype n°3 avec pour dominance le genre *Ruminococcus*. Ce genre a pour fonction métabolique principale la biosynthèse de l'hème.(19)(20)

5. Implantation et développement du microbiote intestinal

L'établissement de la flore digestive du nourrisson est un phénomène complexe mais relativement bien connu. In utero, le tractus gastro intestinal du nourrisson a longtemps été considéré comme stérile avec une colonisation microbienne commençant dès la naissance et sous l'influence de facteurs exogènes. Lors de l'accouchement par voie basse, le nouveau-né rencontre les bactéries du microbiote vaginal et fécal de la mère.

Tandis que lors d'un accouchement par césarienne, il rencontre plutôt les bactéries de l'environnement.

Cette étape est cruciale puisqu'elle conditionne l'état microbiotique de l'individu. (21)

a. Chez le nouveau-né

La colonisation du microbiote du nouveau-né pourrait en réalité être très précoce. En effet, de récentes études montrent la présence de bactéries dans l'environnement intra-utérin ce qui suggère l'influence du microbiote avant la naissance. La présence de bactéries dans le méconium (*Escherichia coli, Enterococcus faecium* et *Staphylococcus epidermidis*) résulterait de la translocation des bactéries intestinales de la mère par voie sanguine. De plus, de l'ADN des espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* a été détecté dans le placenta de nourrissons accouchés soit par voie vaginale ou césarienne, suggérant un transfert possible de l'intestin de la mère.

On ignore actuellement si la présence des bactéries dans l'environnement intra-utérin est systématique ou exceptionnelle, si les bactéries sont viables et capables de coloniser l'intestin du nourrisson et quelles influences elles peuvent avoir. À ce jour, beaucoup de questions restent sans réponses.

Cependant le microbiote des nourrissons est très différent de celui de l'adulte et présente une variabilité interindividuelle très importante. Bien qu'un microbiote « normal » n'existe pas, le schéma de colonisation est bien connu.

Dans un premier temps, on retrouve une colonisation précoce des bactéries anaérobies facultatives (*Entérobactéries, Coliformes, Lactobacilles, Streptocoques*). Après épuisement de l'oxygène du milieu en quelques jours, les bactéries anaérobies strictes (*Bifidobacterium, Clostridium, Bacteroides, Eubacterium*) se développent. Au 10^e jour, on dénombre 10⁴ à 10⁶ UFC / mL de contenu intestinal.

Dans l'intestin, l'espèce *Bifidobacterium* représente entre 60% et 90% de la population microbienne. Lors d'une étude, l'isolation des bifidobactéries dans les fèces de 15 enfants âgés de 8 à 42 jours a montré l'existence de 6 espèces de *Bifidobacterium* :

Bifidobacterium breve

Espèces prédominantes

- Bifidobacterium longum
- Bifidobacterium bifidum
- Bifidobacterium dentium
- Bifidobacterium pseudocatenulatum
- Bifidobacterium adolescentis

Chez les nourrissons nés à terme, *B. longum* apparaît comme la souche principale du microbiote intestinal. On la retrouve également chez l'adulte avec une prévalence élevée.

Chez les enfants nés prématurément, le microbiote est beaucoup plus diversifié, et potentiellement colonisé par des bactéries pathogènes.

Le métabolisme des bactéries anaérobies strictes permet la formation de l'acide lactique et de l'acide acétique ce qui maintient un pH luminal acide et favorise leur propre développement au détriment des germes anaérobies facultatifs. L'augmentation des germes anaérobies stricts avoisine 10° UFC/ml au 10° jour. Cette phase est influencée par l'alimentation. Le lait maternel a un effet « bifidogène », c'est-à-dire qu'il augmente la proportion de bifidobactéries. La présence de différents facteurs « bifidogènes » (caséine-κ, lactoferrine, hydrate de carbone) permet également de maintenir un pouvoir tampon faible favorable à leur croissance.

Certaines espèces ne sont que transitoires tandis que d'autres se retrouveront dans le microbiote adulte. Toutes ces successions d'événements lors de la colonisation sont sous la dépendance de différents facteurs comme l'environnement, l'alimentation, la prise d'antibiotiques...

Lors de la diversification alimentaire, l'apport constant de lait et d'autres éléments de la mère est interrompu, entraînant l'introduction de nouveaux genres bactériens. Ce processus participe au développement du microbiote intestinal, se rapprochant ainsi de celui de l'adulte. (22)(23)(24)

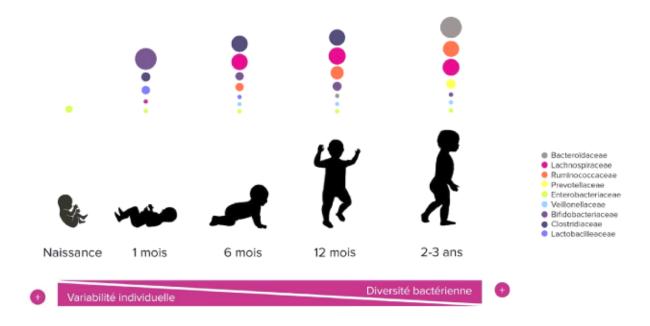


Figure 9 : Étapes de la colonisation microbienne de l'intestin des nourrissons et des enfants. La diversité microbienne augmente progressivement après la naissance. C'est vers l'âge de 2-3 ans que le microbiote se stabilise pour être d'un point de vue fonctionnel proche de celui de l'adulte. (25)

b. Évolution du microbiote intestinal avec l'âge

Le microbiote intestinal atteint une composition proche de celui de l'adulte vers l'âge de 3 ans. Plus ou moins stable au cours du temps, il évolue encore entre 60 et 70 ans. D'après le consortium irlandais ELDERMET, la caractérisation du microbiote du sujet âgé est difficile en raison d'une multitude de facteurs : variabilités interindividuelles, habitudes alimentaires et mode de vie. Ces dernières années, on a observé qu'il existe un phénomène de dysbiose lié à l'âge. En effet, le vieillissement de l'intestin provoque un trouble de la nutrition, de la digestion et de l'absorption. Il existe également un phénomène d'immuno-sénescence, c'est-à-dire la diminution des capacités du système immunitaire à répondre de façon correcte à un antigène, entrainant une inflammation de bas grade. La composition du microbiote intestinal est alors en pleine mutation avec des rapports modifiés des différents phyla : une augmentation de Bacteroides et une diminution de Bifidobacterium. (26)

IV. Modulation du microbiote intestinal

La théorie de l'hygiène

Formulée par Strachan en 1989, l'hypothèse hygiéniste décrit l'excès d'hygiène comme un paramètre étant à l'origine d'une faible exposition aux microbes de l'environnement (bactéries, virus,...). Celle-ci conduit à l'immaturité du système immunitaire et favoriserait le développement des maladies allergiques. D'après cette théorie, les enfants vivant en milieu rural seraient moins susceptibles de développer des allergies. (27)

2. L'âge gestationnel

L'âge gestationnel est un facteur essentiel dans l'établissement du microbiote intestinal. En effet, l'enfant prématuré (<30SA), présente un retard de colonisation bactérienne comparé aux enfants nés à terme au sens où le nombre d'espèces bactériennes est diminué, la flore aérobie (entérobactéries, entérocoques et staphylocoques) s'installe très rapidement et l'implantation de la flore anaérobie (Bifidobacterium et Bacteroides) est retardée. Cette cinétique provient d'une colonisation des bactéries de l'environnement au lieu de celles du microbiote maternel. Cela s'explique par des naissances en majorité par césarienne, une séparation précoce avec la mère, un environnement respectant des règles d'asepsie strictes ou encore la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre chez l'enfant. De plus, au vu de l'immaturité de la muqueuse intestinale, certains genres bactériens

ne peuvent pas s'installer. (3)

3. Mode d'accouchement

Le mode d'accouchement conditionne la composition du microbiote intestinal de l'enfant. Malgré la découverte récente d'un microbiote placentaire pauvre et sous influence de nombreuses variations (infection urinaire, dysbiose vaginale ...), les enfants naissant par césarienne découvrent en premier lieu une vague de bactéries provenant de l'environnement. L'implantation de leur flore sera différente par rapport aux enfants nés par voie basse. Les enfants auront une flore dominée par les espèces cutanées : Staphylococcus sp., Corynebacterium sp. et Propionobacterium spp. et auront un retard de colonisation pour les genres Bifidobactérium et Bacteroides.(28)(29)

Un accouchement par voie basse entraîne la colonisation intestinale par des germes vaginaux et intestinaux dominés par Lactobacillus, Prevotella ou Sneathia spp. Cette colonisation est de ce fait dépendante du microbiote vaginal de la mère. (29)

Le microbiote vaginal est soumis à de nombreuses variations au cours de la vie, et il est modulé par de nombreux facteurs (prédispositions génétiques, environnement, comportement, taux d'œstrogènes circulant). La qualité de la flore bactérienne peut se mesurer grâce au score de Nugent. Celui-ci classe la flore suite à un examen direct des secrétions vaginales après coloration de Gram. Selon le résultat (addition des scores de chaque morphotype) le microbiote vaginal sera réparti dans l'une des trois catégories : flore normale, flore intermédiaire et vaginose bactérienne.

Score	Morphotype Lactobacillus	Morphotype Gardnerella et Bacteroides	Morphotype Mobiluncus
0	++++	0	0
1	+++	+	+/++
2	++	++	+++/++++
3	+	+++	
4	0	++++	

Tableau 1 : Score de Nugent, valeur de 0 à 10 divisé en différentes catégories : 0 à 3 : Flore normale - 4 à 6 : Flore intermédiaire - 7 à 10 : Vaginose bactérienne

Lors de la grossesse, l'augmentation du nombre de Lactobacillus vaginalis, Lactobacillus crispatus, Lactobacillus gasseri et Lactobacillus jensenii amène à une meilleure stabilité du microbiote augmentant son pouvoir protecteur. La dysbiose vaginale chez la femme enceinte (disparition de L. crispatus, au profit de L. iners, ou augmentation de bactéries associées à la vaginose bactérienne) est liée à des risques d'avortement spontané, de prématurité, de rupture des membranes ainsi que d'infections. (28)

En France, les naissances par césarienne représentent environ 20% des naissances totales. « L'étape vaginale » est capitale pour le bon developpement du microbiote du nouveau-né. C'est pourquoi le concept de vaginal seeding est apparu. Ce concept consiste à mettre le nouveau né en contact avec les sécrétions vaginales de sa mère. Celles-ci sont recueillies une heure avant la naissance et sont appliquées dans les 2 minutes suivant la naissance dans le but d'éviter la moindre diversité en bifidobactéries et en *Bacteroides* au niveau intestinal, et les risques associés à une dysbiose. (30)

4. Mode d'alimentation

Le lait maternel n'est pas stérile et assure au nourrisson un apport régulier de microorganismes dont l'espèce prédominante est *S. epidermidis*, provenant d'une contamination cutanée. À cette espèce, s'ajoutent *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, et en quantité moins importante *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Ces souches se retrouvent dans le lait maternel à hauteur de 10¹ à 10⁵UFC/ml. Elles sont observées également dans les selles du nourrisson. A titre comparatif, un nouveau-né nourri avec les préparations pour nourrissons présente un microbiote beaucoup plus diversifié avec l'abondance de la famille des *Clostridiales*, en particulier l'espèce *Clostridium difficile*. L'allaitement maternel favorise l'implantation des Actinobacteria (en particulier Bifidobacteria donnant le rôle bifidogénique de l'allaitement) et du genre *Lactobacillus* mais induit une baisse des Proteobacteria et des Firmicutes. Ces différences de composition sont accentuées si l'allaitement maternel est exclusif. L'introduction d'une formule infantile même en faible quantité induit un changement dans la composition de cette flore intestinale.

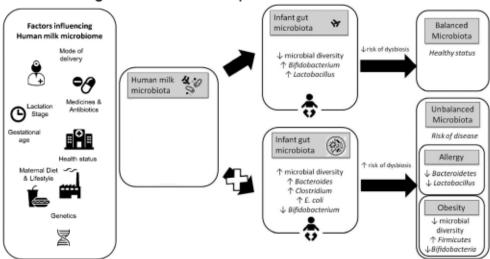


Figure 10 : Composition des microbiotes des enfants allaités ou non.

Le lait maternel possède son propre microbiome influencé par différents facteurs. Chaque mère possède son microbiome plus ou moins riche en bactéries et en autres composants. Ici, on remarque la différence entre le microbiote d'un enfant allaité moins diversifié et d'un enfant non allaité. La présence de Bifidobacterium et Lactobacillus dans le microbiote de l'enfant améliore son développement et diminue le risque de dysbiose. (31)

C'est l'aliment de premier choix, il couvre les besoins nutritifs de l'enfant jusqu'à 6 mois en s'adaptant de façon qualitative et quantitative à sa croissance. Sa composition varie en fonction de l'individu, selon le poids de la mère et son état de santé. Son rôle unique dans la maturation du système immunitaire via le transfert des IgA^{*} à hauteur d'un gramme par jour ne peut être reproduit par les formules infantiles.

Constitué également de nombreux composés bioactifs (enzymes, facteurs de croissance, cytokines, leucocytes, composés antimicrobiens), et de plus de 200 molécules différentes d'oligosaccharides, le lait maternel favorise la croissance des bactéries spécifiques et inhibe l'adhésion des bactéries entéropathogènes (Campylobacter jejuni et Escherichia coli).

Les oligosaccharides présents dans les formules infantiles ont des structures moins complexes (fructo, galacto - oligosaccharide) n'ayant pas les mêmes propriétés. (3)(32)(33)

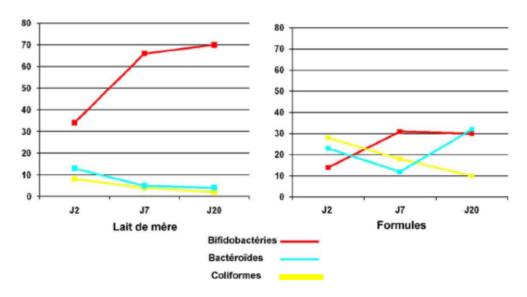


Figure 11 : Influence du mode d'alimentation sur la flore fécale de nourrisson en bonne santé.

Sur le diagramme, l'allaitement maternel entraine clairement l'explosion du nombre de bifidobactéries dans le microbiote intestinal du nourrisson. De plus, l'allaitement permet de maintenir la croissance de ces bactéries en comparaison aux formules de laits infantiles.(34)

L'antibiothérapie

Actuellement, la prise d'antibiotiques conduit à une dysbiose intestinale en agissant directement ou indirectement sur le microbiote intestinal. Les antibiotiques à large spectre permettent d'éliminer les bactéries pathogènes mais également les bactéries commensales, facilitant l'installation de bactéries opportunistes. L'impact de l'antibiothérapie sur l'écosystème intestinal est fonction du spectre, de la dose, de la durée de traitement, de la voie d'administration ainsi que des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule. L'Agence Nationale d'Accréditation et de l'Évaluation en Santé (ANAES) a établi des recommandations concernant le diagnostic et le traitement des infections néonatales bactériennes précoces.

-

^{*} IgA : anticorps qui jouent un rôle dans l'immunité des muqueuses

Selon une étude, Fouhy et al. ont montré qu'une antibiothérapie précoce de 48H diminue la biodiversité du microbiote intestinal implanté. Cette diminution touche essentiellement les *Bifidobacterium* et les *Lactobacillus* entrainant une proportion plus importante d'entérobactéries et d'entérocoques.

Bokulich et al. ont réalisé une étude portant sur 43 microbiotes de nouveau-nés suivis jusqu'à deux ans. L'exposition précoce aux antibiotiques a entraîné une diminution de la diversité du microbiote avec un nombre important de clostridies et de *Ruminococcus*. L'antibiothérapie cause une perturbation rapide du microbiote intestinal avec un effet rémanent sur plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

La prise précoce d'antibiotiques perturbe le microbiote intestinal, ce qui pourrait expliquer en partie l'augmentation des maladies immunitaires et métaboliques des sociétés actuelles. De plus, il existe également une influence anténatale, la prise d'une antibiothérapie lors de la grossesse ou de l'allaitement engendre des modifications de la colonisation du microbiote intestinal. (35)(36)(37)

Toutefois, il ne faut pas oublier que l'antibiothérapie sauve des vies. En effet dans certaines situations elle est indispensable afin d'éviter des complications pouvant être mortelles.

L'environnement

a. Le gradient Nord/Sud :

L'environnement conditionne l'établissement de la flore intestinale. Dans les pays industrialisés, les conditions d'hygiène strictes lors de l'accouchement peuvent expliquer un retard de colonisation par la flore de la mère. A contrario, les enfants nés dans un pays en voie de développement sont exposés à une charge bactérienne plus élevée.

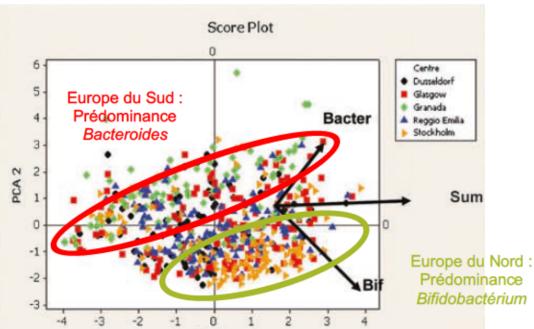


Figure 12 : Influence du lieu de naissance sur le microbiote l'étude est effectuée sur des selles de nourrissons âgés de six mois. Il est observé que l'origine géographique (Europe du nord/Europe du sud) influe de façon importante sur la composition du microbiote. (38)

(PCA1 : composante principale 1 = Bifidobacterium, PCA 2 : Bacteroides)

b. L'environnement familial

L'environnement familial est un facteur modulant la composition du microbiote. En effet, un enfant né d'une mère obèse présente un microbiote moins riche en Bacteroides et Prevotella à un mois et plus riche en Clostridium histolyticum à six mois. Des études, en cours de confirmation, montrent également qu'un stress maternel prénatal aurait tendance à augmenter les bactéries pathogènes comme Escherichia, Serratia et Enterobacter et à diminuer les bactéries lactiques (Lactobacillus, Lactococcus, Aerococcus) et les bifidobactéries. Ces dysbioses sont souvent liées à l'augmentation des symptômes gastro-intestinaux et des réactions allergiques chez l'enfant.

De plus, la présence des frères et sœurs influe également sur le microbiote. Les enfants uniques ont un microbiote enrichi en entérobactéries (sauf *E. coli*) et *Clostridium* mais moins riche en bactéries anaérobies. (28)

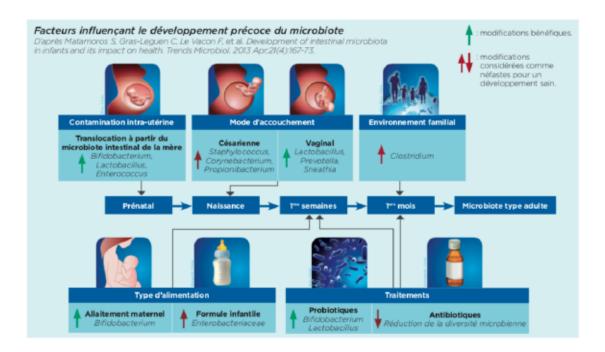


Figure 13 : Résumé des différents facteurs pouvant influencer le développement précoce du microbiote.

(28)

V. <u>Le système immunitaire digestif</u>

Le système digestif est une porte d'entrée aux bactéries extérieures. C'est pour cela que la muqueuse intestinale doit assurer la protection de l'organisme. Le système immunitaire intestinal permet de répondre rapidement et efficacement à l'introduction d'une bactérie pathogène. On distingue deux types de réponse immunitaire : l'immunité innée, réponse immédiate, et l'immunité adaptative, réponse très spécifique mais plus tardive.

De plus, grâce à des mécanismes régulateurs, certains antigènes ne conduisent pas à une réponse immunitaire. C'est la tolérance.

1. L'immunité innée

L'immunité innée est un mécanisme de défense ancestral. C'est une immunité non spécifique de l'antigène ayant pour but de discriminer de façon rapide les antigènes du « soi » et du « non-soi ». Cette réponse possède deux fonctions essentielles : l'élimination du pathogène et l'activation du système adaptatif. La stimulation des Pattern Recognition Receptors (PRR) via les motifs Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) entraîne une réponse inflammatoire aboutissant à terme à une activation cellulaire (macrophage, polynucléaire neutrophile, cellule NK) ainsi qu'à la phagocytose du pathogène.

a. Les acteurs

i. L'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est constitué de plusieurs lignées cellulaires aux fonctions propres. Les cellules souches se situant au fond des cryptes assurent la prolifération cellulaire permettant le renouvellement de l'épithélium intestinal tous les 3 à 5 jours. Les villosités et microvillosités constituées d'entérocytes participent aux fonctions de défense. Cette dynamique permet de maintenir l'effet barrière assuré par l'épithélium.

ii. Les jonctions intracellulaires

Elles sont formées par des protéines transmembranaires permettant l'adhérence des cellules entre elles et empêchant ainsi le passage des micro-organismes. Elles sont au nombre de trois : jonctions serrées, jonctions adhérentes et desmosomes.

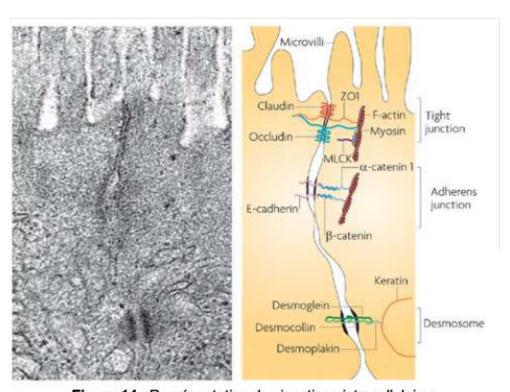


Figure 14 : Représentation des jonctions intracellulaires. (39)

- Les jonctions serrées ont un rôle dans la polarité cellulaire et dans la perméabilité intestinale. Au niveau de l'intestin, elles assurent l'adhérence des cellules, lui conférant la fonction de barrière. Elles sont formées à partir de molécules transmembranaires (occludine, claudine), de protéines d'attachement intracellulaire (protéine accessoire et Zonula Occludens), et de molécules du cytosquelette (actine, myosine).
- Les jonctions adhérentes situées en dessous des jonctions serrées, se composent de molécules transmembranaires (E-cadhérin), de protéines d'attachement intracellulaire (α-catenin, β-catenin) et de molécules du cytosquelette (actine et myosine).
- Les desmosomes représentent l'interaction entre le complexe multi protéique et les filaments de kératine. (39)

iii. Le mucus

Le mucus est un composant de la barrière physico-chimique situé entre l'épithélium intestinal et la lumière intestinale au niveau de la face apicale des cellules épithéliales. Il est formé par l'attachement de nombreuses mucines et joue le rôle de barrière, semi-perméable, diminuant l'accessibilité aux cellules. Le mucus, dont l'épaisseur varie tout au long du tube digestif, est sécrété par les cellules caliciformes. Il est constitué de deux couches : une externe lâche au contact de la flore bactérienne, une couche interne plus dense liée à l'épithélium. Ces mucines sont codées par le gène MUC2, traduit soit de manière constitutive, soit induit par différents stimuli.

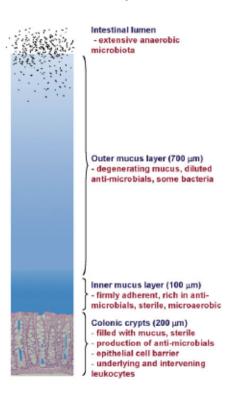


Figure 15 : Représentation du mucus dans le côlon d'une souris.

Le mucus est sécrété par les cellules des cryptes. Il est divisé en deux couches : une couche adhérente, stérile et difficile à éliminer et une couche non adhérente, externe en relation avec les bactéries commensales. (40)

iv. Les peptides antimicrobiens (PAM)

Les peptides antimicrobiens sont produits par les cellules épithéliales, les cellules caliciformes et les cellules de Paneth situées au fond des cryptes de la muqueuse intestinale. Il existe plusieurs familles de peptides antimicrobiens : les défensines, les cathélicidines ou calprotectines. Elles possèdent des propriétés amphipathiques et contrôlent la densité de la flore commensale. Ces peptides sont exprimés tout au long du tractus digestif et participent à la réponse immunitaire grâce à leur interaction avec de nombreux processus cellulaires (cicatrisation, contrôle de l'inflammation, initiation de la réponse adaptative). La diminution de sécrétion de PAM est systématiquement associée à une dysbiose intestinale.

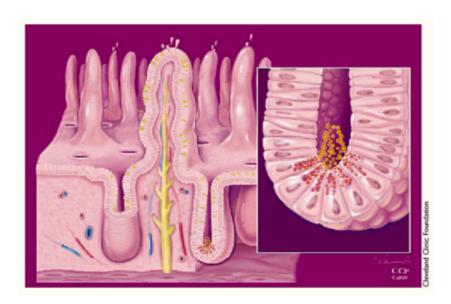


Figure 16 : Représentation des cellules de Paneth, cellules sécrétrices de peptides antimicrobiens.

(41)

v. Les récepteurs épithéliaux

Les cellules épithéliales participent directement à l'immunité innée de par l'expression à leur surface de récepteurs de l'immunité reconnaissant les motifs moléculaires des microorganismes. Ces derniers sont appelés Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP). Ils regroupent entre autres les lipopolysaccharides (LPS), l'ARN double brin et la flagelline. Ils se lient à des récepteurs appelés Pattern Recognition Receptor (PRR), acteurs de l'immunité innée, capables d'induire une réponse inflammatoire ou anti-inflammatoire. Ces récepteurs se divisent en plusieurs catégories :

- Les Toll-like receptor (TLR), récepteurs transmembranaires présents à la surface de la cellule (TLR2 ou TLR5) ou des endosomes (TLR9). Leur signalisation dépend de deux molécules adaptatrices: MyD88 et TRIF. Au nombre de 10, ils ont un rôle essentiel dans la reconnaissance du microbiote et des perturbations écologiques.
- Les NOD-like receptors (NLR), récepteurs intracellulaires, participent à la détection des PAMPs cytoplasmiques et des signaux de dangers. Les plus connus sont NOD1 et NOD2 et les récepteurs de l'inflammasome impliqués dans la régulation de la composition du microbiote.

- RIG-I-Like Receptors (RLR), au nombre de 3, sont des récepteurs cytoplasmiques reconnaissant les ARN viraux.
- C-type-lectine receptors (CLR), récepteurs membranaires détectent les motifs hydrocarbonés contenus dans la paroi fongique. (42)(43)

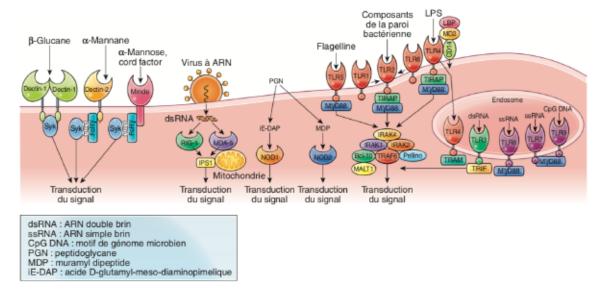


Figure 17 : Les principaux récepteurs de l'immunité innée. L'activation des récepteurs induit une cascade de signalisation intracellulaire conduisant à une réponse immunitaire. (42)

vi. Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées sont des cellules de l'immunité innée récemment décrites. Elles jouent un rôle dans la régulation de l'immunité adaptative face aux bactéries commensales. (44)

Précurseur ILC ID2* ILC groupe 1 ILC groupe 2 ILC groupe 3 NK ILC1 LTi ILC3 Facteur de RORyt/ T-bet/ RORa/GATA3 RORyt T-bet transcription EOMES AhR Enréponse IL-12/IL-18 IL-25/IL-33/TSLP IL-23/IL-1β aux cytokines: Cytokines IFN₂ IL-4/IL-5/IL-13 IL-17/IL-22 sécrétées Réponse aux pathogènes; Réponse aux helminthes; Développement des réponse antitumorale ; réparation de tissus; ganglions et plaques Fonctions allergie, auto-immunité inflammation de Peyer; immunité microbienne

Cellules lymphoïdes innées (ILC)

Figure 18 : Les différentes populations de cellules lymphoïdes innées. Trois groupes coexistent, caractérisés par leur production de cytokines.(44)

vii. Les macrophages résidents

Les macrophages résidents sont présents en nombre dans la lamina propria^{*}. Ils ont pour but de maintenir l'homéostasie intestinale. Ils ont la capacité de phagocyter des cellules en apoptose, des antigènes luminaux et sont capables de remodeler les tissus épithéliaux. Ils possèdent également un pouvoir bactéricide important. Ils produisent des cytokines immunorégulatrices comme l'IL-10 et le TGF-β impliquées dans le phénomène de tolérance. (45)

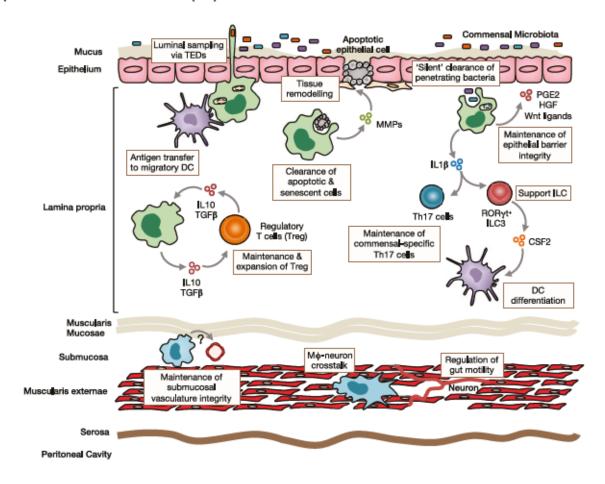


Figure 19 : Rôles des macrophages résidents.

Ils capturent et éliminent les bactéries luminales via leurs dendrites. Ils remodèlent les tissus et stimulent le renouvellement des cellules souches épithéliales, ils maintiennent l'intégrité de la barrière épithéliale, ... (45)

viii. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Les CPA se trouvent dans la lamina propria. Elles jouent le rôle de médiateur entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. En effet, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). (42)

-

^{*} Lamina propria : tissu conjonctif lâche situé sous l'épithélium intestinal

b. <u>Impact du microbiote intestinal sur la réponse</u> immunitaire innée

Les bactéries commensales vivent en symbiose avec le système immunitaire ce qui n'est pas le cas des bactéries pathogènes. Elles entrainent bien souvent une absence de réponse inflammatoire appelée la tolérogenèse, mais peuvent également stimuler le système immunitaire dans certains cas. L'élément clé de l'immunité innée est de distinguer les composés microbiens potentiellement pathogènes et les composés inoffensifs.

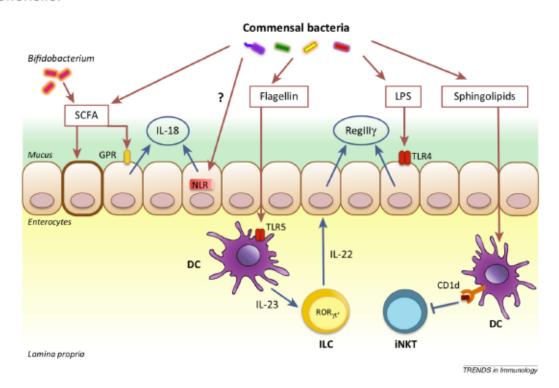


Figure 20 : Influence du microbiote intestinal sur les réponses immunitaires innées. (46)

SCFA: Acide gras à chaine courte, LPS: Lipopolysaccharide, DC: Cellules Dendritiques, iNKT: Lymphocyte T NK invariant, ILC: Cellule lymphoïde innée RORyt: Facteur de transcription: RAR-related orphan receptor gamma, REGIIly: Regenerating islet-derived protein 3 gamma

Le microbiote influe sur la réponse immunitaire par la reconnaissance des PAMPs et autres polysaccharides. Les récepteurs TLR sont situés au fond des cryptes afin d'éviter une stimulation excessive et reconnaissent ces motifs. Les bactéries commensales sont capables de réguler leur densité par des modifications épigénétiques des gènes codant pour les TLR ainsi que la présence des molécules de costimulation. Cela permet le maintien de l'équilibre entre le soi et l'environnement de l'intestin.

Par exemple, la reconnaissance du lipopolysaccharide (LPS)^{*} par les cellules épithéliales intestinales, (cellules jouant un rôle de sentinelle et assurant le transfert des informations importantes aux cellules immunitaires de la lamina propria) induit via la reconnaissance de TLR4 la sécrétion du peptide antimicrobien REG3γ.

•

^{*} LPS : composant majeur de la membrane des bactéries Gram négatif

Ce peptide de la famille des lectines de type C est également induit de façon indirecte par la reconnaissance de la flagelline* par les cellules dendritiques. Ces dernières activent les cellules lymphoïdes innées entraînant la sécrétion d'IL-22, puissant inducteur de peptides antimicrobiens. D'autres signaux existent : la production d'IL-18 via l'activation des récepteurs NOD, les SCFA produit de dégradation des polysaccharides végétaux par le microbiote. L'IL-18 va alors renforcer la barrière intestinale et empêcher la colonisation des bactéries. De plus, les sphingolipides inhibent les cellules T tueuses naturelles invariantes (iNKT). (46)(47)

2. L'immunité adaptative

a. Le tissus lymphoïde associé au tube digestif (GALT)

Le GALT est une structure lymphoïde très organisée. Elle peut être divisée en sites effecteurs constitués de lymphocytes dispersés dans l'épithélium et dans la lamina propria, et de tissus organisés comme les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques, sites inducteurs de la réponse immunitaire.

Les plaques de Peyer matures sont constituées d'un ensemble de gros follicules de cellules B et de zones intermédiaires de cellules T. Ces zones lymphoïdes sont séparées de la lumière intestinale par une couche de cellules épithéliales appelée épithélium associé au follicule (FAE) ainsi que d'une zone plus diffuse appelé le sous-dôme. Le FAE est recouvert de villosités infiltrées par des lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques. Il est composé également de cellules de Microfold (cellule M), cellule spécialisée dans la capture et le transport d'antigènes vers les cellules immunitaires sous-jacentes.

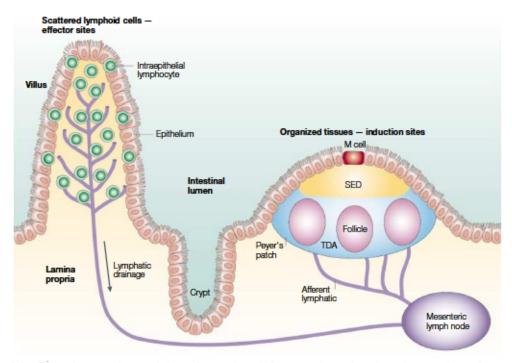


Figure 21 : Représentation schématique des éléments lymphoïdes du système immunitaire intestinal.

(TDA: zone dépendante du thymus, SED: dôme sous endothélial) (48)

-

^{*} Flagelline : protéine structurale du filament flagellaire

b. Les lymphocytes

i. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires ou lymphocyte T helper, sont essentiels au déroulement de la réponse immunitaire adaptative. Ces cellules sont présentes au niveau de la muqueuse intestinale et contribuent à sa protection face aux pathogènes externes. Au cours d'une infection, la reconnaissance de l'antigène présenté par les cellules dendritiques entraine l'activation des LT CD4+ naïfs spécifiques. Ceci amène à leur prolifération et leur différenciation en cellules CD4+ auxiliaires.

En fonction de l'environnement cytokinique, ces cellules ont la capacité de se diviser en différentes sous-populations afin d'éliminer au plus vite et de façon efficace le pathogène. Une fois ce dernier éliminé, il reste une population mémoire ayant la capacité de réagir plus rapidement et plus efficacement à une nouvelle intrusion du même pathogène.

On distingue différentes sous-populations effectrices :

- Les lymphocytes de type Th1: Ils sécrètent majoritairement l'IFNγ, le TNF-α, l'IL-2, cytokines caractéristiques des réponses immunes à médiation cellulaire efficaces contre les infections bactériennes intracellulaires. Ces cellules sont également impliquées dans les maladies auto-immunes.
- Les lymphocytes de type Th2 sécrètent l'IL-4, l'IL-5, et l'IL-13. Ils soutiennent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Ils luttent contre les infections parasitaires extracellulaires et peuvent favoriser les maladies allergiques.
- Les lymphocytes Th17 assurent la défense de l'organisme contre les pathogènes extracellulaires et fongiques, et jouent un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles. Ils sont essentiels au maintien de l'homéostasie intestinale.
- Les lymphocytes T régulateurs sont caractérisés par la présence de plusieurs marqueurs (CD4, CD25, CTLA4 et le facteur de transcription FoxP3) et produisent des cytokines anti-inflammatoires comme le TGF-β et l'IL-10. Ils sont nécessaires au système immunitaire afin d'éviter l'emballement des réponses inflammatoires.

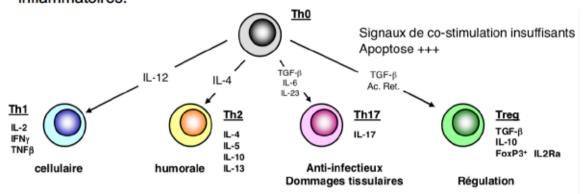


Figure 22 : Différentes populations de lymphocytes T effecteurs.

Lorsque le pathogène est pris en charge, le nombre de lymphocytes T spécifiques est fortement diminué, seule une fraction de lymphocytes mémoires demeure. Cette population constitue une protection à long terme pour l'organisme afin de réagir plus efficacement lors d'une prochaine rencontre.

ii. <u>Les lymphocytes B et les immunoglobulines type</u> A (lgA)

Les lymphocytes B quittent les plaques de Peyer et les ganglions par les systèmes efférents afin de rejoindre la circulation lymphatique et à terme le canal systémique. Une fois activés, ils colonisent tout le territoire muqueux et produisent les IgA spécifiques, ce sont alors des plasmocytes. Ces immunoglobulines vont être prises en charge par les cellules épithéliales intestinales et vont être libérées dans la lumière intestinale sous la forme IgA sécrétoire où elles se fixeront aux antigènes qui leur sont spécifiques. (49)

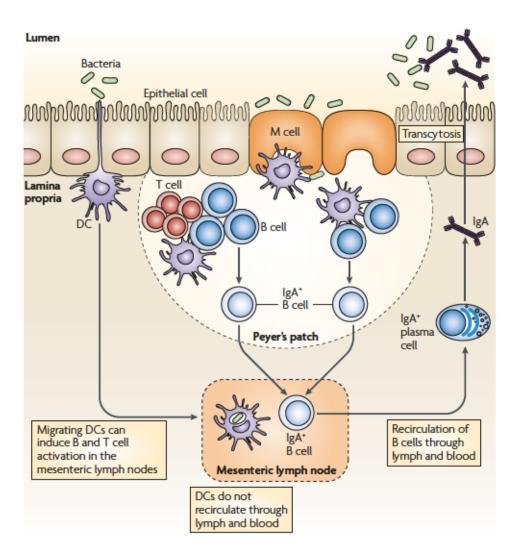


Figure 23 : Production des IgA dirigées contre les bactéries. (49)

c. <u>Influence du microbiote intestinal sur l'immunité</u> adaptative

Les bactéries intestinales jouent un rôle dans l'immunité adaptative. En effet, elles peuvent moduler la fonction des cellules dendritiques et des macrophages locaux afin de réguler les réponses des lymphocytes T effecteurs dans l'intestin, et en particulier les lymphocytes Th17. Elles peuvent également moduler la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et induire des lymphocytes T régulateurs.

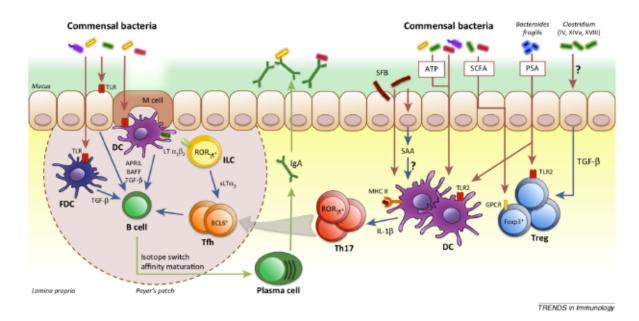


Figure 24 : Influence du microbiote intestinal sur les réponses de l'immunité adaptative. (46)

Trois types de réactions sont possibles suite à l'interaction entre le microbiote et les cellules de l'immunité :

- Les bactéries commensales induisent la production de BAFF, APRIL et TGF-β dans les cellules épithéliales intestinales et les cellules dendritiques. Ceci favorise la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des IgA. De plus, après activation par les bactéries commensales, les cellules dendritiques folliculaires (FCD), principales sources de TGF-β dans les plaques de Peyer, favorisent la différenciation des lymphocytes B. Les bactéries commensales régulent aussi la fonction des cellules lymphoïdes innées entraînant à leur tour la production d'IgA.
- Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) et leurs antigènes sont en contact étroit avec les cellules épithéliales intestinales et induisent la production de la protéine sérum amyloïde A, source d'inflammation. Ceci conduit à la stimulation des lymphocytes Th17.
- Le polysaccharide A de Bacteroides fragilis, certaines espèces de Clostridium ainsi que les acides gras à chaîne courte, entraînent la différenciation des lymphocytes Treg. (46)

3. Homéostasie intestinale et Tolérance

L'homéostasie se décrit comme la capacité de l'organisme à maintenir un état d'équilibre entre les différents composants et ce malgré les variations constantes de l'environnement extérieur. L'homéostasie intestinale minimise les effets néfastes des micro-organismes intestinaux sur la santé lors des perturbations environnementales.

Cet état implique que les bactéries résidentes ne franchissent la barrière intestinale qu'aussi rarement que possible. L'homéostasie est maintenue par une hiérarchie de trois barrières immunologiques :

- Les médiateurs immunitaires (mucus, peptides antimicrobiens et IgA sécrétoires) limitent le contact direct entre les bactéries intestinales et la surface épithéliale réduisant les risques d'invasion.
- Les systèmes d'alarme de détection rapide et de destruction des bactéries parvenant à pénétrer dans les tissus intestinaux.
- La tolérance : maintien de la tolérance vis à vis du microbiote en minimisant l'exposition des bactéries résidentes au système systémique.

En comparant deux types de populations de souris, une sans germes intestinaux et l'autre colonisée, on remarque que le système immunitaire adaptatif est façonné par la présence du microbiote intestinal d'où son extrême importance. En effet, l'augmentation de la taille et du nombre de centres germinatifs dans les plaques de Peyer, et l'augmentation du nombre de plasmocytes, de lymphocytes T effecteurs et de TCR sont observés. Ce mutualisme est possible grâce à la présence des lymphocytes T régulateurs. L'équilibre entre les lymphocytes effecteurs et régulateurs de la muqueuse intestinale est crucial pour l'homéostasie.(3)(49)

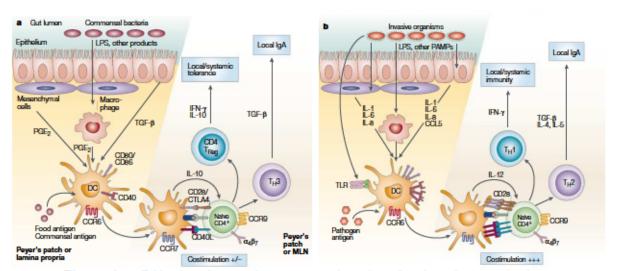


Figure 25 : Rôle du microenvironnement dans les réactions immunologiques. (48)

Figure a: Les protéines alimentaires et les motifs bactériens (LPS) sont pris en charge par les cellules dendritiques. En absence d'inflammation, la prostaglandine de type 2 (produite par les cellules mésenchymateuses et les macrophages) ainsi que le TGF-β (produit par les cellules épithéliales) permettent l'activation des cellules dendritiques. L'antigène est ensuite présenté aux lymphocytes CD4+ naïfs. Ces cellules sous l'influence des différentes cytokines se différencieront soit en LTreg ou en LTh3. Ainsi s'installe une tolérance systémique et locale, avec la production d'IgA.

Figure b: Les agents pathogènes présents à la surface des cellules épithéliales intestinales induisent une inflammation locale par reconnaissance des TLR exprimés à la surface des cellules mésenchymateuses, des macrophages, et des entérocytes. En conséquence, après absorption de l'antigène, les CD produisent l'IL-12. Ce facteur entraînera la production de cellules Th1 provoquant une réaction inflammatoire supplémentaire.

VI. Capacité métabolique du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue le rôle d'organe métabolique pour son hôte. En effet il est doté de différentes fonctions relatives à la capacité des espèces bactériennes à transformer les composés alimentaires en métabolites assimilables par l'hôte.

1. Métabolisme des glucides

Les glucides retrouvés au niveau du côlon proviennent principalement des céréales, des fruits et légumes apportés par l'alimentation de l'individu. Ils se composent d'amidon, de polysaccharides végétaux, de certains oligosaccharides et sucres comme l'inuline, les gommes, les mucilages et les fructo-oligosaccharides représentant une large gamme de polysaccharides. La quantité totale de fibres fermentescibles atteignant chaque jour le côlon varie entre 10 et 60 grammes par jour selon le régime alimentaire.(3)(50)

a. Dégradation des glucides

L'écosystème intestinal humain est capable de dégrader une large gamme de polysaccharides en milieu anaérobie. C'est un processus complexe mettant en jeu différents groupes microbiens aux activités métaboliques complémentaires. Ces micro-organismes interagissent entre eux pour former une chaîne trophique assurant le changement des macromolécules en métabolites fermentaires.

En premier lieu, l'hydrolyse des polysaccharides par les bactéries hydrolytiques aboutit à la formation de fragments plus petits (oses, oligosides...). Cette dégradation nécessite l'action de différentes enzymes de type hydrolase appartenant aux familles des glycosides-hydrolases, polysaccharides-lyases et des carbohydrates-estérases. Ces enzymes permettent aux micro-organismes fibrolytiques d'hydrolyser les polyosides végétaux et d'utiliser les produits de dégradation comme source de carbones et d'énergie.

La dégradation des fibres des parois végétales permet de libérer des macronutriments (polyphénols, vitamines ...) aux propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires.

Les principales espèces bactériennes pour lesquelles une activité hydrolytique a été démontrée appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, et *Roseburia* ainsi qu'à certaines espèces de *Clostridium*, *Eubacterium*, et *Enterococcus*. Les espèces du genre *Bacteroides* ont la capacité d'utiliser différents polyosides, ce qui leur permet de s'adapter aux différents régimes alimentaires.

Les autres espèces sont particulièrement affectées par les changements alimentaires au vu de leur spécificité à l'hydrolyse d'un substrat donné.

Une même fonction hydrolytique peut être retrouvée dans différentes espèces bactériennes.

En effet la plupart des espèces bactériennes de l'intestin sont capables de dégrader l'amidon et de l'utiliser comme source d'énergie. *Bacteroides* est la principale bactérie capable de le faire, à laquelle s'ajoutent de nombreuses bactéries Gram + (*Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*).

Au niveau des polymères de la paroi cellulaire (composée principalement de cellulose), la dégradation est effectuée par les espèces *Bacteroides*, *Ruminococcus* et *Enterococcus*. Cependant la prévalence de ces espèces varie d'un individu à un autre selon sa prédisposition à produire du méthane. (3)(50)

b. Fermentation des glucides

Au vu de la diversité des glucides non digestibles, et du nombres d'espèces capables d'en assurer la fermentation, le nombre de voies métaboliques est restreint. La majorité des espèces bactériennes utilisent la voie de la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate, métabolite central du processus de fermentation. La transformation du pyruvate permet d'obtenir par différentes voies des produits terminaux de fermentation dont les acides gras à chaine courte (AGCC: propionate, butyrate, acétate) et des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone et méthane chez certains sujets). Les principaux AGCC sont rapidement absorbés par les cellules épithéliales puis métabolisés dans différents organes (épithélium intestinal, foie muscles, cerveau ...).

Certaines espèces produisent également des métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'éthanol ou le formate qui sont métabolisés par d'autres espèces ce qui permet d'éviter leur accumulation. Ces composés participent au maintien de la diversité microbienne dans le côlon.

La majorité des espèces présentes dans le côlon produisent de l'ATP (par voie de décarboxylation oxydative du pyruvate). (3)(50)

c. Devenir des métabolites bactériens

L'acétate est utilisé comme précurseur de synthèse du cholestérol et d'acide gras à chaine longue par les cellules hépatiques. Il a également une action sur les mécanismes de satiété au niveau de l'hypothalamus.

Le propionate joue un rôle dans la réduction de la lipogenèse, inhibe la synthèse du cholestérol et l'activation des récepteurs spécifiques type GPR41 et GPR43. Il régule également la production d'hormones de satiété.

Le butyrate, métabolisé par les colonocytes, favorise la différenciation cellulaire et la prolifération de l'épithélium colique. Cela permet de renforcer sa fonction de barrière intestinale. Il aurait également des propriétés anti-cancéreuses en stimulant l'apoptose. Il inhibe certains dommages liés au stress oxydatif et enfin active la néo-glycogénèse intestinale. (3)(50)

2. Métabolisme des lipides

Les lipides sont majoritairement absorbés dans l'intestin grêle. La fraction restante non absorbée arrive quant à elle jusqu'au côlon. Cette quantité est estimée à environ 5 à 8 g par jour et est dépendante du régime alimentaire de l'hôte ainsi que de ses conditions physiologiques (maladie ...). Les bactéries du microbiotes intestinal sont dotées d'activités enzymatiques multiples permettant leur dégradation (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation ...).

Le microbiote intestinal est capable de transformer le cholestérol en coprostanol, molécule non absorbée et éliminée directement dans les fèces. Plusieurs études ont montré que le métabolisme du cholestérol suit une répartition bimodale au sein de la population humaine. Chez la majorité des individus plus de 70% du cholestérol est métabolisé par le microbiote alors que pour une minorité moins de 20% du cholestérol est transformé. Cette répartition est liée au nombre de bactéries réductrices de cholestérol présentes dans le tube digestif. On estime qu'une population supérieure ou égale à 10⁸/g de contenu digestif est nécessaire pour une conversion totale du cholestérol intestinal. En 2007, la souche bactérienne apparentée à l'espèce Bacteroides dorei a été isolée et caractérisée sur un échantillon fécal humain comme la souche bactérienne capable de convertir le cholestérol.

L'absorption de lipides est associée à la sécrétion d'acides biliaires (acides cholique et chénodésoxycholique) synthétisés dans le foie et conjugués à la glycine ou à la taurine, composés bioactifs. Environ 5% des sels biliaires échappent au cycle entérohépatique et parviennent jusqu'au côlon où leur métabolisme donnera des acides biliaires secondaires dont les deux principaux sont l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique. (50)(51)

3. Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est quantitativement moins importante que celle des glucides mais reste fondamentale. En effet, 12 à 18 grammes/jour de protéines parviennent jusqu'au côlon. Elles sont issues soit des protéines alimentaires résiduelles soit des protéines d'origine endogène. C'est la principale source d'azote pour le microbiote intestinal. Leur métabolisme fait intervenir plusieurs espèces aux activités complémentaires (protéases, désaminases, transaminases ...). Les bactéries dites « protéolytiques » appartiennent aux genres Bacteroides, Clostridium, Propionibacterium, Fusobacterium, Streptococcus, et Lactobacillus, possédant une activité protéasique qui permet d'hydrolyser les protéines en peptides et acides aminés. La fermentation de ces acides aminés consiste en plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la voie principale est la voie réductrice de désamination aboutissant à la formation des AGCC et de l'ammoniac. Des composés phénoliques et indoliques, potentiellement toxiques, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés sont également retrouvés. Le pH des protéases bactériennes est proche de la neutralité les rendant plus actives au niveau du côlon distal. (3)(50)

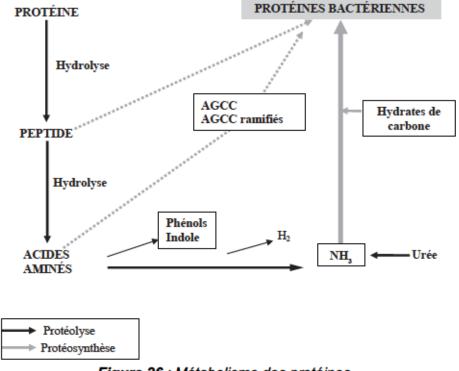


Figure 26 : Métabolisme des protéines. (50)

AGCC : acide gras à chaine courte, H2 : dihydrogène, NH3 : ammoniac

4. Métabolisme des gaz

L'hydrogène est le gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires, (soit environ 300 ml/g de substrat). Son élimination par voie anale, pulmonaire ou sa transformation via les bactéries hydrogénotrophes est essentielle à l'efficacité des processus fermentaires. Le rôle de ces bactéries est fondamental car elles maintiennent la pression partielle en hydrogène afin de permettre une oxydation complète du substrat et d'augmenter le gain total d'ATP pour le microbiote.

Il existe trois types de transformations de l'hydrogène :

- La voie de la méthanogènese effectuée par les Archaea méthanogènes avec pour Archaea prédominante Methanobrevibacter smithii présent dans le microbiote colique de 30 à 50% des personnes de la population.
- La voie de l'acétogenèse réductrice synthétisant de l'acétate à partir de l'hydrogène et du dioxyde de carbone par les espèces acétogènes hydrogénotrophes appartenant au phyla des Firmicutes mais à différents genres bactériens (Blautia, Clostridium, Streptococcus)
- La voie de la sulfato-réduction effectuant la réduction du sulfate en sulfure par le genre prédominant Desulfovibrio. Le sulfure produit est potentiellement toxique pour les cellules eucaryotes. (3)(50)

5. Synthèse des vitamines

Le microbiote intestinal humain participe à la production de vitamines. En effet il synthétise la vitamine K2 ou ménaquinone, la vitamine B12 ou cobalamine et B8 ou la biotine. Cette production complète l'apport alimentaire ce qui constitue un pool de vitamines. (3)

VII. <u>Déséquilibre du microbiote et pathologies</u>

Notion de dysbiose

La dysbiose intestinale se définit comme une perturbation de la relation de bénéfice mutuel entre l'hôte et son microbiote. Elle donne lieu à un changement qualitatif et quantitatif de la composition du microbiote à l'origine de différents troubles.

La dysbiose se manifeste par trois mécanismes :

- L'excès de microorganismes délétères
- · La diminution des microorganismes bénéfiques
- La perte de structure de l'écosystème



Figure 27 : Illustration représentant les trois types de dysbioses. (52)

S : microbiote du sujet sain, A : augmentation des bactéries pathogènes, B : déclin des espèces bénéfiques, C : diminution de la diversité

Plusieurs causes sont à l'origine de cette perturbation : la génétique, le régime alimentaire, le style de vie, les infections, les antibiotiques, le stress, le vieillissement... Ce changement dans la diversité du microbiote peut être source de différentes pathologies comme les diarrhées, les maladies métaboliques, l'allergie, l'obésité, les maladies psychiatriques, les inflammations chroniques...

2. Les troubles fonctionnels intestinaux

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) sont définis par la *Rome Foundation* comme des troubles de l'interaction intestin-cerveau. Leur classement s'effectue selon des symptômes gastro-intestinaux comme la perturbation de la motilité, l'hypersensibilité viscérale, l'altération de la fonction muqueuse et immunitaire, la modification du microbiote intestinal et l'altération du système nerveux central. Selon la classification Rome IV, il existe 53 TFI définis sur des critères symptomatiques.

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) représente 40% à 45% des TFI chez l'enfant. Le microbiote intestinal joue un rôle clé dans le SII, son déséquilibre favorise l'altération de la barrière intestinale à l'origine d'une inflammation de bas bruit conduisant à une sensibilisation des afférences sensitives du système nerveux entérique.

Au cours du SII chez l'adulte deux souches bactériennes ont montré leur efficacité : il s'agit de *Bifidobacterium infantis 35624* et de *Lactobacillus plantarum 299v.* (53)

Pathologies symptômes associés	Dysbiose observée	
,,	PHYLUM/CLASSE/ORDRE/FAMILLE	ESPECES
Coliques du nourrisson	Proteobacteria	Lactobacillus Bifidobacterium Bactéries produisant du butyrate Bactéries coliformes Klebsiella
Pleurs, agitation ou irritabilité récurrente ou prolongée sans causes précises	Bacteroidetes Firmicutes	Serratia Vibrio Escherichia Enterobacter aerogenes Yersinia Pseudomonas
SII de l'enfant Douleurs abdominales soulagées par la défécation, accompagnées de modifications de la consistances des selles et de leur fréquence	Ratio Firmicutes/Bacteroidetes <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Clostridiales</i>	Veillonella Dorea Bifidobacterium Collinsella Haemophilus parainfluenzae
SII de l'adulte Association de douleurs abdominales chroniques ou d'un inconfort abdominal, de ballonnements et de troubles du transit	Enterobacteriacea Lactobacillales Ratio Firmicutes/Bacteroidetes Ruminococcaceae	Lactobacillus Bifidobacterium Ruminococcus Methanogens Veillonella Faecalibacterium

Constipation chronique chez l'adulte

Insatisfaction de défécation due soit à des selles peu fréquentes soit à une difficulté d'exonération soit les deux Bacteroides
Bifidobacterium
Clostridium difficile
Lactobacillus
Faecalibacterium
prausnitzii

Tableau 2 : Principaux TFI et dysbioses associées. (54)

En rouge : diminution, En vert : augmentation, En bleu : Augmentation ou diminution selon les études.

3. Microbiote et obésité

Le surpoids et l'obésité sont définis par une accumulation anormale ou excessive de graisse ce qui représente un risque pour la santé. Ces pathologies sont la cause d'un déséquilibre entre les apports caloriques et les dépenses énergétiques. Ils sont évalués par l'indice de masse corporelle (IMC) = poids (en kilogrammes) / la taille (en mètres) au carré. On distingue le surpoids (IMC ≥ 25) et l'obésité (IMC ≥30). D'après l'OMS, en 2016, plus de 1,9 milliard de personnes adultes étaient en surpoids dont plus de 650 millions de personnes obèses. La prévalence a presque triplé entre 1975 différents facteurs environnementaux, 2016. Parmi les génétiques, comportementaux et psychologiques, l'influence du microbiote intestinal a été identifié comme étant un des facteurs intervenant dans l'obésité.

Les premières données montrent le rôle des bactéries intestinales dans la régulation du stockage des graisses. Selon une étude, le transfert de selles d'animal obèse chez des souris axéniques à entraîné une augmentation de 60% de leur graisse corporelle totale malgré une réduction alimentaire.

Deux mécanismes entrent en jeu :

- L'augmentation de la lipogenèse via la fermentation des acides carboxyliques à chaîne courte
- La diminution de l'expression du facteur FIAF, inhibiteur de l'activité de la lipoprotéine lipase. Cette diminution provoque une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase permettant d'hydrolyser les triglycérides en acides gras capables d'être captés par les tissus périphériques pour être stockés ou oxydés. Ce facteur FIAF joue donc un rôle important en tant que médiateur entre le microbiome et la régulation du poids corporel. (55)

-

^{*} Axénique : souris n'ayant pas de microbiote intestinal

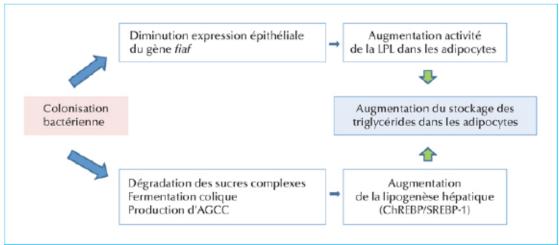


Figure 28 : Microbiote et régulation métabolique chez la souris. (56)

LPL: lipoprotéine lipase, FIAF: fasting induced adipocytes factor

D'après une autre étude, l'ingestion de repas riches en lipides est liée à une augmentation (x 2N, x 4N) des taux circulant de lipopolysaccharides, molécules pro-inflammatoires issues de la paroi des bactéries Gram négatifs. Considéré comme une endotoxine, le lipopolysaccharide provoque une modification de la flore intestinale. Chez la souris, après analyse de son microbiote, une endotoxémie métabolique provoque une diminution importante du nombre de *Bifidobacterium spp*, d'Eubacterium rectale, de Clostridium coccoides et des bactéries associées aux Bacteroides. Dans un contexte d'inflammation basale et d'hyperperméabilité de la paroi intestinale, une augmentation des taux de LPS plasmatique circulant est observée. Associé à son récepteur (TLR-4) le complexe LPS/TLR4/CD14 entraîne une augmentation de l'inflammation et une diminution de la sensibilité à l'insuline. (57)

L'obésité est une pathologie complexe, avec des changements qualitatifs et quantitatifs des différents phyla bactériens. Aujourd'hui les études se tournent essentiellement sur *Akkermansia muciniphila*, bactérie impliquée dans la dégradation des mucines ainsi que dans la production des acides gras à chaines courtes, des acides aminés, des cofacteurs et des vitamines. Chez les souris obèses, *A. muciniphila* est présente en faible quantité. Lors de son introduction, une diminution de la masse grasse, de l'insulino-résistance et de l'inflammation est observée. L'étude MicroObese démontre que *A. muciniphila* n'est utile que si la diversité bactérienne est présente dans l'écosystème. (58)

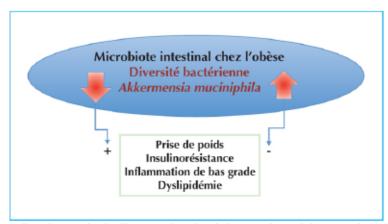


Figure 29 : Complication métabolique selon la richesse bactérienne chez l'Homme obèse. (56)

4. Microbiote et maladies cardio-vasculaires

Le microbiote intestinal est impliqué dans les maladies cardio-vasculaires via trois métabolites fécaux:

- Le TMAO : Oxyde de Triméthylamine
- · Les acides gras à chaine courte
- Les acides biliaires

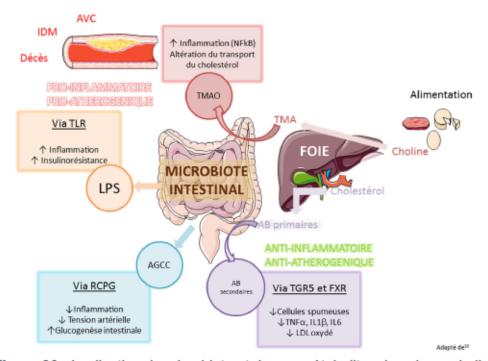


Figure 30 : Implication du microbiote et de ses métabolites dans les maladies cardiovasculaires.
(59)

<u>Le TMAO</u>: Le TMAO provient de l'oxydation de la Triméthylamine suite au métabolisme de la phosphatidylcholine, retrouvée dans l'alimentation (viande rouge, œuf, fromage), par le microbiote. Un taux augmenté de TMAO chez la souris a entraîné le développement de plaques d'athérome. Suite à l'administration d'un antibiotique, le taux de TMAO a diminué jusqu'au renouvellement de la flore intestinale. Chez l'homme le métabolisme de la L-carnitine est associé à une augmentation des risques cardiovasculaires.

<u>Les acides biliaires</u>: ils sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol. Les acides biliaires secondaires présentent un rôle anti-inflammatoire par stimulation des récepteurs FXR et TGR5 inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6).

Les acides gras à chaîne courte : acide acétique, acide propionique et acide butyrique. Peu d'études existent à ce sujet, mais une injection concomitante d'histone désacétylase et de butyrate diminuerait la taille de l'AVC. Lors d'un AVC, le microbiote montre une prédominance à *Collinsella*. En analysant les plaques d'athéromes, on retrouve de l'ADN bactérien notamment celui de *Chlamydiae pneumoniae*. De plus, dans des modèles de souris hypertendues, la dysbiose intestinale montre un ratio Firmicutes / Bacteroidetes augmenté.

5. Microbiote et cancer

D'après l'OMS, le terme cancer se définit comme une prolifération rapide de cellules anormales pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. Les cellules cancéreuses proviennent de la modification génétique de cellules normales échappant à la régulation du système immunitaire. En se disséminant dans d'autres organes ces cellules forment des métastases. (60)

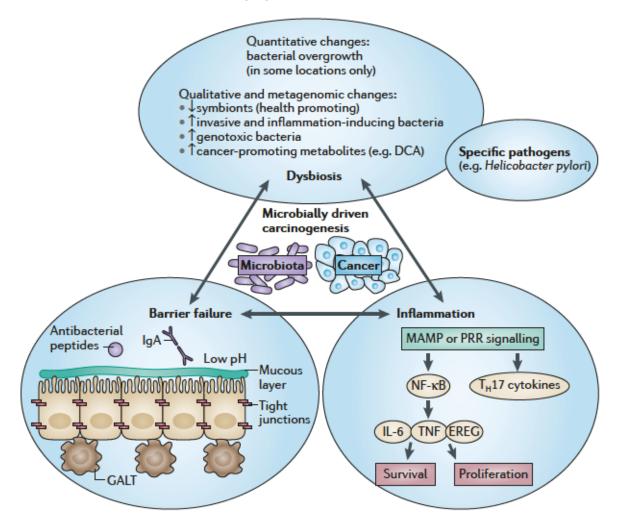


Figure 31 : Mécanisme d'interaction hôte - microbiote montrant les échecs de régulation entrainant un processus de cancer.

(61)

La dysbiose causée par le vieillissement, les facteurs environnementaux, l'alimentation, le métabolisme ... déclenche un processus inflammatoire provenant de la reconnaissance des motifs bactériens par les TLR.

L'étude d'une souris « germ free » met en évidence les processus par lesquels le microbiote entraîne la cancérogénèse. En effet chez la souris, une déplétion du microbiote intestinal provoqué par un traitement antibiotique de large spectre donne lieu à un développement de cellules cancéreuses. Les bactéries du microbiote sont responsables des effets anti-tumoraux par l'activation de l'immunité innée. Cette dernière est capable de convertir une réponse tumorale en réponse anti-tumorale. Le microbiote bactérien déclenche rarement l'immunité innée nécessaire pour les réponses anti-tumorales. Il induit le plus souvent une inflammation chronique de bas grade qui favorise la maladie.

Le microbiote intestinal est donc un point clé et possède la capacité de moduler le métabolisme de l'hôte, l'inflammation et l'immunité. Récemment des études ont montré qu'il serait impliqué dans l'initiation et/ou la progression de divers cancers mais aussi dans la réponse aux traitements anticancéreux. Ainsi le criblage microbiotique d'un individu pourrait améliorer l'efficacité des médicaments mais aussi réduire les effets indésirables associés. Au vu de l'action directe du microbiote sur le métabolisme des chimiothérapies par voie orale et parentérale, il conviendrait par la suite d'identifier une combinaison d'espèces pouvant réduire la toxicité systémique des chimiothérapies, tout en favorisant leur action principale. Par exemple, l'administration de lyophilisat de *L. acidophilus* et *B. bifidum* permet la diminution de la toxicité intestinale des patients traités sous cisplatine ainsi que ceux sous radiothérapie. La tolérance au traitement est renforcée ce qui favorise une meilleure adhésion. (62)

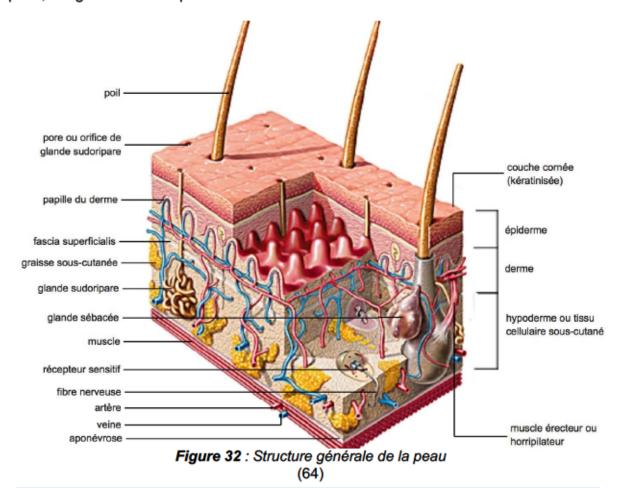
Récemment, un programme européen nommé ONCOBIOME a débuté. Il consiste à identifier le microbiote intestinal des patients afin d'évaluer son impact dans le développement du cancer, dans la réponse aux traitements et dans leur toxicité. Le but est de développer des produits permettant de diagnostiquer le déséquilibre intestinal du patient et de proposer un probiotique capable de relancer l'immunité endogène du patient. Cette étude durera 5 ans et elle est proposée pour le cancer du sein, du colon, du poumon et du mélanome. (63)

Partie II: La peau et le microbiote cutané

I. Structure générale

La peau est un organe important pour l'homme puisqu'elle représente une surface de 2m² et un poids d'environ 5kg, variable selon les individus. Cette « enveloppe » du corps assure différentes fonctions comme la protection de l'organisme, la thermorégulation, la synthèse de vitamine D, la participation aux réponses immunitaires et la réception d'informations sensorielles.

La peau est une structure complexe composée de trois couches superposées : l'épiderme, le derme et l'hypoderme ainsi que de différentes annexes : les ongles, les poils, les glandes sudoripares et sébacées.



Carte d'identité de la peau chez l'adulte

- Surface : 1,8 m³
- Poids: 4,5 kg
- Épaisseur moyenne : 1,2 mm
- Rapport surface/épaisseur : 150 000
- 5 millions de follicules pilo-sébacés
- 3 millions de glandes sudoripares eccrines
- ph 4,2 à 6,1 (manteau acide) avec variations régionales

Figure 33 : Carte d'identité de la peau chez l'adulte

1. L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il mesure entre 1 et 4 millimètres selon les endroits (fin au niveau des paupières et plus épais au niveau du dos). Il est en renouvellement continu, et est constitué à 80% de kératinocytes, cellules assurant la fonction de barrière cutanée et à 20% d'autres cellules :

- Les mélanocytes assurant la synthèse de la mélanine responsable de la pigmentation de la peau.
- Les cellules de Langerhans, cellules du système immunitaire, appartenant au groupe des cellules présentatrices d'antigènes
- Les cellules de Merkel, cellules neuroépithéliales assurant le toucher fin.

Ces 4 populations cellulaires sont réparties en 5 couches, la couche germinative (stratum germinativum), la couche épineuse (stratum spinosum), la couche granuleuse (stratum granulosum), la couche claire (stratum lucidum exclusivement dans la peau très épaisse) et superficiellement la couche cornée (stratum corneum). Chaque strate correspond à un état morphologique du kératinocyte suite à sa migration et sa différenciation au sein de l'épiderme.

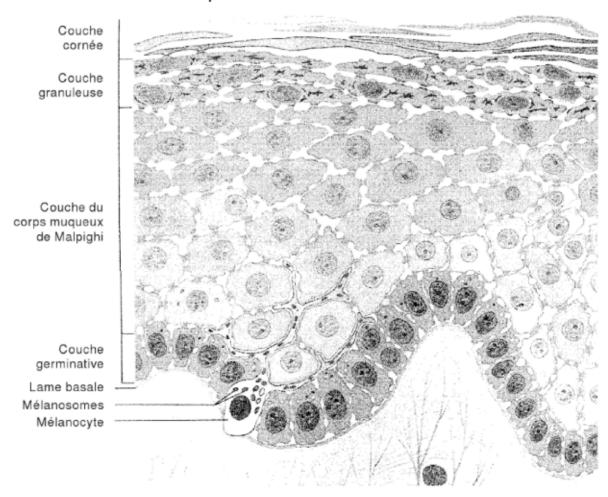


Figure 34 : L'épiderme et ses différentes couches cellulaires (66)

Au niveau de la couche basale ou couche germinative, les cellules souches ou kératinocytes forment une ligne monocellulaire de cellules cylindriques implantées sur les papilles du derme. Dotées d'une activité mitotique intense, elles permettent le renouvellement rapide de l'épiderme.

Ensuite, le kératinocyte prend un aspect épineux. En effet les cellules sont volumineuses, polygonales et leur cytoplasme est constitué de tonofilaments encore appelés kératine. Il va ensuite se charger en granulations basophiles (kératohyaline contenant la pro-filaggrine et des kératinosomes ou corps d'Odland). La cellule finit par s'aplatir et perdre son noyau, le kératinocyte devient alors un cornéocyte. Cette cellule est alors remplie de filaggrine. La couche cornée constituée de 4 à 20 superpositions de cellules se divise en deux parties : la couche cornée compacte assurant la fonction barrière grâce aux cornéodesmosomes et la couche desquamante. Ce processus de kératinisation s'effectue en 3 semaines, temps raccourci en cas de pathologie cutanée.(66)(67)(68)

2. Le derme

Le derme représente la charpente de la peau. Il est relié à l'épiderme par une zone d'adhérence favorisant les échanges autour de la lame basale épidermique que l'on appelle la jonction dermo-épidermique. C'est un tissu conjonctif dense qui renferme le système vasculaire, les fibres nerveuses, et les récepteurs. Il est également le siège des diverses annexes cutanées.

Le derme peut être divisé en deux parties :

- Le derme papillaire, lâche et très vascularisé, constitué de fines fibres de collagène et de fibres élastiques. Il participe aux échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme.
- Le derme réticulaire, tissu conjonctif dense, lié à l'hypoderme. Il contient de grosses fibres de collagène disposées de façon irrégulière. (66)(67)(68)

3. L'hypoderme

L'hypoderme est formé par le tissu adipeux blanc sous-cutané. Il est réparti différemment selon le sexe de l'individu. Il représente 15% à 20% du poids corporel et constitue un véritable réservoir énergétique car il permet le stockage des triglycérides et leur mobilisation ainsi que la sécrétion d'adipokines et la production d'hormones stéroïdes. L'hypoderme joue également un rôle d'isolant thermique et mécanique. (66)

4. Annexes

a. Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares ou glandes sudorales sont divisées en deux types :

- Les glandes eccrines présentes sur tout le corps. Elles sécrètent la sueur, liquide aqueux, incolore et salé.
- Les glandes apocrines localisées dans des zones particulières du corps, et souvent annexées aux follicules pilosébacés dans certaines régions comme les plis axillaires, les plis inguinaux et les plis inter-fessiers. Leur sécrétion est opaque, grasse et alcaline. (65)(67)(68)

b. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont réparties sur la majeure partie du corps et sont plus nombreuses au niveau du visage et du dos. Elles ont pour fonction de produire le sébum, constituant du film hydrolipidique cutané. Elles se situent dans le derme moyen et sont souvent associées au follicule pileux. La glande sébacée est une glande acineuse en grappe dont la sécrétion est de type holocrine*. (65)(67)(68)

c. Le follicule pilo-sébacé

Le follicule pilo-sébacé est une structure épidermique comprenant trois éléments :

- Le poil
- Le muscle arrecteur du poil
- La glande sébacée ou glande apocrine dans certaines régions.

(65)(66)(67)(68)

d. L'ongle

L'ongle est une annexe kératinisée située sur la partie supérieure des doigts et des orteils. Il se compose de :

- La racine : cachée par le pli unguéal proximal.
- La lunule : représente le croissant blanchâtre à la base des ongles
- La zone rosée : plus grande partie de l'ongle, richement vascularisée
- Le bord de l'ongle : partie distale de l'ongle

L'ongle permet d'assurer un rôle de protection, de préhension, et d'agression. (65)(50)(51)(68)

^{*} Holocrine : se dit d'une glande dont la sécrétion est le résultat de la séparation et de l'expulsion complète des cellules sécrétantes qui la constituent.

II. Vascularisation et innervation cutanée

1. La vascularisation cutanée

Présente dans le derme et l'hypoderme, la vascularisation cutanée permet d'assurer la nutrition et l'élimination des déchets des tissus. L'épiderme n'est pas vascularisé et se nourrit à partir des réseaux capillaires des papilles dermiques.

La circulation cutanée participe à la thermorégulation via les anastomoses artérioveineuses, du maintien de la pression artérielle, à la nutrition, à l'hémostase, à l'angiogenèse, et à l'immunité. (66)

2. La circulation lymphatique

Le réseau lymphatique permet le drainage du liquide interstitiel. Au niveau de chaque papille dermique*, on retrouve un capillaire lymphatique en « doigt de gants ». C'est un réseau parallèle au système artério-veineux.

Les vaisseaux lymphatiques participent à la défense de l'organisme, à l'équilibre hydrique, et au drainage des métabolites cellulaires. (66)

3. L'innervation

La peau est un organe sensoriel majeur du fait de ses contacts permanents avec l'environnement. L'innervation cutanée est composée de fibres nerveuses sensitives ainsi que de récepteurs sensoriels cutanés (sensibilité mécanique, thermique, nociception). (66)

III. La barrière cutanée

La barrière épidermique joue le rôle d'interface entre l'organisme et l'environnement extérieur. Cette fonction est essentielle afin de limiter la diffusion d'agents chimiques, de rayonnement UV, ainsi que la pénétration de pathogènes dans l'organisme. Ceci s'effectue de façon physique via les différents composants cellulaires et protéiques mais aussi de façon chimique via les peptides antimicrobiens, et le pH. Elle possède trois types de propriétés :

- Photoprotection
- Immunité
- Perméabilité.

(69)

^{*} Les papilles dermiques forment le derme papillaire. Elles apportent les nutriments et l'oxygène nécessaire aux différentes couches de l'épiderme.

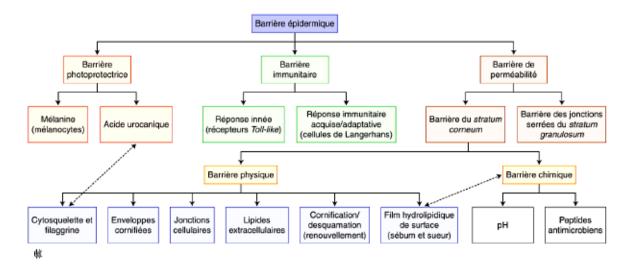


Figure 35 : La fonction barrière de l'épiderme (69)

1. Barrière photoprotectrice :

Bien que l'exposition aux rayonnements UV soit indispensable à la synthèse de la vitamine D, les effets nocifs (vieillissement cutanée, érythème cutané ...) restent nombreux. C'est pour cela qu'il existe des systèmes endogènes de photoprotection. Cette fonction est attribuée aux grains de mélanine ainsi qu'à l'acide uricanique, produit de dégradation de la filaggrine. (69)

2. Barrière physique

La fonction de barrière physique est liée à la cornéification : transformation du kératinocyte en cornéocyte.

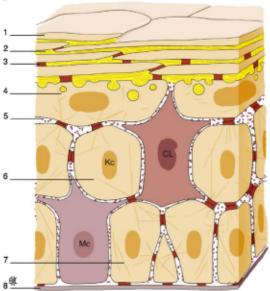


Figure 36 : Architecture de la barrière épidermique 1 : cornéocytes, 2 : lipides intercornéocytaires, 3 : corneodesmosomes, 4 : stratum granulosum, 5 : matrice intercellulaire, 6 : stratum spinosum, 7 : stratum basale, 8 : membrane basale (69)

L'interaction des différents éléments de l'épiderme lui confère une architecture semblable à un mur où les briques représentent les cornéocytes, où le ciment évoque les lipides intercornéocytaires et où la résistance est conférée par les conéodesmosomes. (69)

a. Les cornéocytes

Les cornéocytes sont des cellules plates. Elles sont formées lors de la dernière étape de différenciation des kératinocytes, lors de la perte de leurs noyaux. Leur cytosquelette est composé en majorité de kératine. Cette dernière forme des filaments intermédiaires permettant d'assurer la cohésion et l'élasticité de l'épiderme. Lors de cette transformation, les granules lamellaires répandent leur contenu dans l'espace extracellulaire afin de former la matrice lipidique. (69)(70)

b. La filaggrine

La filaggrine est la protéine clé du processus de cornéification. Elle est produite dans le kératinocyte sous forme d'un précurseur, la profilaggrine, complexe protéique fortement phosphorylé (500KDa).

Lors du passage de la couche granuleuse à la couche cornée, la profilaggrine est déphosphorylée et clivée par différentes enzymes en molécule individuelle de filaggrine. Celle-ci, permet l'agrégation et la réticulation des filaments intermédiaires de kératine donnant un aspect condensé.

Elle possède plusieurs fonctions de par sa dégradation en acides aminés :

- l'hydratation de l'épiderme
- le maintien d'un pH bas
- l'absorption des rayons UV

(69)(71)

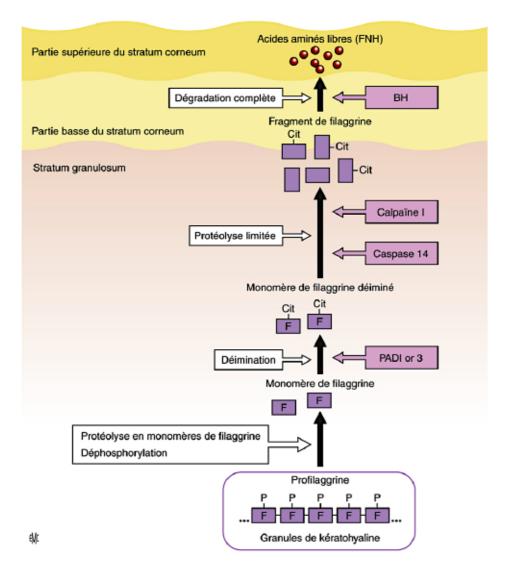


Figure 37 : Dégradation de la filaggrine dans l'épiderme

F: filaggrine, FNH: facteur naturel d'hydratation, cit: citruline, PADI: peptidylarginine déiminase, BH: Bléomycine hydrolase. Après protéolyse de la profilaggrine en monomère de filaggrine, intervention de trois peptidylarginine déiminases impliquées dans la conversion des résidus d'arginine en citruline. Puis étape de dégradation de la filaggrine en acides aminés hydrophiles. (72)

c. L'enveloppe cornifiée

L'enveloppe cornifiée joue un rôle important dans la fonction de barrière. Épaisse de 5 à 10 nm, elle est composée d'un complexe de plusieurs protéines comme la kératine, la filaggrine, l'involucrine, l'envoplakine, la loricrine... la rendant rigide, insoluble et chimiquement stable.(69)(71)

d. Les lipides intercellulaires

Les lipides intercellulaires saturent les espaces intercornéocytaires. Sécrétés par les kératinocytes, ils se composent d'un mélange quasi équimolaire de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres ce qui participe à une fonction de barrière efficace. Une quantité augmentée d'acides gras libres participe à la diminution du pH cutané limitant la prolifération des germes pathogènes. (71)

e. Les cornéodesmosomes

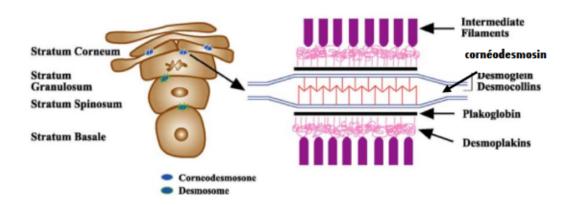


Figure 38 : Structure d'un cornéodesmosome (70)

Les cornéodesmosomes sont des desmosomes spécialisés dans la cohésion des cornéocytes. Ils font partie de la famille des cadhérines, glycoprotéines transmembranaires extracellulaires. C'est l'incorporation de la partie extracellulaire de la cornéodesmosine (protéine spécifique) qui organise la transition entre les deux couches.

3. Homéostasie de la barrière cutanée :

Au vu de sa capacité de renouvellement, l'épiderme est capable de réagir à de nombreuses perturbations. En effet, chaque changement dans la couche cornée résulte de la prolifération des kératinocytes basaux. L'homéostasie épidermique représente un ensemble de processus permettant le maintien de l'équilibre entre la production et la desquamation des kératinocytes/cornéocytes. La cohésion des cornéocytes entre eux est assurée par les cornéodesmosomes. Leur dégradation est réalisée sous l'action de nombreuses enzymes protéolytiques extracellulaires (les kallikréines) et intracellulaires (les cathepsines). Afin d'éviter la dégradation excessive des cornéodesmosomes, des mécanismes de régulation sont mis en place. Par exemple, l'inhibiteur LEKTI cible les kallikréines ce qui contrôle leur activité protéolytique. (71)

IV. Le microbiote cutané

Dès la naissance, les micro-organismes colonisent la peau et forment ainsi la flore cutanée. Cette flore se retrouve sur la surface et dans les profondeurs de l'épiderme formant un écosystème complexe. Elle se compose de 10⁶ bactéries par cm² et se divise en deux populations :

- la flore cutanée résidente
- la flore cutanée transitoire

(3)

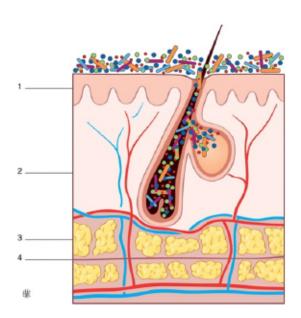


Figure 39 : Localisation du microbiote cutané : Ensemble des communautés microbiennes adaptées à la peau.

(73)

1 : épiderme 2 : derme 3 : hypoderme 4 : fascia superficialis

Type de flore

a. La flore résidente

Dès la naissance, la peau est colonisée par des bactéries commensales, bactéries aérobies pour les couches externes et anaérobies rencontrées au niveau des follicules pileux. La flore cutanée résidente est constituée de quatre phyla majoritaires : Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (17%) et Bacteroidetes (6%). Les principaux genres identifiés sont *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et Staphylococcus. On retrouve également d'autres germes comme :

- Acinetobacter (bactérie Gram négatif)
- Certains parasites comme Demodex
- Des levures majoritairement Malassezia
- Certains virus issus de Papillomavirus

Des études récentes ont montré la présence d'Archeae à hauteur de 4% du microbiote procaryote de la peau. (73)(74)(75)

b. La flore transitoire

La flore transitoire se caractérise comme la présence de germes siégeant temporairement à la surface de la peau. Cette colonisation fait suite à une perturbation de l'homéostasie de la barrière épidermique. Il s'agit en particulier de certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Neisseiria*, *Pseudomonas* ou encore des levures comme *Candida*.

La majorité de ces espèces sont saprophytes, elles se nourrissent de composés organiques provenant de l'environnement. Il faut noter que ces germes ne sont pas toujours pathogènes. (74)

2. Facteurs à l'origine de la biodiversité

a. Variation selon le siège

La répartition des bactéries est différente selon les sites. En effet chaque site possède des propriétés physico-chimiques spécifiques laissant apparaître un microbiote unique. Ces habitats sont déterminés par l'épaisseur de la peau, les plis, la densité de follicules pileux et de glandes sébacées. Structurellement, la peau représente une barrière résistante à la pénétration des micro-organismes, des toxines et permet de maintenir l'hydratation du corps et les nutriments.

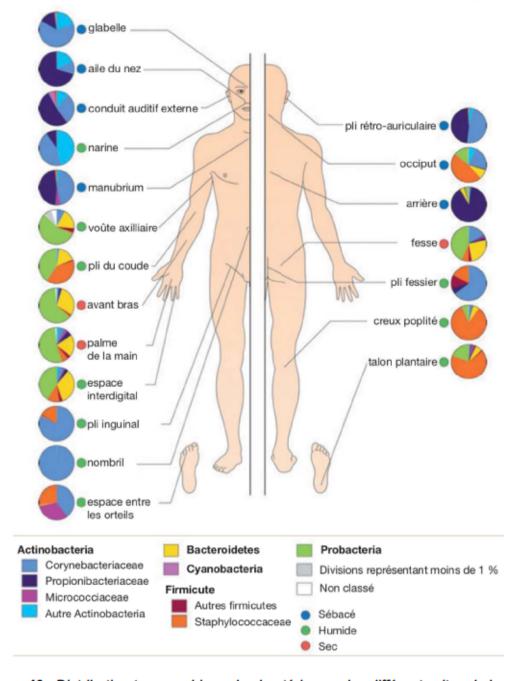


Figure 40 : Distribution topographique des bactéries sur les différents sites de la peau. (17)

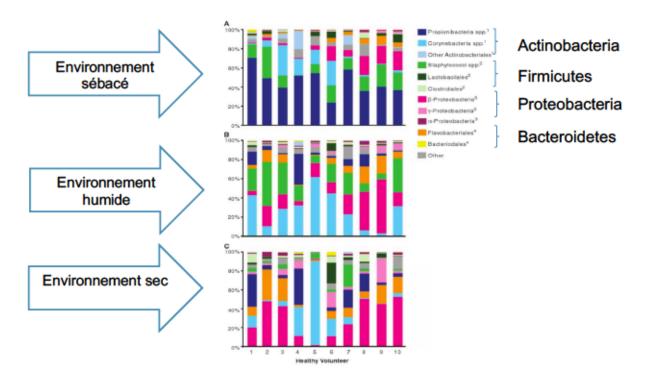


Figure 41 : Comparaison de l'abondance relative des principaux groupes bactériens par rapport à trois types de microenvironnements (zone sébacée, humide, sèche) chez dix volontaires en bonne santé.

Chaque micro-environnement est associé à un type d'annexe cutanée. Ainsi on différencie les sites humides associés aux glandes apocrines, les sites secs associés aux glandes eccrines et les sites sébacés associés aux glandes sébacées et par extension aux follicules pileux. A chaque environnement est donc associé des micro-organismes :

- Les zone humides (aisselles, plis du coude, ombilic, plis inguinaux, plis interfessier) sont dominées par la présence de Corynebacterium spp et Staphylococcus. Ces bactéries sont responsables de l'odeur associée à la transpiration.
- Les zones sébacées (narines, front, plis rétro-auriculaires, dos) sont dominées par *Propionibacterium spp* et *Staphylococcus spp*, bactéries anaérobies facultatives comme *Propionibacterium acnes*.
- Les zones sèches (avant-bras, mains, fesses), possèdent une grande diversité microbienne. On retrouve les quatre phyla (Acinetobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria) avec une prévalence élevée de β-Protéobactéries et de Flavobactéries. (73)(78)(79)

b. Variation selon l'âge

C'est à la naissance que le fœtus va être colonisé. Selon le type d'accouchement, la flore transmise au nouveau-né sera différente :

- Par voie basse : colonisation par la flore vaginale de la mère composée de Lactobacillus, Prevotella, Sneathia spp.
- Par césarienne : colonisation par la flore cutanée de la mère composée de Staphylococcus, Corynebacterium, Propionobacterium spp.

Le microbiote cutané s'enrichit lors de la première année de vie au moyen des différentes interactions avec l'environnement et la diversification alimentaire.

Lors de la puberté, les changements hormonaux et l'augmentation de la production de sébum entraînent une diminution des Firmicutes, Bacteroidetes, et Proteobacteria au profit de bactéries lipophiles comme *Corynebacteriaceae* et *Propionibacteriaceae*.

Chez les personnes de plus de soixante ans, la flore cutanée est moins variée au vu de la perte en humidité et en sébum. (73)(80)

c. Variation selon le sexe

Dès la naissance, une distinction se manifeste. En effet la composition du vernix caseosa (substance recouvrant la peau du nouveau-né) est différente selon le sexe, ce qui influence la colonisation microbienne.

De plus, avec l'âge, le pH cutané et la production de sébum sont plus importants chez l'homme que chez la femme.

Pour finir, les organes génitaux possèdent également leur microbiome : *Lactobacillus* et *Gardnerella* chez la femme et *Corynebacterium* chez l'homme.(73)

d. Variation selon l'environnement

Les facteurs environnementaux sont plutôt spécifiques à l'individu. On citera le mode de vie (rural, urbain) l'habitat et le milieu professionnel, l'utilisation d'antibiotiques, l'hygiène et les cosmétiques.

De plus, l'exposition solaire joue un rôle sur la composition de la flore cutanée, via son effet bactéricide ce qui entraîne une diversité des microbiomes cutanés selon les zones géographiques.

Une étude a également démontré la similitude des espèces retrouvées chez des individus vivants au sein d'un même foyer. (81)

e. Stabilité dans le temps

La variabilité temporelle du microbiote cutané est dépendante du site. En effet les sites hébergeant une grande diversité microbienne tendent à être moins stables dans le temps. Les régions les plus stables sont des régions partiellement fermées comme le conduit auditif externe, les narines, les plis inguinaux. Lors de comparaison des microbiotes : cutané – buccal – intestinal, le cutané apparaît comme le microbiote le moins stable. (80)

Rôle

La barrière cutanée et son microbiote agissent comme un bouclier face aux agressions extérieures. Il existe un équilibre entre les populations bactériennes résidentes et transitoires. Lorsque cet équilibre est affecté par différents facteurs (environnement, hygiène, médicaments, stress ...) les communautés bactériennes sont modifiées, on parle alors de dysbiose. Celle-ci modifie l'abondance des espèces commensales ce qui perturbe la fonction de barrière cutanée et peut aggraver une pathologie comme l'eczéma.

Par exemple:

- S. epidermidis, espèce commensale peut être un agent pathogène opportuniste chez les hôtes immunodéprimés.
- S. aureus fait partie du microbiote résident, mais peut être pathogène lorsqu'il est présent de manière excessive.

Les espèces commensales possèdent un rôle dans la protection de l'état cutané. En effet, elles protègent la peau des infections causées par des pathogènes notamment les levures.

La flore cutanée joue un rôle au niveau de l'immunité. Les espèces résidentes coopèrent avec les systèmes de défense de l'hôte par la production de peptides antimicrobiens, l'éducation du système immunitaire, et l'induction de l'expression des interleukines (par exemple l'induction de l'IL-17 lors d'une infection à *S. epidermidis*). (76)(82)

V. Le biofilm

1. Définition

Le biofilm est formé par le regroupement de cellules bactériennes attachées à une surface et est entouré d'une matrice. Celle-ci est composée d'eau à 97% et de polymères polysaccharidiques. Ces agrégats sont parcourus par des canaux assurant la circulation des nutriments et des déchets. C'est un environnement dynamique hétérogène et structuré, dont la composition diffère selon les bactéries qui le composent et selon les conditions environnementales. (83)

2. Formation du biofilm

Le biofilm se forme selon plusieurs étapes :

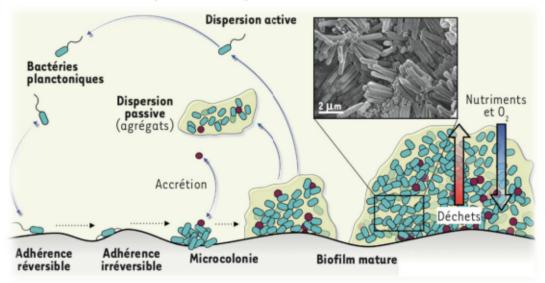


Figure 42 : Formation et développement d'un biofilm. (photo : E.coli développé in vivo sur cathéter) (84)

Dans un premier temps, les bactéries planctoniques (libres) adhèrent à une surface biotique ou abiotique via des structures de type flagelle ou fimbriae. Cette adhésion est réversible jusqu'à la production de molécules d'attachement rendant cette liaison irréversible. Les bactéries vont ensuite s'agglutiner, se multiplier et former des microcolonies. Celles-ci vont passer par une étape de maturation pour devenir un complexe structuré pouvant exprimer différents gènes. Lors de la dernière étape, sous la pression de différents facteurs (dégradation enzymatique, forces mécaniques) les bactéries peuvent se disséminer afin d'adhérer à une nouvelle surface et de reformer un biofilm. (84)

3. Caractéristique du biofilm

La résistance des bactéries du biofilm est remarquable. Elles possèdent une protection contre la dessiccation, les UV, le système immunitaire de l'hôte, ainsi que les biocides. En effet, elles tolèrent des concentrations dix à mille fois plus élevées qu'une bactérie planctonique. Ceci est possible grâce à la matrice extracellulaire qui agit comme une barrière face à la diffusion de l'antibiotique.

Au niveau métabolique, les bactéries du biofilm auraient un accès plus facile aux nutriments. De plus, la multiplicité des espèces permet une coopération de type symbiotique afin de répondre aux différents besoins.

La communication au sein du biofilm s'effectue via un mécanisme appelé Quorumsensing impliquant la production, la détection et la sécrétion de molécules appelées auto-inducteurs. Dans un biofilm, les bactéries sont capables de se transférer des gènes, notamment via un mécanisme de conjugaison. Ce transfert peut avoir de lourdes conséquences comme le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques. L'ensemble de ces caractéristiques permet aux bactéries de trouver de nombreux avantages à former un biofilm que rester sous forme planctonique.(83)

4. Le biofilm et la pathologie

Au niveau cutané le biofilm le plus représenté est celui de *Staphylococcus spp*, *S. epidermidis*. Il est responsable de nombreuses infections nosocomiales. Les bactéries possèdent des fonctions métaboliques et physiologiques différentes ce qui les rendent souvent plus virulentes et résistantes. Ces biofilms peuvent être impliqués dans l'étiologie et l'exacerbation de troubles cutanés notamment les infections des plaies et la cicatrisation altérée.

En formant un biofilm, les différentes espèces peuvent être source d'infections chroniques ou récidivantes via un matériel implanté ou une infection de long court. Dans 60% des plaies chroniques, comme l'ostéite du pied, la construction d'un biofilm est fréquente contre 6% dans les plaies aigues.

Le biofilm entraîne la résistance des plaies aux antibiotiques, via la matrice extracellulaire qui joue un rôle de barrière physique et/ou chimique afin d'empêcher la pénétration des antibiotiques. De plus, la proximité bactérienne participe au transfert de gènes de résistance.

Pour finir, le détachement des bactéries du biofilm facilite l'extension des infections. (76)(85)

VI. Peau et hydratation

La couche cornée de l'épiderme assure 90% de la fonction de barrière cutanée. Ceci permet de protéger l'organisme des menaces extérieures mais aussi d'empêcher les pertes de composants essentiels comme l'eau, les ions, et les protéines sériques. Plusieurs mécanismes sont responsables du maintien de son intégrité et donc de son hydratation. On peut citer : l'organisation de la couche cornée – les facteurs d'hydratation – le gradient de calcium – le processus de desquamation. (86)(72)

1. Les facteurs hygroscopiques

Les facteurs hygroscopiques jouent un rôle dans l'absorption de l'eau dans l'épiderme. On retrouve :

- Facteurs naturels d'hydratation ou NMF (Natural Moisturizing Factor). Ils se trouvent dans la matrice fibreuse des cornéocytes, et représentent 30% de leur poids sec. Ils se composent à 40% d'acides aminés libres et de leurs dérivés, d'acide lactique participant au maintien de l'acidité, d'urée et de minéraux. Ce sont des molécules ayant un pouvoir hygroscopique à fort pouvoir osmotique et issues en majorité de la dégradation de la filaggrine, protéine essentielle de l'hydratation.
- Le glycérol, est un facteur hygroscopique endogène provenant du métabolisme lipidique des glandes sébacées ainsi que de la conversion des phospholipides en acides gras libres à l'interface des couches granuleuse et cornée.

- L'acide hyaluronique, est un polymère de sucre présentant une capacité importante à capter l'eau.
- L'aquaglycéroporine, est une protéine transmembranaire de transport de l'eau et du glycérol. On peut citer l'aquaporine 3, majoritaire dans l'épiderme.
- Les jonctions serrées, contribuent au rapprochement des espaces intercellulaires entraînant une diffusion contrôlée de l'eau et des solutés via des pores (chemin para-cellulaire).

(66)(86)(87)

2. L'homéostasie hydrique

Les mouvements hydriques entre les différentes couches de l'épiderme participent au bon fonctionnement de la couche cornée. En effet, si les couches vitales de l'épiderme possèdent un taux d'hydratation à environ 70%, celui-ci passe à 15% au niveau des couches superficielles. Il en est de même pour le pH, passant de 7,4 en profondeur à 5,5 à la surface cutanée. Le gradient calcique est au contraire élevé à la surface.

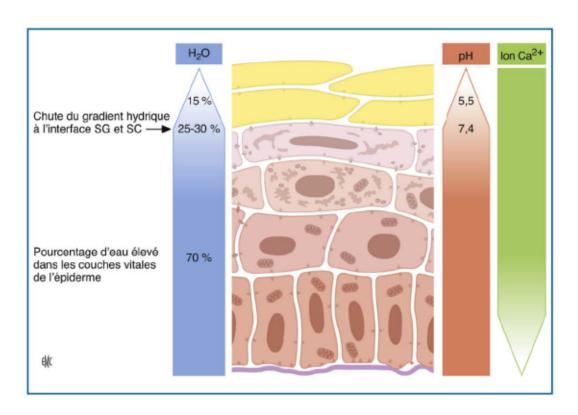


Figure 43 : Représentation schématique des différents gradients physiologiques afin de maintenir une barrière cutanée efficace.

(72)

3. La perte insensible en l'eau (PIE)

La perte insensible en eau est utilisée pour déterminer la fonction barrière du stratum corneum. Elle mesure la diffusion passive de l'eau à travers la couche cornée selon la loi de Fick*. La valeur obtenue est exprimée en g/m²/h, plus elle est importante, plus la fonction de barrière est altérée. En condition physiologique, la PIE est de l'ordre de 5 à 10 g/m²/h.

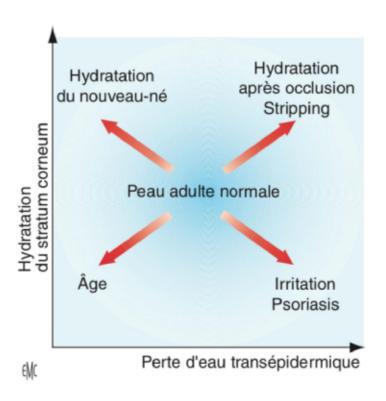


Figure 44 : Relation entre hydratation cutanée et PIE de la peau saine et pathologique. (73)

La valeur de la PIE est modifiée par différents paramètres comme l'épaisseur de la peau, l'hydratation, la pathologie, l'exposition aux produits irritants, l'occlusion due aux différents topiques ...

VII. <u>L'immunité cutanée</u>

La peau est en permanence stimulée par des pathogènes environnementaux. De ce fait, des systèmes de défense ont été mis en place, et notamment des réponses immunitaires de type 2, innée et adaptative. Ce système peut être modulé en fonction de l'état cutané.

-

Loi de Fick : quantité de particules traversant une surface par unité de temps.

Les acteurs

a. Les kératinocytes

Les kératinocytes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire cutanée. En effet, ils sont capables de synthétiser des peptides antimicrobiens indispensables à la réaction immunitaire innée. Ces cellules produisent aussi certaines cytokines comme l'interleukine IL-1 au repos, puis l'IL-2, l'IL-3, l'IL-6, le TNF-α et les facteurs de croissance hématopoïétique en cas d'activation. Cette sécrétion peut moduler la réponse immunitaire locale par l'établissement de mécanismes de chimiotactisme.

De plus, à leur surface, les facteurs d'adhésion cellulaire sont capables de réguler le trafic lymphocytaire dans la peau. Dans certains cas, les kératinocytes possèdent également la fonction de cellules présentatrices d'antigènes. (88)

b. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans représentent 2% à 4% de la population cellulaire épidermique. Elles participent à l'immunité par l'insertion de leurs prolongements dendritiques entre les kératinocytes. Elles capturent, apprêtent et ré-expriment l'antigène à leur surface via le CMH de classe II. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'activer les lymphocytes T naïfs dans les ganglions lymphatiques proximaux. (88) (89)

c. Les cellules dendritiques du derme

Les cellules dendritiques du derme appartiennent aux cellules présentatrices d'antigènes mais au niveau du derme. Leur activation permet l'expression de différentes molécules d'adhésion (intégrines, superfamille des immunoglobulines, sélectines, glycoprotéines de type sialomucines). Ces cellules peuvent également initier une réponse immunitaire. (88)

d. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T (CD4, CD8, Th) sont les cellules pivot de l'immunité. Elles déclenchent des cascades immunologiques dans le but d'éliminer l'antigène et de le garder en mémoire en vue d'une seconde infestation. Ces cellules possèdent en surface les récepteurs CLA (Cutaneous Lymphocyte Antigen) et CCR4, CCR6 (récepteurs aux chimiokines) permettant leur migration jusqu'à la peau. (88)

e. Autres médiateurs

i. Les macrophages

Les macrophages dermiques font partie de la deuxième ligne de défense pouvant éliminer les virus ou bactéries pénétrant dans l'épiderme. Ce sont également des cellules présentatrices d'antigènes. Ils ont aussi pour rôle de réparer les tissus. (88)

ii. Les mastocytes

Les mastocytes sont présents dans le derme et possèdent dans leur cytoplasme de nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme l'histamine ou l'héparine. Lors du contact avec l'antigène via IgE, cette cellule dégranule, ce qui entraîne la libération de substance vasoactive et la synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandine, leucotriène) et de nombreuses chimiokines, cytokines participant à l'inflammation des tissus. (88)

iii. Les cellules NK :

Les cellules Natural Killer sont dotées d'un effet cytotoxique immédiat sur la cellule anormale (infectée, ou tumorale). (88)

iv. La présence de TLR

Certaines cellules possèdent au niveau de leur surface des Toll-like récepteurs. Leur activation entraine via la voie NFkB le recrutement local de différentes cellules (polynucléaires et macrophages) et la libération de molécules antimicrobiennes. La liaison récepteur-ligand oriente la différenciation des LT soit en LTh1 ou en LTh2. Les TLR peuvent également induire l'apoptose des cellules lors d'une infection bactérienne ou virale. Au niveau cutané, les kératinocytes expriment les TLR 2, 3, 4, et 5. (88)(43)

v. Les molécules solubles

Les molécules solubles ont un rôle essentiel dans la coordination des différents acteurs cellulaires impliqués dans l'immunité innée et adaptative. Après liaison aux récepteurs membranaires, elles permettent la stimulation, l'inhibition, l'activation, la prolifération ou la différentiation des différentes cellules impliquées.

Les protéines du complément peuvent également être synthétisées par les kératinocytes et aboutissent, après activation de différentes voies (classique et alterne), à la formation d'un complexe d'attaque membranaire aux propriétés cytolytiques. Elles font partie intégrante de l'immunité innée en complément des anticorps. (88)

2. La réaction immunitaire cutanée

La peau est confrontée à de multiples stimulations de l'environnement (pathogènes, agressions physiques ou chimiques). Pour répondre à ces différents facteurs, le système immunitaire a mis en place divers mécanismes de défense ayant pour but de protéger l'hôte contre les infections, mais aussi de restaurer l'intégrité de la peau en cas de lésions.

a. L'épiderme : barrière physique et chimique

Les kératinocytes sont des sentinelles de l'immunité reconnaissant les agents infectieux via les TLR. Elles produisent des peptides antimicrobiens capables de contrôler la croissance bactérienne. Certains PAM comme la RNAse 7 ou la psoriasine actifs contre *E. coli* sont exprimés de façon constitutive et stockés dans la couche cornée. D'autres sont inductibles en cas d'infection ou d'inflammation comme hBD-2 (contre Gram -) et hBD-3 (contre Gram + et Gram -) ou le LL37 (contre Gram - et Gram +). D'autres PAM possèdent une action antivirale et antifongique, ainsi qu'une action immunomodulatrice. (88)

b. Mise en jeu de l'immunité innée

Lorsque l'agent infectieux passe la barrière épidermique, les PAMPs se lient aux TLRs présents sur la membrane des kératinocytes, des cellules dendritiques, des mastocytes et des macrophages. Ces cellules effectrices libèrent des substances vasodilatatrices permettant l'exsudation plasmatique des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α). De ce fait, l'inflammation entraîne un ensemble de symptômes : tuméfaction, rougeur, chaleur, douleur. Dans un premier temps, le but est d'éliminer le facteur à l'origine du stress par le recrutement des cellules effectrices. De plus, sous l'action des cytokines et chimiokines, l'endothélium exprime des molécules d'adhésion pour permettre la fixation des leucocytes et leur migration dans le derme. (66)(88)

c. Activation de l'Immunité adaptative

Lorsque l'immunité innée est insuffisante, l'immunité adaptative se met en place. Les cellules dendritiques activées subissent un processus de maturation et deviennent des cellules présentatrices d'antigènes capables d'activer les LT naïfs dans les ganglions lymphatiques. L'activation des LT naïfs nécessite trois signaux :

- L'interaction entre le CMH et le peptide antigénique
- L'interaction avec les molécules de co-stimulation
- La présence de cytokines qui conduit la polarisation du LT naïf en population Th1, Th2 ou Th17

L'antigène est donc endocyté par une cellule dendritique, apprêté et présenté au LT via le CMH. Les peptides sont présentés aux LT CD4+ ou LT auxiliaires via le CMH de classe 2.

Deux types de réactions s'effectuent :

- La réaction à médiation cellulaire: la stimulation antigénique provoque la transformation lymphoblastique et la multiplication cellulaire en cellules effectrices ou mémoires. Afin d'éviter que la réaction immunitaire ne se prolonge, des cellules T régulatrices (CD4+CD25+) provoquent un rétrocontrôle négatif inhibant la prolifération des cellules T.
- La réaction à médiation humorale fait intervenir les lymphocytes B. La stimulation des récepteurs présents à leur surface entraîne la multiplication et la différenciation des LB en plasmocytes. Ces derniers sécrètent alors des immunoglobulines spécifiques de l'antigène. (66)(88)

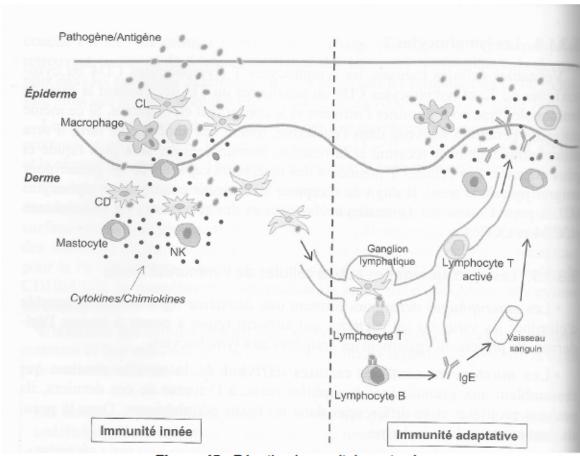


Figure 45 : Réaction immunitaire cutanée. (66)

CL : cellule de Langerhans, CD : cellule dendritique, NK : cellule Natural Killer

VIII. Particularités de la peau du nourrisson

À la naissance, la peau du nouveau-né doit s'adapter à son nouvel environnement. En effet, le nourrisson passe du liquide amniotique, milieu protecteur et stérile, à un milieu extérieur composé de différents facteurs (air, température, micro-organismes...). Le degré de maturité de la peau du nourrisson est corrélé à l'âge gestationnel de la maman. Les enfants nés prématurément ont une structure de peau moins aboutie. La barrière cutanée de l'enfant né à terme sera similaire à celle de l'adulte.

Structure de la peau	Prématuré	Nouveau-né à terme	Adulte
Couche cornée	5-6 couches	15 couches	15 couches
Épaisseur de l'épiderme	27 micromètres	50 micromètres	50 micromètres
Nombre de mélanosomes	1/3 de l'enfant à terme	Peu	Normal
Desmosomes et hémi desmosomes	Peu	Normaux	Normaux
Jonction dermo- épidermique	Complète mais horizontale	Complète mais horizontale	Normale
Fibres élastiques dermiques	Visibles en microscopie électronique	Fines plus matures	Normales
Vascularisation	Immature	Immaturité transitoire (28 jours)	Normale

Tableau 3: Caractéristiques de la peau et des propriétés chez le nourrisson prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte. (90)(91)

L'absorption percutanée dépend du rapport surface/poids. Ce facteur est trois fois supérieur à celui de l'adulte et est associé à des mécanismes de détoxification immatures. De ce fait, le risque d'intoxication de l'enfant est augmenté si il est exposé à des substances potentiellement toxiques.

De plus l'absorption cutanée est différente selon les endroits cutanés. Elle est minimale au niveau de la plante du pied et maximale au niveau du scrotum.

La fonction sudorale est similaire à celle de l'adulte à la fin de la première année de vie. En effet, le nouveau-né a du mal à transpirer pour réguler sa température, ce qui pourrait expliquer la sensation de peau sèche lors de cette première année.

Les **fonctions** sébacées fonctionnent dès la naissance. La peau paraît plus grasse que celle de l'adulte et se normalise par la suite. Il est alors possible que la peau soit luisante, que les cheveux apparaissent gras et qu'une légère odeur de sébum soit présente. Ces paramètres sont modifiés par une toilette quotidienne.

Le vernix caseosa, est la substance blanchâtre qui recouvre le nourrisson à sa naissance. Il apparaît au dernier trimestre de la grossesse et est synthétisé par les glandes sébacées du fœtus. Il se compose de 80% d'eau, de 10% de protéines et de 10% de lipides. Ce mélange forme un manteau hydrofuge pour le nourrisson. À la naissance, il joue le rôle d'hydratant, d'anti-infectieux, et favorise le développement de la colonisation bactérienne. Selon l'OMS, le vernix caseosa doit être gardé 6 heures sur l'enfant puisqu'il participe au développement de la barrière cutanée.

Chez l'enfant né à terme la **perte insensible de l'eau** équivaut de 4 à 8 g/m²/h. Elle sera augmentée chez le nourrisson prématuré, pouvant entraîner deux types de pathologies, l'hypothermie et la déshydratation intracellulaire hypernatrémique.

De ce fait, le **nourrisson prématuré**, né avant la 32° semaine d'aménorrhée, possède une barrière épidermique aux caractéristiques médiocres. En effet, sa structure et ses propriétés biochimiques immatures entraînent une plus grande perméabilité. L'immaturité de la fonction des glandes sébacées amène à une faible synthèse de lipides cutanés. La perte insensible de l'eau est augmentée. Elle passe de 75 g/m²/h à 23 SA à 17 g/m²/h à 29 SA. De plus, l'insuffisance de couche cornée, de l'épaisseur de l'épiderme et la faible architecture du derme donnent l'aspect d'une peau plus fragile insuffisamment développée entrainant une peau moins résistante face aux agressions mécaniques et une absorption percutanée élevée.

Il faut donc faire attention lors de l'application de topiques cutanés. Au vu du rapport surface/poids 3 à 7 fois supérieur par unité de poids à celle de l'adulte, le volume de distribution des topiques cutanés est faible et peut entraîner des surdosages, voir des intoxications. (90) (91) (92) (93)

IX. L'axe intestin – peau

L'intestin et la peau partagent de nombreuses caractéristiques : vascularisation, innervation, et colonisation bactérienne intense. De plus, ce sont des organes immunitaires et neuroendocriniens complexes. Ils représentent une véritable interface entre l'organisme et l'environnement. Il n'est donc pas illogique de penser qu'une pathologie intestinale pourrait présenter des reflets au niveau cutané.

Pathologies	Manifestations gastro-intestinale	Manifestations cutanées
Maladie inflammatoire de l'intestin	inflammation chronique	ulcères cutanés, vascularite, chute de cheveux, folliculite érythémateuse, psoriasis
Maladies cœliaques	malabsorption	dermatite, psoriasis
Rosacée	infection à <i>H. pylori</i> , prolifération bactérienne intestinale	papules, pustules, érythème

Tableau 4 : Exemple de lien entre manifestations intestinales et cutanées. (94)

En 1907, Metchnikoff a supposé que la santé et la longévité étaient intimement liées au microbiote intestinal. En effet, le microbiote intestinal possède un impact immunologique et une capacité métabolique importante pouvant affecter d'autres systèmes organiques y compris la peau. L'hypothèse mise en avant attribue au microbiote intestinal d'être l'élément central de l'axe intestin-peau.

Une récente étude chez la souris démontre cette hypothèse. Elle utilise deux groupes de souris :

- 1- Un groupe placebo
- 2- Un groupe ou l'eau est enrichie en L. reuteri

La supplémentation en *L. reuteri* a engendré plusieurs modifications bénéfiques : augmentation de l'épaisseur de la peau, folliculogenèse, pH plus acide, augmentation de la production de cellules sébacées. Il en résulte un aspect plus brillant et plus épais de la fourrure chez les souris supplémentées en *L. reuteri*. Ce phénomène est lié au système immunitaire. Les souris ayant reçu les probiotiques ont présenté une augmentation des taux sériques en cytokine IL-10 (anti-inflammatoire), et une diminution de l'IL-17 (pro-inflammatoire).

Pour confirmer cette observation, des souris déficientes en IL-10 ont été supplémentées en *L. reuteri*. Aucun changement n'a été observé dans leur système tégumentaire. Cette dernière expérience permet de conclure que l'augmentation de l'IL-10 est en lien avec le système tégumentaire.

De plus, on sait que l'IL-10 induit les lymphocytes Treg. De ce fait, l'administration de lymphocytes Treg purifiés d'une souris supplémentée en *L. reuteri* chez une souris naïve permet d'induire les changements produits par les probiotiques. Et cela, même en l'absence d'exposition à *L. reuteri*.

Chez l'homme, des études ont également montré que le microbiote intestinal pouvait améliorer l'état de la peau. Une supplémentation en *L. paracasei NCC2461* à 32 volontaires caucasiens pendant 2 mois révèle une diminution de la sensibilité et de la perte en eau transdermique. Ces effets sont liés à l'augmentation des taux de TGF- β circulant, cytokine capable de modifier l'intégrité de la barrière cutanée.

Ces études reposent sur le fait que la peau et le système immunitaire sont liés par une modulation du microbiote intestinal. Néanmoins, il ne faut pas oublier la présence du microbiote cutané qui est essentiel au maintien de l'homéostasie immunitaire de la peau. C'est la coopération des deux microbiotes qui permet un état de peau optimal.

Les états de dysbiose intestinale montrent le lien entre le microbiote cutané et intestinal. La modification de la flore intestinale conduit les bactéries à produire des métabolites, source d'inflammation intestinale. Ces paramètres rendent l'épithélium perméable ce qui favorise le passage des bactéries et de leurs métabolites dans la circulation sanguine jusqu'à atteindre pour certaines la peau. Parallèlement l'augmentation de cette perméabilité intestinale déclenche l'activation des lymphocytes T effecteurs. L'équilibre entre les lymphocytes T effecteurs et les lymphocytes T régulateurs est donc perturbé ce qui crée un processus d'inflammation systémique.

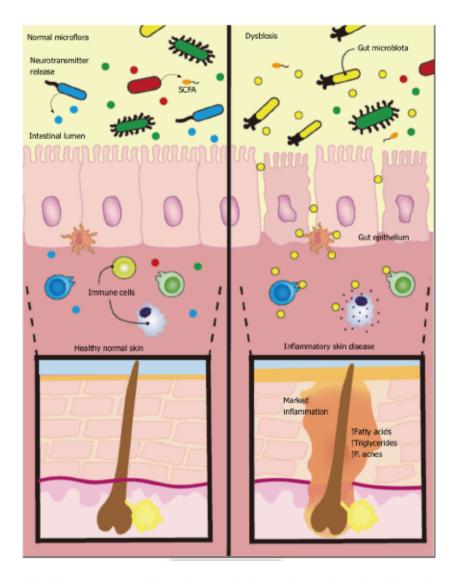


Figure 46 : Lien entre troubles dermatologiques (acné) et microbiote intestinal. (95)

L'hypothèse émise part du principe que les bactéries intestinales résidentes produisent des neurotransmetteurs ainsi que des acides gras à chaine courte. Ces molécules interagissent avec l'épithélium intestinal et le système immunitaire sousjacent. Dans ce cas, l'homéostasie intestinale permet un aspect sain de la peau. Lors d'une dysbiose provoquée par une alimentation trop grasse et trop sucrée, les bactéries pathogènes produisent des métabolites irritants. Leur passage dans la circulation sanguine stimule le système immunitaire, ce qui provoque une inflammation. De ce fait, au niveau cutané, on remarque une augmentation des acides gras et des triglycérides. Cela entraîne l'augmentation de la production de sébum ainsi que la prolifération de *Propionibacterium acnes* dans les follicules pilosébacés responsables de l'acné.

L'intestin est capable de produire des neurotransmetteurs qui peuvent avoir un effet sur le système cutané. L'ensemble de ces molécules sont reprises dans le tableau ci-dessous :

Molécule	Bactéries productrices	Effet sur la peau
Butyrate, Acétate, Propionate	Bacteroides Bifidobacterium Propionibacterium Eubacterium Lactobacillus Prevotella	Effet anti inflammatoire
Tryptamine	Lactobacillus Bacillus	Démangeaison
Triméthylamine	Espèce Bacillus	Prévention de la fragilité des kératinocytes
Acétylcholine	Lactobacillus Bifidobacterium	Fonction dans la barrière
GABA	Lactobacillus Bifidobacterium	Inhibition des démangeaisons
Dopamine	Escherichia Bacillus	Inhibition de la croissance des cheveux
Sérotonine	Escherichia Streptococcus Enterococcus	Synthèse de la mélatonine, pigmentation de la peau

Tableau 5: Molécules produites par le microbiote intestinal avec potentiellement la capacité de modifier la peau directement ou indirectement (production de neurotransmetteurs).

(94)

La sérotonine, triméthylamine et tryptamine sont augmentées en cas de stress.

Les acides gras à chaine courte (AGCC) et en particulier le butyrate ont la capacité d'inhiber les différentes étapes de la réponse immunitaire (la prolifération, la migration, l'adhésion et la production de cytokines). Ils peuvent inhiber l'histone désacétylase et activer les voies du NFkB dans le but de favoriser la prolifération des cellules régulatrices impliquées dans les différentes fonctions physiologiques cutanées (différenciation des cellules souches, du follicule pileux, et de la cicatrisation des plaies).

Un autre lien, à ne pas négliger, est l'allergie alimentaire. En effet, lors que l'on expose la peau à un allergène alimentaire, une première réaction immunitaire a lieu via les cellules présentatrices d'antigène. Lors de sa réintroduction par voie orale, une réaction allergique peut se manifester.

Des manipulations du microbiote sont possibles par la supplémentation en probiotiques. Par exemple :

- L'administration de L. Brevis SBC8803 pendant 12 semaines augmente l'hydratation de la couche cornée.
- L'introduction d'un lactosérum fermenté par L. helveticus dans des kératinocytes épidermiques humaines a entraîné l'expression de la protéine K10 et de l'involucrine. Ce sont des marqueurs de la différenciation épidermique. De plus, l'augmentation de la profilaggrine a été observée et cela de manière dose dépendante ce qui peut potentiellement apporter un bénéfice pour l'hydratation cutanée.
- L. paracasei CNCM-i2116 diminue les signes de l'inflammation et améliore la récupération de la barrière cutanée.

Le microbiote intestinal a un réel impact sur l'état cutané via son influence sur les voies de signalisation. A ce jour, beaucoup d'études sont à réaliser afin de caractériser plus précisément leur lien. (94)(95)(96)(97)

Partie III: La dermatite atopique

I. <u>Définition</u>

1. Atopie

Défini par Arthur F. Coca et Robert A. Cooke en 1923, le terme atopie provient du grec « atopia » signifiant « étrange », « sans lieu ». L'atopie se caractérise par la prédisposition génétique du système immunitaire à présenter des réactions immunitaires excessives vis à vis de certains antigènes. Ces réactions d'hypersensibilité médiées via les IgE peuvent s'exprimer de différentes façons : respiratoire (asthme), ORL (rhinite allergique), ophtalmologique (conjonctivite), digestive (allergie alimentaire) et cutanée (dermatite atopique). (98)(99)(100)

2. La dermatite atopique

La dermatite atopique également appelée « eczéma atopique » ou « eczéma constitutionnel » est une maladie chronique très fréquemment observée chez le nourrisson. C'est une dermatose inflammatoire prurigineuse évoluant par poussées sur fond de xérose cutanée permanente. Survenant dans un contexte d'atopie, la dermatite atopique résulte de l'interaction de plusieurs facteurs : environnementaux, génétiques et immunitaires. Elle s'associe souvent à d'autres manifestations atopiques comme la rhinite, la conjonctivite, ou l'asthme. (101)(102)



Une peau sèche



Des plaques rouges et inflammatoires

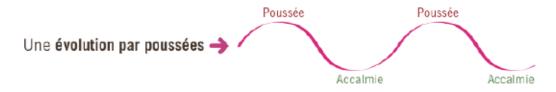


Figure 47 : Clinique de la dermatite atopique. (103)

3. Marche atopique

Le terme de marche atopique fait référence au passage d'une pathologie allergique à une autre, plus particulièrement de la DA vers une allergie alimentaire médiée, de l'asthme ou de la rhinite allergique toujours dans un contexte d'atopie. Le fait de présenter dans les six premiers mois une DA, constitue un risque de développer une autre pathologie allergique.

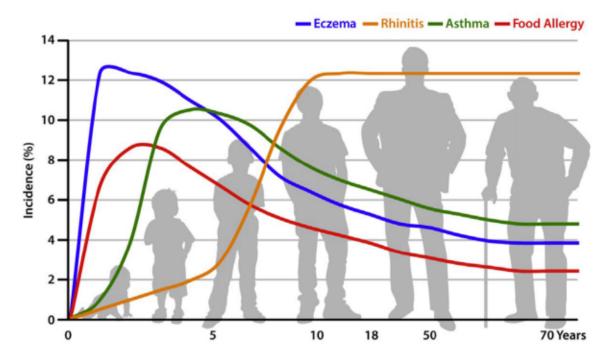


Figure 48 : La marche atopique. (104)

La marche atopique représente une minorité des patients atteints de DA. Dans 10% à 20% des cas, les patients présentent la rhinite, la conjonctivite, l'allergie alimentaire et l'asthme. On appelle cela la comorbidité atopique, laquelle est souvent observée dans des cas d'eczéma sévère.

Un enfant présente plus de risques d'entrer dans un processus de marche atopique selon:

- La sévérité de la dermatite atopique
- La précocité de la dermatite atopique
- Le sexe masculin
- Les antécédents et le terrain génétique

(105)(106)(107)(108)

II. Épidémiologie de la dermatite atopique

La prévalence de la dermatite atopique a triplé en 30 ans dans les pays industrialisés. C'est la dermatose la plus fréquente puisqu'elle touche entre 15 à 30% des enfants et 2 à 10% des adultes. Cette pathologie survient dans :

- 45% des cas dans les 6 premiers mois
- 60% des cas au cours de la première année
- 85% des cas avant l'âge de 5 ans

La prévalence varie selon :

- La localisation géographique : fréquence élevée dans les pays développés
- L'ethnie
- L'urbanisation : mode de vie « occidental », rôle des polluants, des aéroallergènes, des additifs alimentaires, du tabagisme passif ...

Au vu de sa prévalence en constante augmentation, la dermatite atopique représente un réel problème de santé publique. (101)(102)(108)

III. Physiopathologie

La dermatite atopique est une pathologie multifactorielle associant des facteurs génétiques, immunologiques, environnementaux et microbiologiques.

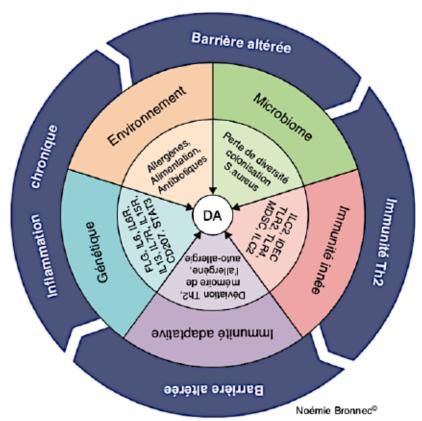


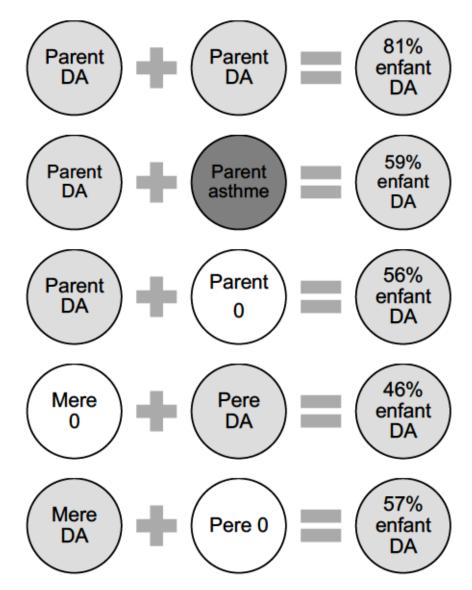
Figure 49 : Représentation des différents facteurs intervenant dans la physiopathologie de la DA. (109)

1. Facteurs génétiques

a. Hérédité

La prédisposition génétique est un facteur augmentant le risque d'apparition des manifestations atopiques en particulier la dermatite atopique.

On peut résumer les différentes études :



En analysant ces données, on constate que la génétique a un véritable impact dans la survenue de la dermatite atopique. Chez les jumeaux monozygotes (issus du même embryon) la prévalence de déclarer une dermatite atopique est de 77% par rapport à 15% chez les jumeaux dizygotes. Le mode de transmission est encore inconnu mais fait certainement intervenir plusieurs gènes. Toutefois l'identification des gènes de susceptibilité est en cours. Les gènes candidats sont localisés en 3q21, 5q31-33, 11q13, 14q11-21 ou à proximité de ceux de prédisposition au psoriasis. (102)

b. Mutations génétiques

Deux types de mutations génétiques peuvent être impliquées dans la dermatite atopique :

- Les gènes de la barrière épidermique
- Les gènes régulant le système immunitaire adaptatif et inné.

i. Facteurs génétiques et barrière cutanée

De récentes études ont permis d'identifier de nombreux gènes de susceptibilité de la DA. Ils se situent sur le chromosome 1q21, et participent au complexe de différenciation épidermique.

En 2006, Palmer et al. ont démontré que la susceptibilité de développer une DA serait associée à des mutations non-sens du gène de la filaggrine. Jusqu'à présent, plus de 40 mutations du gène de la filaggrine ont été identifiées.

La filaggrine, est le principal facteur structurel de la couche cornée. Son déficit est associé à des débuts de DA plus précoces, plus graves, et à une sensibilisation aux allergènes plus importante. Les mutations les plus fréquentes sont R501X et 2282del4. Ces mutations ont une prévalence plus importante dans les populations européennes. Cette perte de fonction de la filaggrine entraîne indirectement une altération de la fonction de la barrière cutanée et donc une prédisposition à la DA.

D'autres variations génétiques sont également impliquées dans la dermatite atopique. Par exemple, des polymorphismes du gène SPINK5, codant pour la protéine LEKTI protéine inhibitrice de sérine protéase, entraînent une augmentation de la desquamation ce qui diminue la cohésion et provoque des anomalies de fonction de la barrière cutanée. Le syndrome de Netherton, maladie rare, est lié à une mutation homozygote pour le gène SPINK5 provoquant dans la majorité des cas des manifestations atopiques. (104)(110)(111)(112)

ii. Facteurs génétiques et système immunitaire

Ce sont les gènes impliqués dans l'immunité innée et acquise.

De nombreuses études rapportent que les cytokines IL-4 et IL-13 sont exprimées dans les lésions cutanées aigües des patients atteints de DA. Les mutations de leurs gènes régulent de façon négative les taux de filaggrine, d'involucrine et loricrine et aggravent la fonction de barrière cutanée.

D'autres polymorphismes sont observés, notamment au niveau du gène codant pour les récepteurs de haute affinité aux IgE: Fc ϵ RI. Il se compose d'une chaîne α , d'une chaîne β et de deux chaînes γ chacune associées à un gène. Les mutations génétiques associées à la DA ont été identifiées pour les trois gènes :

- α : taux sériques IgE totaux élevés
- β : rôle potentiel dans régulation du taux IgE
- y : régulation des récepteurs à la surface des cellules dendritiques (104)(113)

2. Facteurs immunologiques

a. DA extrinsèque vs DA intrinsèque

Il existe deux types de dermatite atopique. D'un point de vue clinique la présentation est identique, mais la physiopathologie diffère.

i. La dermatite atopique extrinsèque

La dermatite atopique extrinsèque est aussi appelée « eczéma atopique ». Elle présente les caractéristiques suivantes :

- Un taux sanguin élevé d'IgE totales et spécifiques
- La notion de terrain atopique (asthme, conjonctivite, rhinite)

C'est une forme dite « allergique » correspondant à une immunisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement comme les pneumallergènes (acariens, pollens, poils d'animaux) et éventuellement des allergènes alimentaires.

ii. La dermatite atopique intrinsèque

La dermatite atopique intrinsèque aussi appelée AEDS non allergique, ou « atopiforme » est caractérisée par:

- Un taux sanguin d'IgE normal
- Un risque peu élevé de manifestation atopique
- Un test cutané négatif

C'est une immunisation vis-à-vis des composants cutanés ou sudoraux, et des protéines secondaires se transformant en auto-antigènes reconnus par les IgE. Chez ces patients la présence d'autoanticorps peut être détectée. (102)(114)

b. La réaction immunitaire

Les connaissances immunologiques de ces dernières années sur la dermatite atopique se sont améliorées. Deux théories s'opposent pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la DA :

- La théorie « outside in » : basée sur un défaut primaire de la barrière cutanée entraînant une xérose cutanée, favorisant de façon importante la pénétration des allergènes et irritants.
- La théorie « inside out » : basée sur un dysfonctionnement immunitaire activant les lymphocytes T de type 2 qui produisent les cytokines IL-4 et IL-13.

Aujourd'hui, on considère que l'ensemble des stimuli contribue à la pathogénèse de la dermatite atopique. Elle met en jeu trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigènes du groupe des cellules dendritiques et les lymphocytes T spécifiques. C'est une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement.

Elle se réalise en deux phases :

- Une phase de sensibilisation survenant chez les sujets génétiquement prédisposés.
- Une phase d'expression de l'eczéma survenant à chaque fois que le patient est en contact cutané avec l'allergène auquel il aura été préalablement sensibilisé.

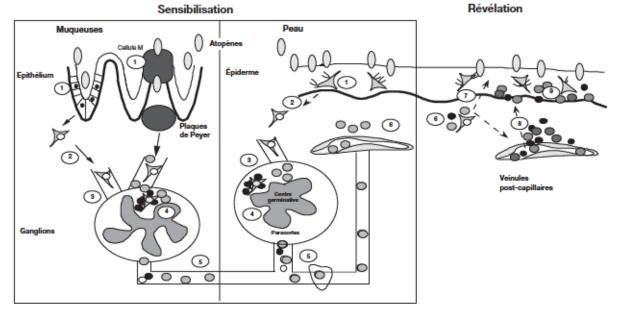


Figure 50 : Physiopathologie de la DA. (115) Les numéros présents sont détaillés ci-dessous.

i. La phase de sensibilisation :

Cliniquement silencieuse, elle aboutit à la génération de lymphocytes T spécifiques de l'allergène. Les allergènes pénètrent dans l'organisme via différentes voies¹: respiratoire, digestive ou cutanée. Pour cette dernière, la pénétration des allergènes est favorisée par des anomalies de la barrière cutanée caractérisant les patients atopiques : xérose, défaut dans la composition du film hydrolipidique, anomalie de cohésion des cellules cornées, prurit. Cette entrée dans l'épiderme entraîne une inflammation cutanée innée responsable du recrutement cellulaire dans l'épiderme (leucocytes, macrophages, cellules dendritiques).

La réaction met en jeu les cellules dendritiques ou cellules de Langerhans. Chez les patients atopiques, ces cellules expriment les récepteurs pour les IgE. Cette expression varie selon l'environnement de la cellule. En effet, elle est faible dans une peau non lésionnelle, mais augmente de façon importante dans les peaux inflammatoires et notamment chez les patients atteints de DA. Les cytokines comme l'IL-4 et l'IL-13 impliquées dans la production des IgE spécifiques sont en cause dans l'induction de l'expression de ces récepteurs aux IgE.

Après avoir pénétré l'épiderme, l'allergène est internalisé par les cellules de Langerhans épidermiques². Les IgE à la surface des cellules de Langerhans induisent un pontage aboutissant soit à l'internalisation de l'allergène soit à l'activation de la cellule de Langerhans entrainant sa migration³.

L'activation des cellules de Langerhans est la même que celle des mastocytes et des basophiles. Cependant, elles ne possèdent pas de granules d'histamine. Leur activation aboutit à la production de cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et le TNF- α .

La prise en charge de l'allergène est suivie de sa dégradation en peptide dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules de CMH ainsi que par la migration des cellules de l'épithélium vers les ganglions drainants où l'activation des Lymphocytes T spécifiques a lieu⁴. Les populations de lymphocytes T mémoires qui en découlent quittent le ganglion pour se retrouver dans la circulation générale⁵. La migration vers les tissus cutanés⁶ est associée à l'expression des antigènes HLA par les lymphocytes T spécifiques interagissant avec les sélectines des veinules post-capillaires dermiques. (102)(115)(116)

ii. La phase d'expression

Après sensibilisation de l'individu, la phase d'expression des lésions se révèle à chaque contact de l'individu avec l'allergène. L'apprêtement des protéines de l'allergène via le CMH entraîne leur migration dans le derme, capable de présenter la protéine aux lymphocytes T spécifiques.

Après leur activation les LT spécifiques du derme et de l'épiderme, produisent des cytokines de type $2^{\frac{7}{2}}$: IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique des IgG en IgE et IL-5 qui participe à l'infiltration des éosinophiles.

Des travaux ont montré l'existence chez le nourrisson de taux élevés d'IL-4 plusieurs mois avant les manifestations cliniques de la DA.

Au niveau de la cinétique :

- 24 heures après le contact cutané avec l'allergène : recrutement des lymphocytes T de type 2.
- Dès 48 heures : infiltration de la peau par les lymphocytes T type 1, et production de cytokines, d'IFN-γ et d'IL-2 ou des cytokines partagées par les deux types de lymphocytes.

L'activation des lymphocytes est suivie de l'activation d'autres types cellulaires principalement les kératinocytes et les cellules endothéliales aboutissant à la production de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau.

Actuellement, il n'y a aucune donnée sur le rôle des lymphocytes T CD8, il semblerait que ces cellules soient responsables de l'apoptose des kératinocytes caractérisant l'eczéma.

(102)(115)(116)

La régulation de l'inflammation cutanée est encore trop peu documentée. Elle pourrait s'effectuer :

- Par l'activation des populations Th1 : elles produisent des IFN-γ, cytokines inhibant les réponses Th2 dans le but de rétablir l'équilibre de la balance Th1/Th2 perturbée dans la DA.
- Par la régulation ou la suppression de l'inflammation par des sous-populations de lymphocytes T. (102)(115)(116)

3. Les facteurs environnementaux

Selon la théorie hygiéniste, le risque de survenue de la dermatite atopique est inversement corrélé aux nombres de personnes vivant au sein d'un foyer. Cela est dû à une hygiène excessive. Ainsi différents facteurs comme le rang de naissance, la fréquentation des garderies et des crèches, la diversité de la flore intestinale, la vie à la ferme, et la présence d'animaux participent à la baisse de la survenue de la DA. Au vu de la variation de prévalence au sein des différentes populations du monde, on peut admettre l'existence de facteurs environnementaux.

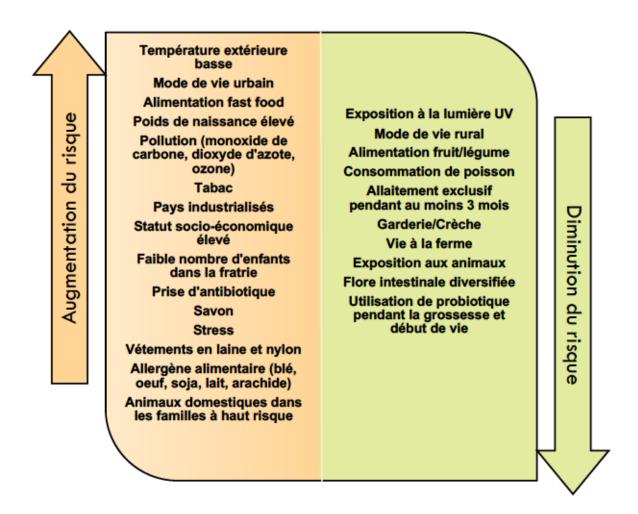


Figure 51 : Liste non exhaustive : ensemble des facteurs pouvant prévenir ou augmenter le risque de survenue de la DA.

4. Le microbiome

Le microbiome cutané présente une très grande diversité avec une répartition différente des espèces selon la partie du corps. Divers facteurs (âge, sexe, température, pH, facteurs d'hydratation ...) modifient cette richesse bactérienne cutanée. Dans la dermatite atopique, le microbiome cutané varie selon les phases de la pathologie. En effet, lors d'une poussée, une diminution de la diversité microbienne est observée. Les espèces *S. aureus* et *S. epidermidis* augmentent conjointement. Lors d'une rémission, le microbiote cutané tend vers son état naturel. (118)(119)

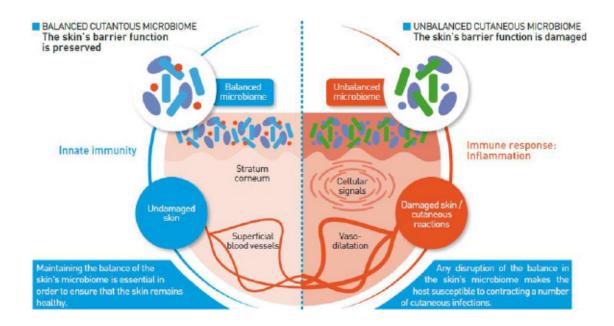


Figure 52 : Comparaison entre un microbiome sain et un microbiome altéré. (120)

Lors d'un déséquilibre du microbiome, les fonctions de barrière de la peau sont altérées, le système immunitaire inné est constamment stimulé ce qui provoque une inflammation permanente. Cette inflammation entraîne une diminution de la production des peptides antimicrobiens favorisant la colonisation de différents pathogènes (*S. aureus*, herpès simplex et *Malassezia*). Par ailleurs, la perméabilité faisant défaut, les patients atteints de DA sont plus susceptibles aux surinfections bactériennes, virales, ou fongiques.

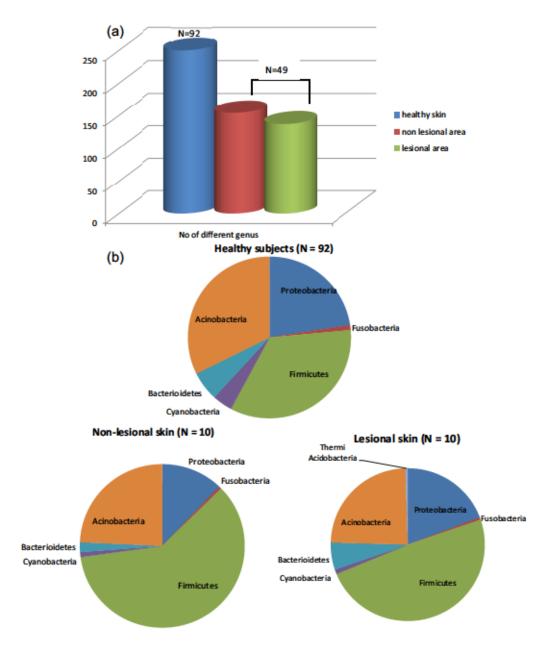


Figure 53 : Comparaison des microbiotes cutanés au niveau du bras : patients sains, patients atteints de DA ne présentant pas de lésions, et patients atteints de DA présentant des lésions.

(120)

Chez le sujet sain, environ 250 genres différents sont retrouvés sur la peau. Chez les patients atteints de DA, on en retrouve seulement 150 sur les zones non lésionnelles et seulement 137 sur les zones lésionnelles. Par conséquence, la richesse du microbiome cutané est le marqueur d'une peau saine. Ainsi une dysbiose cutanée peut provoquer l'atopie. De plus chez ces patients, on retrouve une surexpression de Firmicutes et une sous-représentation d'Actinobactéries, Proteobactéries et de Cyanobactéries. (120)

L'une des fonctions du microbiote cutané normal est de combattre la croissance de S. aureus. Ceci s'effectue par de nombreux mécanismes et notamment par la présence de staphylocoques à coagulase négative. Ces derniers présentent une activité bactéricide contre les agents pathogènes (S. aureus, streptococcus du groupe A et E. coli). (121) Lorsqu'il peut proliférer, *S. aureus*, a la capacité de produire des super-antigènes. Ces molécules stimulent la prolifération des LTCD4+ et LTCD8+ ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires, IL-5 et IL-13. Ces entérotoxines sont retrouvées dans 62% des échantillons prélevés sur la peau lésée. (122)

On retrouve S. aureus à hauteur de :

- 5% chez les patients non atopiques
- 39% chez les patients atopiques ne présentant pas de lésions de la peau
- 70% des patients atteints de DA

De plus, les taux d'IgE spécifiques aux super-antigènes sont liés à la gravité de la pathologie. (123)

A l'heure actuelle, le lien entre le microbiote cutané et l'immunité cutanée est prouvé. La connaissance du rôle de chaque souche bactérienne et notamment de celles que l'on retrouve à l'initiation de la dermatite atopique permettrait de réduire le développement de la pathologie.

IV. Aspect clinique

Les manifestations cliniques de la dermatite atopique diffèrent selon l'âge du patient. On distingue trois stades de la maladie présentant des caractéristiques propres :

- La phase du nourrisson (de 0 à 2 ans)
- La phase de l'enfant (de 2 ans à 12 ans)
- La phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans)



Figure 54 : Localisation des lésions de la DA suivant l'âge du patient. (124)

1. La phase du nourrisson ou phase infantile

La dermatite atopique débute généralement vers l'âge de 3 mois, et possède un aspect différent selon la gravité de la maladie.

L'alternance des phases de poussées et de rémission entraîne deux types de lésions. Lors d'une poussée, les lésions prennent un aspect irrégulier. Elles sont papuleuses, érythémateuses, parfois suintantes puis croûtées. De façon occasionnelle, elles peuvent être impétiginisées. Lors de la phase d'accalmie, les lésions forment de petites papules rugueuses sur les surfaces convexes du visage, du tronc et des membres.

L'atteinte des différentes zones est symétrique, respectant la partie médiane du visage. Les lésions peuvent s'étendre sur le tronc prenant un aspect nummulaire. Le prurit intense est souvent responsable d'agitation et de troubles du sommeil. Ces signes sont caractéristiques de la phase infantile. En raison de l'incapacité du nourrisson à se gratter manuellement, les démangeaisons se traduisent par un trémoussement du tronc et des membres ainsi que le frottement des draps et des vêtements sur les joues.

Le nez, les régions mammaires, les paumes de mains et les pieds sont souvent épargnés. Il en est de même pour la zone du siège. De plus, près de 50% des nourrissons atteints de dermatite atopique ont une résolution spontanée de la maladie dès l'âge de deux ans. (91)(98)(102)(126)



Figure 55 : Manifestation de DA sur le visage. (102)



Figure 56 : Lésions nummulaires sur le tronc. (102)

2. La phase enfant

Dans la majeure partie des cas, la phase enfant fait suite à l'eczéma du nourrisson. Toutefois, elle peut apparaître de façon spontanée. L'enfant présente des lésions épaisses, irrégulières, lichénifiées et prurigineuses sur fond de xérose permanente. Les lésions sont localisées au niveau des plis de flexion des coudes et des genoux et aux zones de bastions (mains, chevilles, mamelons), le visage étant normalement épargné. Chez certains enfants des poussées saisonnières se manifestent, le plus souvent en automne et en hiver.

Dans certaines dermatites il existe des signes qualifiés de mineurs. Parmi eux, on retrouve:

- La pigmentation infra-orbitaire
- Les plis sous-palpébraux (Signe de Dennie-Morgan)
- La pulpite sèche et fissuraire au niveau des pieds
- Des eczématides sèches achromiantes au visage (Pityriasis alba)
- Des dermatites folliculaires ou eczéma périfolliculaire (en particulier pour les peaux noires)

Le prurit est l'élément prédominant chez l'enfant souvent responsable d'irritabilité et d'anxiété. (102)(125)



Figure 57 : Dermatite atopique de l'enfant : atteinte des creux poplités. (126)

3. La phase adulte

La dermatite atopique peut réapparaitre au moment de l'adolescence occasionnant des troubles psychoaffectifs et des états de stress. Néanmoins, un début tardif, à l'âge adulte, est possible mais doit faire l'objet d'examens plus poussés afin d'éliminer d'autres affections.

Les formes graves prennent un aspect allant du prurigo lichénifié (principalement aux niveaux des membres) à l'érythrodermie. Les lésions lichénifiées des plis de flexion ainsi que les aspects nummulaires peuvent coexister.

Des lésions de forme particulière et localisées au niveau de la tête ou du cou doivent faire l'objet d'une recherche approfondie :

- Des allergènes
- Des levures du genre Malassezia

Les lésions forment des plaques et des papules érythémato-squameuses et sèches. Elles sont très localisées et atteignent fréquemment les plis de flexions, le visage, le cou, les pieds et les mains.

Le prurit est constamment présent et favorise l'apparition d'excoriations associées à des croûtes hémorragiques. De plus la lichénification des lésions s'accompagne le plus souvent d'une hyperpigmentation de la peau. (125)(126)



Figure 58 : Dermatite atopique de l'adolescent : lésions lichénifiées. (126)



Figure 59 : Dermatite atopique de l'adolescent : Prurigo lichénifié. (102)

V. <u>Diagnostic de la dermatite atopique</u>

Le diagnostic de la dermatite atopique est clinique. À ce jour, aucun examen complémentaire n'est utile pour confirmer la présence de la maladie. De ce fait, deux types de critères ont été développés :

- Les critères de diagnostic d'Hanifin et Rajka existent depuis 1979 et rassemblent quatre critères majeurs et vingt-trois critères mineurs. Le diagnostic de DA est établi lorsque le patient présente au moins trois critères majeurs associés à trois critères mineurs.
- Les critères simplifiés du groupe UK Working Party's depuis 1994 se basent sur l'observation clinique et l'anamnèse. Le diagnostic est affirmé lorsque le patient présente le critère obligatoire et au moins trois critères associés. Selon différentes études menées dans différents pays, ces critères révèlent une spécificité supérieure à 90% et une sensibilité variable. (102)(127)

CRITÈRES MAJEURS

- prurit
- morphologie et distribution typiques :
 - o lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte
 - atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons
- dermatose chronique ou récidivante
- histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

CRITÈRES MINEURS

- xérose
- ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pilaire
- réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)
- élévation des IgE sériques
- début à un âge précoce
- tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex)
 en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
- eczéma des mamelons
- chéilites
- conjonctivite récidivante
- repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- kératocônes
- cataracte sous-capsulaire antérieure
- pigmentation sous-orbitaire
- pâleur faciale/érythème facial
- pityriasis alba
- plis à la partie antérieure du cou
- prurit à la transpiration
- intolérance à la laine et aux solvants lipidiques
- aggravation périfolliculaire
- intolérance alimentaire
- évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
- dermographisme blanc

Tableau 6 : Critère de diagnostic de la dermatite atopique d'après Hanifin et Rajka.

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

Associé à au moins 3 critères suivants :

- antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, faces antérieures des chevilles, du cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- antécédent de xérose cutanée diffuse au cours de l'année précédente
- eczéma des plis atteignant les joues, le front ou la convexité des membres chez l'enfant de moins de 4 ans
- début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable pour un enfant de plus de 4 ans)

Tableau 7 : Critères de diagnostic de la dermatite atopique selon UK Working Party (129)

Ces critères présentent une validité internationale et transethnique dans le diagnostic de la DA. Néanmoins, les âges extrêmes limitent leur utilisation (notamment chez le nourrisson). À ce jour, aucun critère n'est validé pour une utilisation chez l'enfant de moins de deux ans. (125)

VI. <u>Test d'allergologie</u>

Puisque le diagnostic de la DA est uniquement basé sur la clinique, les explorations complémentaires ne sont pas nécessaires pour la prise en charge du patient. Cependant, elles peuvent être bénéfiques lorsque certains allergènes sont impliqués dans la pérennisation de la DA. Un test d'allergie positif cutané ou sanguin, permet de déterminer si l'enfant est sensibilisé à un allergène déclenchant ou entretenant les symptômes.

L'exploration allergologique est hiérarchisée et codifiée par la conférence de consensus de la dermatite atopique en 2004. A court terme, elle aurait un impact bénéfique sur la dermatose, tandis qu'à long terme, elle viserait à établir des mesures de prévention adaptées. (102)(130)

1. Les prick-tests cutanés:

Le prick-test est le test de première intention dans l'exploration des allergies. Il est réalisé selon une technique standardisée qui utilise des extraits commerciaux ou alimentaires frais. Les allergènes testés sont choisis après anamnèse du patient, en fonction de son âge, de son histoire clinique, de son environnement et de son alimentation. Ce test ne présente pas de limite d'âge inférieure sous réserve d'avoir vérifié la réactivité cutanée à l'aide de témoins positifs. (102)(130)(131)

2. Dosage des IgE sériques spécifiques

Le dosage d'IgE spécifiques permet de détecter la présence d'IgE dirigées contre un allergène. Deux tests de dépistage existent :

- Le Phadiatop® détectant les allergènes respiratoires
- Le Trophatop® détectant les allergènes alimentaires

Le dosage des IgE totales ne permet pas d'affirmer la présence d'une allergie. Lors d'une suspicion d'allergie alimentaire, la démarche diagnostique suit une hiérarchie spécifique. Le prick test est souvent suffisant pour incriminer l'allergène. Cependant le dosage sanguin d'IgE sériques spécifiques permet de confirmer le diagnostic sans passer par la réalisation d'un test de provocation orale. (102)(130) (131)

3. Test épicutané : le patch-test

Le patch test ou test épicutané ne présente un intérêt que lors d'une suspicion d'allergie de contact surajoutée à la dermatite atopique. Le principe consiste à appliquer sur la peau des allergènes standardisés dilués dans un véhicule neutre. Ces patchs sont laissés en contact de la peau pendant 48 heures. La lecture du résultat s'effectue entre la 48° et la 72° heure. L'objectif est de reproduire un eczéma expérimental au niveau des zones d'application du test. (102)(130)(131)

4. Le régime d'éviction alimentaire

Le régime d'éviction alimentaire doit être effectué après un bilan allergologique. Par exemple, en cas de suspicion d'allergie aux protéines de lait de vache. Dans ce cas, celui-ci doit être strict et en aucun cas poursuivi en l'absence d'amélioration pendant un mois. (102)(130)

5. Test de provocation orale

Le test de provocation orale a pour objectif de confirmer un diagnostic d'allergie alimentaire ou sa résolution. Ce test est extrêmement délicat et nécessite une structure apte à prendre en charge les éventuelles réactions anaphylactiques. (80)(130)(131)

6. Indication des tests

Les tests d'exploration allergologique ne sont effectués qu'en cas de nécessité. Trois situations sont validées pour l'exploration des allergies :

- L'enfant ayant une DA grave (échec aux traitements, même chez le nourrisson sous allaitement maternel exclusif)
- L'enfant atteint de DA avec une stagnation ou une cassure de la courbe staturopondérale
- Les enfants ayant une DA associée à d'autres manifestations
 - signes évocateurs d'une allergie alimentaire
 - signes évocateurs d'une allergie respiratoire
 - o signes évocateurs d'une allergie de contact

En dehors de ces indications, l'exploration allergique n'est pas recommandée.

Néanmoins certaines situations restent discutables comme :

- La présence de manifestations digestives banales
- La notion d'antécédents familiaux d'atopie
- La précocité des symptômes (avant l'âge de 3 mois)

(102)

VII. Complications

Les patients atteints de dermatite atopique ont une peau sujette aux infections secondaires et ayant tendance à se généraliser.

Infections cutanées

Les surinfections bactériennes ou virales sont les complications les plus fréquentes de la dermatite atopique.

a. Infections bactériennes :

Staphylococcus aureus (ou staphylocoque doré) est le pathogène responsable de la surinfection bactérienne cutanée. Présent habituellement sur la peau, il se caractérise par la présence de vésicules croûteuses parfois exsudatives et malodorantes.

L'existence de ces lésions vésiculo-bulleuses inhabituelles fait l'objet d'une consultation et d'une antibiothérapie locale et/ou générale afin d'éviter une infection systémique. (102)(132)



Figure 60 : Dermatite atopique de l'enfant avec signes cliniques d'infection à Staphylococcus aureus : impétiginisation des lésions.

(127)

b. Infection virales : Herpes virus

Le virus de l'herpès (essentiellement HSV1) est responsable de poussée aigüe pouvant être fatale. Cette surinfection virale touche jusqu'à 3% des patients atteints de DA. Elle se manifeste par une modification rapide de l'aspect des lésions qui prennent l'aspect de vésicules et de pustules ombiliquées, groupées en placard et étant parfois croûteuses et nécrotiques. Les lésions qui sont associées avec de la fièvre ou de l'altération de l'état général doivent être traitées en urgence par un traitement antiviral afin d'éviter un tableau de pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg.

On recherchera également une autre atteinte : oculaire, pulmonaire ou neurologique. (102)(125)(127)(132)



Figure 61 : Surinfection herpétique d'une dermatite atopique (Syndrome de Kaposi-Juliusberg) (102)

c. Infection Virale: Poxvirus

L'enfant atteint de DA présente une sensibilité accrue au *Molluscum contagiosum* même en l'absence de déficit immunitaire associé. La prépondérance des papules sur les lésions de dermatite atopique témoigne du rôle de l'auto-inoculation par grattage. (125)



Figure 62 : Infection virale par Molluscum contagiosum, papules de 2-3 mm, de couleur chair, hémisphériques, légèrement ombiliquées et régulièrement présentes dans les zones de flexion.

(127)

2. Retard de croissance

Un retard de croissance peut être observé dans les dermatites atopiques sévères ce qui nécessite une surveillance staturo-pondérale de l'enfant. Ce retard présente souvent une résolution spectaculaire quand la DA est traitée de manière efficace. Il faut néanmoins rechercher les causes habituelles de retard de croissance avant de l'imputer à la DA. (102)(125)

3. Eczéma de contact

En raison de la place importante des soins locaux dans la thérapeutique, le risque de sensibilisation au long cours est important. Il est donc nécessaire d'informer le patient sur l'utilisation des topiques potentiellement à risque, les vêtements et accessoires, les métaux ...

On a connaissance également de complications ophtalmologiques comme la kératoconjonctivite, le kératocône, la cataracte et le détachement rétinien nécessitant une prise en charge spécialisée. (126)

VIII. Diagnostic différentiel

	Age concerné	Caractéristiques	
Autres dermatoses			
Dermatite séborrhéique	Nourrisson	Lésions érythémato-squameuses parfois croûteuses et grasses mais généralement non prurigineuses siégeant au niveau du cuir chevelu, du front, des sillons naso-géniens, du siège et du visage. Présentes dans les six premières semaines de vie.	
Dermatite de contact	Enfant et adulte	Lésions eczémateuses aigües chroniques délimitées à la zone de contact avec l'irritant. Peut coexister avec la DA et l'exacerber	
Psoriasis	Nourrisson et enfant	Plaques érythémato-squameuses principalement sur le visage et le cuir chevelu	
Dermatite atopiforme = dermatite intrinsèque	Enfant	Cliniquement similaire à la DA mais absence de sensibilisation médiée par IgE	
	Infectio	n	
Gale		Prurit généralisé, intense, générateur d'insomnie. Lésion non eczémateuse et d'apparition récente, contexte familial	
	Immunodéficience	congénitale	
Syndrome Hyper IgE ou de Buckley	Nourrisson	Éruption pustuleuse et eczémateuse dans les premières semaines de vie, infection à staphylocoques de la peau, des sinus et des poumons, taux sérique élevé d'IgE, éosinophilie	
Syndrome Wiskott- Aldrich	Nourrisson	Éruption cutanée identique à la DA, généralement au cours de la première semaine de vie chez les garçons, microthrombocytopénie	
Syndrome d'Omenn	Nourrisson	Érythrodermie précoce, éruption squameuse diffuse et diarrhée chronique	
Déficience nutritionnel			
Déficience en zinc	Enfant Tableau 8 : Diagnostic o	Plaques squameuses érythémateuses le plus souvent autour de la bouche et l'anus, forme congénitale rare accompagnée de diarrhée et d'alopécie	

Tableau 8 : Diagnostic différentiel de la DA (124)

IX. Critères d'évaluation

L'évaluation de la gravité de la maladie est importante pour l'optimisation de la prise en charge thérapeutique. Les outils les mieux validés et les plus utilisés sont :

- SCORAD : Scoring Atopic Dermatitis
- PO-SCORAD : Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis

(126)

1. SCORAD

Mis en place en 1990 par « l'European Task Force on Atopic Dermatitis », l'index de gravité SCORAD est l'outil le plus utilisé et le mieux validé. Son utilisation, réservée aux médecins formés, est simple et les résultats sont fiables. Son objectif est d'évaluer la sévérité clinique de la dermatite atopique, son évolution, et par extension l'efficacité des traitements.

Le SCORAD correspond à la somme de trois mesures :

- la surface atteinte (A)
- l'intensité de la dermatose (B)
- la sévérité des signes subjectifs (C)

L'évaluation de l'étendue des lésions d'eczéma repose sur une règle de 9. Ces mesures sont adaptées aux nourrissons, aux enfants et aux adultes. L'intensité prend en compte la sècheresse cutanée en dehors des zones d'eczéma et cinq manifestations cliniques : l'érythème, l'œdème, le suintement, la lichénification et les excoriations. Chaque signe est coté de 0 à 3 où 0 représente l'absence de signes et 3 le stade le plus sévère. Pour finir, les signes subjectifs à évaluer sont le prurit et les perturbations du sommeil engendrées par la dermatose durant les trois jours précédant l'évaluation. Une échelle allant de 0 à 10 permet de juger de leur intensité.

Lorsque le recueil des données a été établi, le calcul du SCORAD s'effectue selon la formule suivante:

$$SCORAD = \frac{A}{5} + \frac{7 * B}{2} + C$$

Le résultat obtenu, correspond à un niveau de gravité de la dermatite atopique. 20% du score final sont attribués à l'extension de la maladie et aux signes subjectifs et 60% rassemblent l'intensité des six paramètres. (102)

Ainsi si le SCORAD est inférieur à 15 la dermatite atopique est considérée mineure, si le SCORAD est compris entre 15 et 40 elle est considérée comme modérée et si le SCORAD est supérieur à 40, l'affection devient sévère.

Annexe 1: Fiche d'évaluation SCORAD (133)

SCORAD	Gravité	Interprétation	Traitements
< 15	Mineure	Sècheresse cutanée mineure, eczéma peu étendu et peu inflammatoire, prurit mineur, peu ou pas de troubles du sommeil : qualité de vie peu perturbée	Émollients, Conseils
Entre 15- 40	Modérée	Sécheresse cutanée modérée, eczéma modérément étendu et inflammatoire, prurit modéré à sévère, trouble modéré du sommeil : qualité de vie altérée	Dermocorticoïdes, éventuellement antihistaminiques, Bilan allergologique si utilisation de plus de 30gr/mois de DC
> 40	Grave	Sécheresse cutanée sévère, eczéma étendu et/ou très inflammatoire, prurit et trouble du sommeil important	Évaluation de l'observance thérapeutique, Bilan allergologique.

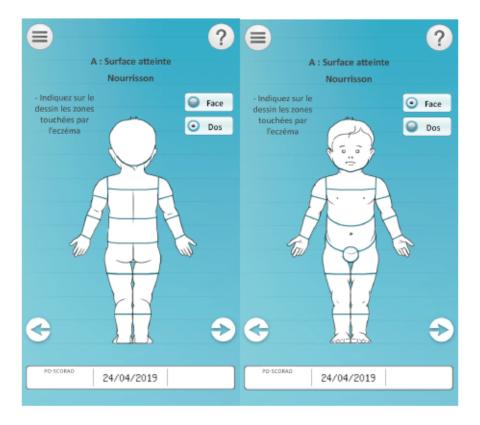
Tableau 9 : Gravité de la maladie déterminée par le score clinique SCORAD. (64)

2. PO-SCORAD

Le PO-SCORAD est un nouvel outil d'éducation thérapeutique permettant au patient de s'autoévaluer en utilisant les mêmes critères que le médecin. Cet outil existe sous forme d'application disponible sur smartphone ou ordinateur. Le patient évalue sa maladie sur les trois derniers jours à l'aide d'un questionnaire, de photos, de schémas basés sur les mêmes critères que le SCORAD. Les résultats obtenus peuvent être transmis directement au médecin, au dermatologue ou au pharmacien. (103)(134)

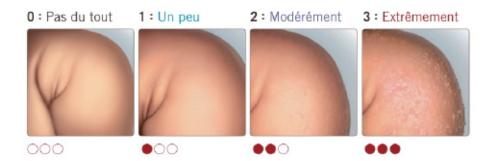
Voici l'interface de l'application :

A : Évaluation de l'étendue des lésions :



B : Les six paramètres:

La xérose



L'érythème



L'œdème



Le suintement (Croûtes /vésicules)



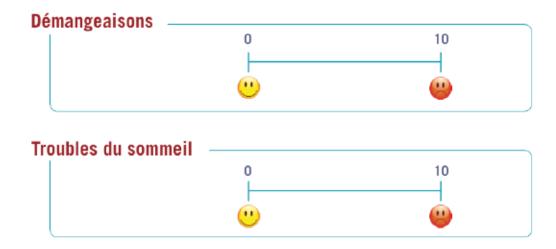
Les excoriations



La lichénification



C : Les signes subjectifs évalués par les parents



En fonction de chacun des paramètres, le résultat obtenu permettra de suivre l'évolution des lésions. Une courbe évolutive peut également être éditée. (103)(135)

3. Qualité de vie

L'échelle qualité de vie a pour objectif de quantifier le retentissement de la pathologie ainsi que l'impact des traitements sur la qualité de vie. Cette notion fut évoquée pour la première fois par Hebra au milieu du XIX^e siècle. La dermatite atopique, au vu de sa chronicité, impacte la qualité de vie des enfants et par extension de la famille. En France, l'étude Elipanel, a évalué à partir d'un interrogatoire de 4012 familles, le retentissement que provoque la DA. Les patients se plaignent d'une absence de repos de la dermatose, d'une stigmatisation par leur apparence, de difficultés à se détendre et d'une perte de confiance en soi. Pour les parents, l'absence de contrôle de la maladie est la plainte principale. Ils avouent également être inquiets pour l'avenir de l'enfant. De plus, la dermatite atopique peut provoquer des tensions familiales. Il est donc important de mesurer l'impact de la maladie au quotidien. Les échelles de qualité de vie ont été créées spécifiquement pour la dermatite atopique et elles s'adressent aux nourrissons, aux enfants, aux parents ainsi qu'à la famille. (125)

a. Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQoL)

Chez l'enfant, la dermatite atopique impacte la qualité de vie de façon plus ou moins importante notamment à cause du prurit chronique. Les questionnaires mesurant la qualité de vie sont des questionnaires validés. Ils se résument en dix questions évaluant le grattage, les sentiments, l'estime de soi, les activités quotidiennes, les loisirs, l'école, les relations personnelles et sociales, les traitements et la qualité du sommeil. Chaque réponse est pondérée d'un score, le total allant de 0 à 30. Ce questionnaire permet une meilleure prise en charge de l'enfant en influant sur certains paramètres qui pourraient jouer sur la qualité de vie. (136)

Annexe 2 : Échelle de qualité de vie de l'enfant de 5 à 16 ans (136)

Annexe 3 : Échelle de qualité de vie adaptée en cartoon (136)

b. <u>Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ)</u>

La dermatite atopique d'un enfant affecte souvent son environnement familial. C'est pour cela qu'il est utile d'évaluer l'impact de la maladie sur la famille. Le DFIQ est un questionnaire regroupant dix questions évaluant les effets de la dermatite atopique sur le quotidien. Il s'intéresse aux tâches ménagères, à la préparation des repas, aux activités de loisirs, aux dépenses, au stress, et à la fatigue des parents.

Cette échelle permet lors de la consultation ou lors d'un atelier de mieux appréhender l'approche des parents afin de les aider à mieux gérer la vie avec leur enfant. (137)

X. <u>Impact du microbiote intestinal dans la dermatite</u> <u>atopique</u>

Différents facteurs environnementaux (stress, alimentation, polluants, médicaments) peuvent modifier la composition du microbiote intestinal ce qui entraîne diverses pathologies. Néanmoins, l'association entre diversité du microbiote intestinal et développement de la dermatite atopique reste encore à prouver. Certaines études ont montré que le microbiote intestinal à la naissance pouvait être associé à l'âge d'apparition, à la gravité, à la rémission, aux poussées, et aux phénotypes de la dermatite atopique. Cependant d'autres études suggèrent que la diversité du microbiote intestinal n'est pas corrélée au développement de la dermatite atopique. L'association entre les deux demeure contradictoire.

Le développement de la dermatite atopique n'est pas seulement favorisé par un manque de diversité du microbiote intestinal mais par les interactions et les relations entre le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte.

Les patients atteints de dermatite atopique ont des proportions de *Clostridia*, de *Clostridium difficile*, d'*Escherichia coli*, et de *Staphylococcus aureus* dans le microbiote intestinal augmentées comparé aux patients sains, alors que les *Bifidobactérium*, Bacteroidetes et *Bacteroides* sont diminuées. Avec les mécanismes sous-jacents au développement de la DA, *Clostridia* et *E.coli* dans l'intestin pourraient être associées à la DA via une inflammation combinée à une hyperéosinophilie. Dans une autre étude, la présence d'*Akkermansia muciniphila* et *Ruminococcus gnavus* était associée à des altérations de gènes fonctionnels ce qui affecte le système immunitaire de l'hôte.

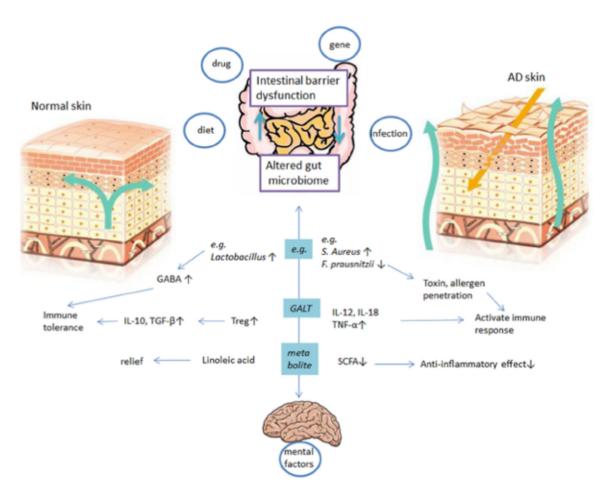


Figure 63 : Corrélations proposées entre le système intestinal et la DA (138)

Le microbiote intestinal et ses métabolites induisent des réactions immunitaires locales et systémiques. De ce fait, il est étudié comme un facteur imputant le développement de la DA. Les bactéries intestinales interagissent avec la muqueuse intestinale et le GALT où résident 70% des cellules immunitaires. En fonction des souches, deux parcours sont possibles :

- L'activation d'une réponse intestinale effectrice avec la production de cytokines pro-inflammatoires IL-12, IL-18 et TNF-α
- Le déclenchement d'une tolérance immunitaire avec l'augmentation des cellules T régulatrices et la production d'IL-10 et de TGF-β.
- S. aureus est l'agent pathogène le plus connu dans les mécanismes de développement de la DA. Néanmoins, une étude récente de cohorte a montré que la colonisation par des souches de S. aureus portant une certaine combinaison de gènes n'était pas associée au développement ultérieur de dermatite atopique en bas âge.

La diminution de *F. prausnitzii* peut initier la progression chronique de la DA, provoquant des altérations de la barrière intestinale et conduisant à une immunité de type Th2 vis-à-vis des allergènes cutanés.

Le rôle des AGCC dans la dermatite est important ce qui montre le lien entre l'alimentation, le microbiote et la peau. Ils peuvent avoir un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur. Des études sur des souris montrent que l'acide linoléique peut soulager les symptômes de la DA et moduler leur microbiote.

Dans une autre étude, l'administration de *Bifidum Lactis* chez la souris augmente le taux d'acide kynurétique ce qui réduit le comportement de grattage.

La différence de proportion des bactéries est associée à la production de multiples neurotransmetteurs et neuromodulateurs. Ces molécules peuvent conduire à l'atteinte de la barrière cutanée et au dysfonctionnement du système immunitaire : mécanisme physiopathologique de la DA. Le tryptophane produit par le microbiote intestinal provoque une sensation de démangeaison cutanée alors que les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* produisent du GABA inhibant ces démangeaisons.

Les genres *Escherichia* et *Enterococcus* produisent de la sérotonine, impliquée dans la pigmentation de la peau. Le microbiote est capable de réguler indirectement les taux de cytokines dans le sang ce qui affecte les fonctions cérébrales (stress, anxiété...). En effet, le cortisol libéré sous l'effet du stress peut altérer la perméabilité et la fonction de barrière de l'épithélium intestinal en modifiant la composition du microbiote. De plus, les molécules telles que la tryptamine, la triméthylamine et la sérotonine sont modifiées, ce qui joue sur la barrière cutanée et son inflammation. (138)

L'étude KOALA, montre que la présence de *Clostridium difficile* au niveau du microbiote intestinal est associée au développement d'un eczéma atopique chez l'enfant à l'âge d'un mois. De ce fait, cette bactérie est associée à une diminution des bactéries bénéfiques (*Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*), ce qui entraîne une réduction de l'induction des lymphocytes T régulateurs. Cela provoque une dysrégulation immunitaire qui conduit l'individu à développer des troubles de type Th1 (auto-immunité) ou Th2 (allergies).

La présence d'*E.coli* dans le microbiote intestinal serait associée à un eczéma mais non atopique selon les critères UK-WK. Cependant cette information n'est pas encore démontrée. (139)

L'étude suivante a conclu que 31 groupes bactériens couvraient 95% du microbiote intestinal. Cette étude porte sur 27 enfants (19 atopiques et 12 témoins sains âgés de 4 à 14 ans).

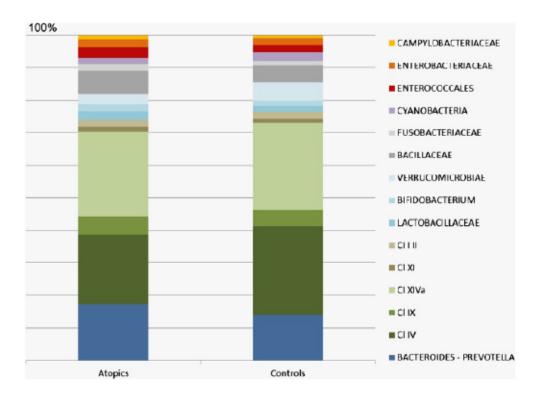


Figure 64 : Distribution relative des principaux groupes intestinaux dans le microbiote fécal d'enfants atopiques et sains.

Critères de l'étude : naissance à terme par voie basse, allaitement exclusif pendant au moins 3 mois, aucun traitement antibiotique durant les trois derniers mois. (140)

A un niveau taxonomique élevé, la composition phylogénétique globale est comparable. En effet leur microbiote est largement dominé par les genres *Bacteroides* et Firmicutes, représentant à eux deux 90% de la communauté microbienne fécale. Les Fusobactéries, les Actinobactéries et les Protéobactéries ont une abondance relative entre 1 et 5%. Cependant, à un niveau taxonomique inférieur, des différences significatives existent, notamment une plus faible abondance en membres de *Clostridium cluster IV* et une augmentation concomitante des entérobactéries et des Fusobactéries. (140)

	16S rRNA gene copies/µg fecal DNA		
Bacterial species/group	Atopics	Controls	P value
Faecalibacterium prausnitzii	6.17E + 06	2.03E + 07	0.0014
Akkermansia muciniphila	3.01E+05	5.03E + 05	0.0190
Enterobacteriaceae	3.86E + 04	1.19E + 04	0.3500
Clostridium cluster IV	4.46E + 06	1.55E + 07	0.0035
Bifidobacterium	1.08E + 06	1.72E + 06	0.0850
Lactobacillus group	3.75E + 02	5.48E + 02	0.6410

For each bacterial species/group, the mean 16S rRNA copy number per μg of faecal DNA is reported.

Tableau 10 : Quantification des différentes espèces dans le microbiote fécal de patients atteints d'atopie ou non.

Le microbiote fécal des patients atopiques est appauvri en F. prausnitzii, A. muciniphila, membres du groupe Clostridium cluster IV par rapport au témoin. Au contraire, il avait tendance à s'enrichir d'Enterobacteriaceae. (140)

Il a été démontré que *F. prausnitzii* à un rôle important dans l'homéostasie intestinale. *A. muciniphila* a par ailleurs un rôle protecteur anti-inflammatoire dans le tube digestif des patients sains. Par contre, les *Enterobacteriaceae* se développent dans un contexte inflammatoire médié par l'hôte. Ces bactéries sont capables de migrer dans la couche de mucus et d'établir une liaison avec la surface épithéliale ce qui induit une réponse pro-inflammatoire. De ce fait dans l'atopie le microbiote peut contribuer à la gravité de la maladie. (140)

Une autre étude compare la composition de la microflore intestinale selon la sévérité de la dermatite atopique évaluée par le SCORAD. Le nombre de *Bifidobacterium* est significativement diminué chez les patients atteints de dermatite atopique sévère par rapport aux patients atteints de dermatite atopique légère. Cette relation est présentée sur la figure suivante.

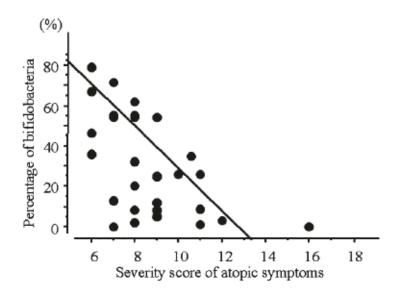


Figure 65 : Relation entre le pourcentage de Bifidobacterium et les symptômes de sévérité de la DA.

(141)

L'administration orale de *Bifidobacterium* conduit à la production de cytokines et donne lieu à une immunité Th1 prédominante. De plus, certains facteurs comme le vieillissement, le stress, les MICI, les antibiotiques ... diminuent également le taux de *Bifidobacterium* entraînant des sensibilisations du même type. Concernant *Staphylococcus*, sa fréquence d'apparition est plus importante chez les patients atteints de DA. De ce fait l'étude suggère que l'augmentation des *Staphylococcus* et plus particulièrement de *S. aureus* dans l'intestin influence l'apparition des symptômes cutanés. (141)

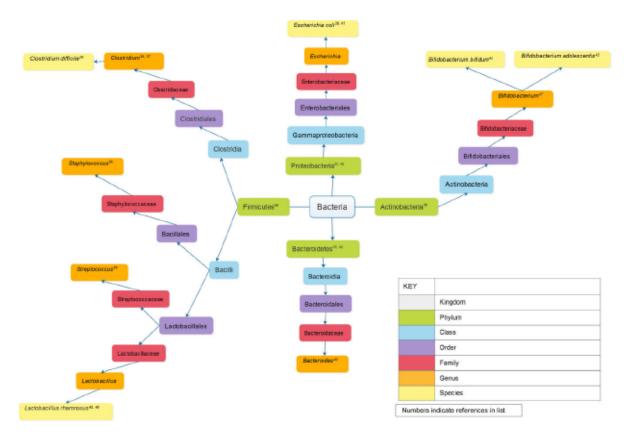


Figure 66 : Classification des principales espèces du microbiote intestinal présentes chez le patient atopique et chez le patient sain.

Certaines espèces sont présentes en quantité moindre comme Bifidobacterium, Bacteroides, Lactobacillus et Streptococcus. D'autres espèces sont présentes de façon plus importante comme C. difficile, Staphylococcus et E. coli.

De plus, l'étude montre que la population de Bifidobacterium est dominée par Bifidobacterium bifidum chez l'enfant sain tandis que chez l'enfant allergique, les nourrissons sont plus souvent colonisés par Bifidobacterium adolescentis. (142)

Partie IV: Rôle du pharmacien : traitements et conseils

I. Traitement de la dermatite atopique

Les objectifs de prise en charge de la dermatite atopique sont doubles :

- En phase de poussée : guérir les lésions et prévenir le risque de surinfection
- En période d'accalmie : prévenir de la xérose et des rechutes

Les traitements de la dermatite atopique ont pour rôle d'améliorer la qualité de vie du patient en limitant les périodes de poussées.

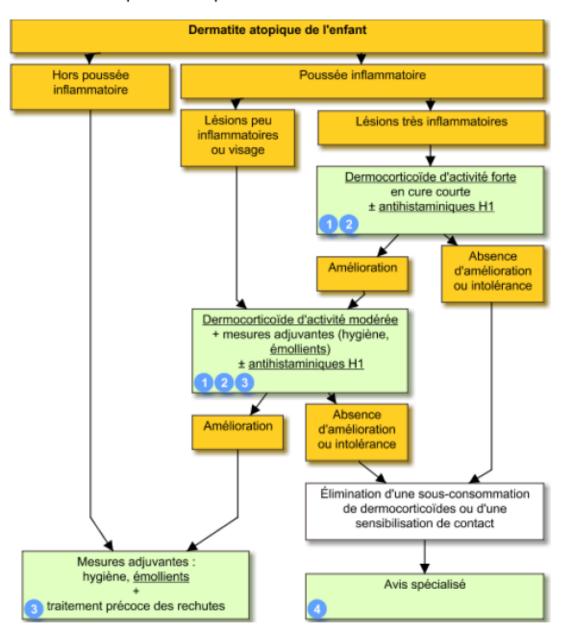


Figure 67 : Recommandation de la prise en charge de la DA (143)

1. Les traitements topiques en poussées

a. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes représentent depuis plus de 40 ans, le traitement de référence dans les poussées aiguës de la dermatite atopique. Ils possèdent une triple action pharmacologique :

- Anti-inflammatoire
- Antimitotique ou antiproliférative sur tous les composants cellulaires de la peau (source d'effets indésirables locaux : atrophie cutanée, télangiectasies, vergetures, dermatite péri-orale, aggravation d'une rosacée, irritation ...)
- Immunosuppressive locale (nécessaire pour les pathologies immunes mais délétère en cas d'infection) (144)(145)

Ils ont également la propriété de tachyphylaxie, laquelle se définie par l'apparition d'une tolérance ou d'une résistance clinique de la dermatose aux traitements prolongés et continus.

Les dermocorticoïdes inhibent les fonctions des différentes cellules immunes (macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, mastocytes, et lymphocytes). De plus, ils possèdent des propriétés vasoconstrictrices participant à l'effet anti-inflammatoire, ce qui favorise une diminution de l'œdème et de l'érythème. Au niveau des cytokines, les dermocorticoïdes inhibent la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, TNF-α, IFNγ, M-CSF, GM-CSF) et stimulent l'expression du TGF-β, cytokine immunosuppressive. (144)(145)

i. Molécules disponibles

Les dermocorticoïdes sont répertoriés en quatre classes en fonction de leur puissance d'action. Selon la classification française, on distingue les dermocorticoïdes à activité très forte (classe 1), à activité forte (classe 2), à activité modérée (classe 3) et à activité faible (classe 4). La classification internationale suit quant à elle un ordre inversé, c'est-à-dire d'activité croissante. Par ailleurs, la puissance du dermocorticoïde dépend de ses caractères chimiques et pharmacologiques, de sa concentration et de la nature du véhicule dans lequel il sera dilué.

Actuellement, différentes formes galéniques existent :

- Les pommades, qui contiennent des excipients gras, renforçant la pénétration par un effet occlusif. Elles sont plutôt utilisées sur des lésions sèches et lichénifiées
- Les crèmes, qui permettent la bonne pénétration du principe actif. Elles sont adaptées aux lésions suintantes, et aux zones de macération
- Les lotions sont plus adaptées aux zones pileuses et aux plis
- Les gels qui sont réservés au cuir chevelu

(126)(144)(145)

	ormes très ammatoires			ndication chez ourrisson
Activité Niveau	Dénomination commune Internationale	Nom de Spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte	Clobétasol propionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
\	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte I	Bétaméthasone valérate	Betneval® Betneval® Lotion	Créme, pommade Emulsion	0,10
\	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,10
١,	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile, Crème lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic® 0,05 %	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd®	Crème, crème épaisse, emulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Diflucortolone valérate	Nérisone®	Crème, pommade	0,10
		Nérisone® Gras	Pommade anhydre	
Modérée	Alciométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
II	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® Relais	Crème	0,05
	Difluprednate	Epitopic® 0,02 %	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésonit®	Crème	0,05
/	Fluocortolone base+caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
aible /	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
v /	Hydrocortisone	Dermaspraid® Démangeaison	Crème Solution	0,50
	Hydrocortisone	Mitocortyl® démangeaisons	Crème	0,50
/	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	0,50
et le c	ation pour le visage corps du nourrisson et de l'enfant		thé	de place en rapeutique our la DA

Tableau 11 : Classification des dermocorticoïdes Le choix du dermocorticoïde est spécifique à chaque patient. Il s'effectue selon l'âge, la sévérité, le site, et l'étendue des lésions à traiter. Le prescripteur doit alors faire l'évaluation de la balance bénéfice/risque du traitement. (144)

Chez l'enfant, les dermocorticoïdes de classe forte sont utilisés ponctuellement sur des formes très inflammatoires ou très lichénifiées en cures courtes (3 à 7 jours). Les dermocorticoïdes de classe modérée sont appliqués principalement sur le visage.(102)

Chez le nourrisson, les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre-indiqués. Ceux d'activité modérée sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 3 mois sauf sur avis exceptionnel et spécialisé. Généralement, l'utilisation des dermocorticoïdes de classe modérée sera privilégiée. (102)

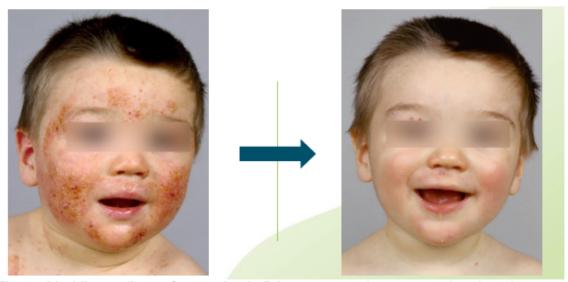


Figure 68 : Visage d'un enfant atteint de DA avant et après une semaine de traitement. Le traitement par les dermocorticoïdes est efficace et permet une nette amélioration de la dermatite atopique. Néanmoins un tel résultat n'est observé que si le traitement est appliqué rigoureusement. (146)

ii. Modalités d'utilisation :

La conférence de consensus de 2005, recommande l'application de dermocorticoïdes une fois par jour jusqu'à disparition totale des lésions c'est-à-dire en moyenne 3 à 7 jours. Néanmoins, deux applications par jour peuvent s'avérer nécessaires sur les lésions très lichénifiées. L'application journalière permet une meilleure observance du traitement ainsi que la réduction des effets indésirables.

Afin d'évaluer la quantité optimale de dermocorticoïdes à appliquer, les patients utilisent l'unité de mesure « la phalangette ». Celle-ci, correspond à la quantité de crème ou de pommade déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cela équivaut à 0,5 g environ. Cette quantité permet de traiter une surface cutanée correspondant à deux mains d'adultes. Aucune recommandation n'est émise sur la quantité utilisée en traitement d'attaque. Néanmoins, la quantité nécessaire au maintien de la rémission ne doit pas être supérieure à 30g par mois de dermocorticoïdes d'activité modérée chez l'enfant.

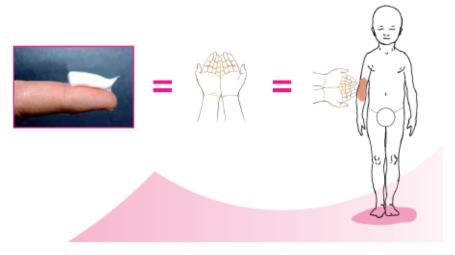


Figure 69 : Modalité de mesure : la phalangette (147)

Le dermocorticoïde s'applique en fine couche et s'accompagne d'un léger massage afin d'en assurer sa pénétration. Il est important de se laver les mains après l'application. Le port de gants peut éventuellement être recommandé lors d'une utilisation prolongée de dermocorticoïdes à activité forte.

Il existe également des emplâtres de valérate de bétaméthasone (Bétésil®) indiqués dans les dermatoses inflammatoires comme la dermatite atopique aux lésions lichénifiées. Ils sont utilisés chez l'adulte à partir de 18 ans, lorsque les lésions sont localisées dans des endroits difficiles à traiter et lorsqu'elles ne répondent pas aux dermocorticoïdes de niveau d'activité modéré.

Actuellement les modalités d'arrêt du traitement ne sont pas définies. Certains praticiens recommandent un arrêt progressif, d'autres une décroissance de classe d'activité ou encore un arrêt brutal dans le but de favoriser l'adhésion et l'observance du patient. (126)(144)(145)

Pour les formes sévères, les pansements occlusifs présentent de nombreux intérêts. C'est la technique du « wet-wrapping » ou « emballage humide ». Ce traitement permet de traiter efficacement et rapidement l'inflammation cutanée ainsi que les démangeaisons. Les soins s'effectuent par un professionnel formé, et consistent à appliquer une préparation de corticoïdes et de Cold Cream recouverte de compresses humides et chaudes. Le tout est maintenu par des bandes de crêpe. En cas de poussées, l'application de ce pansement humide doit être maintenue au minimum six heures. (148)

iii. Stratégies thérapeutiques

Deux stratégies thérapeutiques coexistent :

→ Le traitement réactif précoce et tardif

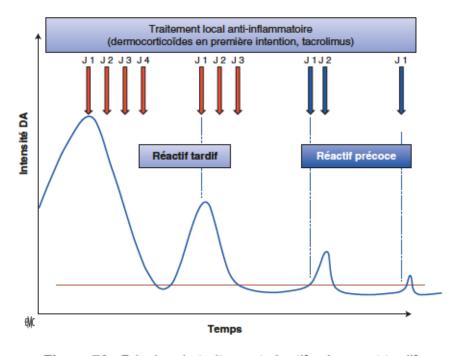


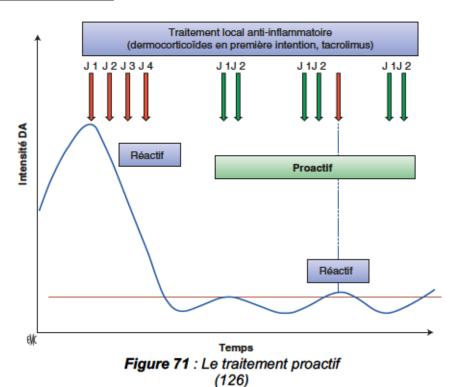
Figure 70 : Principe du traitement réactif précoce et tardif (126)

Cette technique comporte deux phases :

- Une phase d'attaque courte : l'objectif est d'obtenir une rémission clinique rapide et complète. Elle repose sur l'utilisation quotidienne de dermocorticoïdes de puissance et de galénique adaptée. Le traitement est interrompu sans décroissance dès la disparition de l'érythème et du prurit.
- Une phase d'entretien reposant sur l'utilisation régulière d'un émollient ainsi que d'un dermocorticoïde dès l'apparition de l'érythème, du prurit ou de rugosités.

Ce traitement est indiqué dans les dermatites atopiques avec des poussées récidivantes espacées de plusieurs semaines.(126)

→ Le traitement proactif



Le traitement proactif est indiqué dans les formes de dermatite atopique aux poussées sévères et très rapprochées voire permanentes. Il s'agit d'utiliser de façon systématique un anti-inflammatoire topique même en l'absence de lésions sur les zones habituellement atteintes. L'application du dermocorticoïde est réalisée deux à trois fois par semaine sur de longues périodes. Ce moyen permet de réduire le nombre de poussées et d'allonger les périodes de rémission afin de prévenir les rechutes. (126)

À ce jour, il existe une étude qui démontre l'intérêt d'un traitement proactif. L'application de fluticasone deux fois par semaine en prévention allonge le délai de survenue des récidives. Celui-ci est d'environ 20 semaines alors qu'il n'est que de 4/5 semaines avec l'excipient. (130)

_

Émollient : c'est une substance qui a la particularité de relâcher et d'adoucir la peau.

iv. Les effets indésirables

Les effets indésirables des DC sont rares et de nature très variable. Ils se développent selon plusieurs paramètres :

- L'âge: la peau des enfants et des personnes âgées est plus fine, plus fragile et donc plus sensible
- La durée de traitement : plus la durée de traitement est longue, plus les effets indésirables seront nombreux. En moyenne l'application journalière de DC de classe IV ne devrait pas dépasser trois semaines
- La dose et la puissance du dermocorticoïde : plus elles sont élevées, plus les risques de survenue d'effets indésirables sont accrus
- La localisation des lésions: une peau fine et humide présentera à température élevée une absorption percutanée augmentée. Celle-ci est plus importante au niveau du visage, des plis, et des parties génitales, mais est diminuée au niveau des paumes des mains ou des plantes de pieds
- L'étendue des lésions : plus la surface traitée est grande, plus l'absorption est élevée
- La nature des lésions: une peau enflammée présente une absorption plus importante. Il en est de même lorsqu'elle est recouverte (effet occlusif)
- La forme galénique : la forme pommade est souvent plus puissante à même concentration que la crème ou la lotion (149)

→ Les effets indésirables locaux :

Lorsque les DC sont utilisés pendant de courtes périodes, sans occlusion, les effets indésirables sont rares. L'atrophie cutanée au site d'application est l'effet indésirable le plus fréquent. Il en existe de deux types :

- L'atrophie épidermique (réversible) se manifestant par une fragilité cutanée, un retard de cicatrisation des plaies et/ou une hyper ou une hypo-pigmentation de la peau. Elle s'observe entre la première et la troisième semaine d'utilisation quotidienne de DC d'activité forte ou très forte. Elle est réversible dans les quatre semaines suivant l'arrêt
- L'atrophie dermique (en partie irréversible) ressemble à des vergetures, une hypertrichose ou des pseudo-cicatrices stellaires blanches. Cette manifestation s'observe dans de rares cas d'utilisation de DC puissants

L'effet immunosuppresseur des DC peut favoriser les infections bactériennes, mycosiques, herpétiques et parasitaires. (144)(149)

→ Les effets indésirables systémiques :

Les effets indésirables systémiques sont rares mais sont très redoutés surtout chez l'enfant. Ils apparaissent lors d'une utilisation abusive et se manifestent par un syndrome de Cushing iatrogène (prise de poids : obésité facio-tronculaire et changement d'apparence), la freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, un retard de croissance ou encore une hypertension intracrânienne bénigne.

Le dosage de la cortisolémie à 8 heures en début et fin de traitement de poussée de DA évalue le retentissement des traitements sur l'axe corticosurrénalien. Cet effet se manifeste très rarement et après une utilisation abusive des dermocorticoïdes sur de grandes surfaces, des épidermes altérés ou sous occlusion.

L'hyperglycémie et le diabète sont souvent des complications des corticothérapies orale. Localement, il a été estimé qu'une application topique de 10 g/jour de propionate de clobétasol à 0,05% entraîne des effets systémiques équivalents à 5mg/jour de prednisolone per os. Ainsi chez les personnes prédisposées au diabète, l'application de DC topiques peut mener à sa manifestation. (130)(144)(149)

b. Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine sont des molécules dérivées de la famille des macrolides. Ils ont une action immunosuppressive par inhibition de la calcineurine. Cette dernière, nécessaire à l'activation des lymphocytes Th2 est bloquée, ce qui empêche la production de cytokines pro-inflammatoires. (102)(126)(130)

i. Molécules disponibles

En France, depuis 2004, seul le tacrolimus ou Protopic® est disponible. Il se présente sous forme de pommade concentrée à 0,1% pour l'adulte et 0,03% pour l'enfant de plus de 2 ans. Pour information, il existe également le pimécrolimus, non commercialisé à ce jour. (102)(126)(130)

ii. Efficacité des IC

Le tacrolimus est utilisé en cas d'échec ou de contre-indication aux DC. Il est également indiqué dans le traitement d'entretien chez les patients présentant au moins quatre poussées par an. Concernant le traitement des poussées de dermatite atopique, le tacrolimus réduit efficacement les signes et les symptômes de la DA modérée à sévère, dès la première semaine de traitement et sans effet rebond à l'arrêt. (102)(126)(130)

iii. Effets indésirables

Les effets secondaires sont plus fréquents chez l'adulte que chez l'enfant et sont d'autant plus importants que la peau est inflammatoire.

Au niveau du site d'application une sensation de brûlure et de prurit est fréquemment observée dans les premiers jours d'application. Toutefois, il n'y a pas de risque d'atrophie, ni d'augmentation des infections bactériennes et virales, (sauf en cas l'herpès ce qui entraîne quelques précautions nécessaires). Chez certaines personnes, une folliculite des membres inférieurs peut être observée.

Au niveau systémique, aucune anomalie biologique n'a été détectée à court terme. Cependant, à long terme, le risque de développement de cancers cutanés et de lymphomes dus aux effets immunosuppresseurs est possible. Ceci reste néanmoins, une hypothèse par manque de preuves. (102)(126)(130)

iv. Prescription et modalités d'utilisation:

Le tacrolimus, médicament d'exception, est prescrit uniquement par certains spécialistes : dermatologues et pédiatres. Son application, à raison de deux fois par jour, s'effectue en couche mince sur peau sèche jusqu'à disparition des lésions. Cependant, il ne peut pas être appliqué sous occlusion ainsi que sur les muqueuses. Si aucune amélioration n'est visible après deux semaines d'utilisation, un autre traitement devra être envisagé. Une stratégie au long court peut être utilisée afin de réduire la fréquence et l'intensité des poussées. Elle nécessite l'application du tacrolimus deux fois par semaine sur les zones habituellement atteintes.

L'utilisation du tacrolimus présente quelques recommandations :

- L'instauration d'un traitement antibiotique en cas d'infection cutanée.
- L'infection herpétique évolutive est une contre-indication
- L'exposition solaire et la photothérapie sont déconseillées
- Les vaccins ne sont pas contre-indiqués pendant le traitement (102)(126)(130)

c. La photothérapie

La photothérapie est un traitement efficace chez l'adulte. Malgré les études peu nombreuses chez l'enfant, la photothérapie est recommandée dans le cadre d'une DA sévère, étendue et rebelle, résistante aux autres thérapeutiques. Elle peut être commencée vers l'âge de 8-10 ans.

En France, l'utilisation des UVB spectre étroit (Light Treatment 01, rayonnement UV entre 311 nm et 313nm) est préconisée au vu de son efficacité, sa tolérance à court terme, et de son caractère peu mutagène. Toutefois, les risques au long court ne sont pas encore bien connus. L'association des UVA et UVB peut être également utilisée. Il faut compter une 20^{aine} de séances en 6 à 8 semaines pour voir de bons résultats, ensuite il est possible d'espacer les séances. (126)(130)(150)

2. Les traitements par voie orale

a. Les antihistaminiques

Le prurit nocturne, symptôme majeur dans la dermatite atopique, perturbe le sommeil et la qualité de vie de l'enfant. La succession des évènements prurit-grattage altère la qualité de la barrière épidermique, ce qui est source de surinfection et de lichénification.

De ce fait, l'utilisation d'un antihistaminique est-elle justifiée ?

Une enquête nationale révèle que les prescriptions d'antihistaminiques s'effectuent dans la phase aiguë de la DA mais aussi en dehors de poussées. Cependant peu d'études ont montré l'efficacité des antihistaminiques sur le long terme. Cette dernière a été jugé comme modérée et sur une courte période (2 semaines).

Pour conclure, l'utilisation d'antihistaminiques dans le cadre de la dermatite atopique n'est pas pleinement justifiée et présente un intérêt uniquement dans la phase aiguë de la DA. (130)(151)

b. Les anti-infectieux

Par voie orale, les antibiotiques sont réservés aux cas de surinfections (suintement purulent, croûtes jaunes). Par voie topique, l'acide fucidique (Fucidine®) ou la mupirocine (Mupiderm®, Bactroban®) sont utilisés dans les surinfections locales affectant moins de 5% de la surface corporelle. Les antiseptiques en routine et l'antibiothérapie préventive ne sont pas recommandés car ils modifient la colonisation cutanée. (126)

c. La ciclosporine

La ciclosporine est très utilisée chez l'adulte et possède une AMM dans la DA. Cependant, chez l'enfant l'indication n'est pas officielle. En effet, peu d'études sont présentes dans la littérature. Néanmoins la ciclosporine peut être utilisée hors AMM à la posologie initiale de 5mg/kg/j dans le traitement de la dermatite atopique sévère. La durée de traitement varie entre 6 mois et 1 an avec surveillance de certains paramètres biologiques en raison de la néphrotoxicité et du risque d'hypertension artérielle. C'est un traitement qui ne guérit pas mais qui permet une amélioration rapide de l'état de l'enfant. (130)

3. Traitement des périodes d'accalmie : les émollients

La xérose cutanée est continuellement présente. Elle touche les lésions actives et la peau non inflammatoire. Cette xérose est ressentie comme une sensation de brûlure, d'inconfort avec un aspect terne et sec de la peau. Cela est dû à une diminution de la quantité d'eau dans la couche cornée. Ainsi, la peau fragilisée est plus sensible aux différents allergènes de l'environnement. Il est donc nécessaire d'utiliser un émollient afin d'hydrater la peau pour qu'elle puisse retrouver sa fonction de barrière.

Les émollients ont un véritable intérêt dans la prise en charge de la DA. Leur efficacité a été démontrée par l'amélioration des signes fonctionnels et du SCORAD. Un émollient adéquat ne présente pas d'effets indésirables. Néanmoins, l'application de certaines crèmes émollientes non adaptées entraîne une sensation de brûlure et/ou de prurit.

Les agents hydratants sont classés en 3 sous-groupes selon leur caractère lipophile :

- Les agents occlusifs ou filmogènes : ils empêchent l'évaporation de l'eau à la surface cutanée (ex : vaseline, cire, lanoline, huile minérale)
- Les agents émollients: ils assouplissent et adoucissent la peau en remplissant les interstices intercornéocytaires et en restaurant la fonction de barrière (ex : triglycéride caprylique, huiles végétales, huile de paraffine)
- Les agents humectants hydratants: ce sont des substances de nature hygroscopique fixant l'eau à la surface de la couche cornée (ex: glycérine, polyols, urée, acide lactique)

Le choix de la forme galénique dépend du site d'application, du patient et de la saison. Les principales caractéristiques d'un produit hydratant idéal sont :

- L'augmentation de l'hydratation de la couche cornée et la diminution de la perte insensible de l'eau
- L'assouplissement et l'adoucissement de la peau
- La restauration de la barrière lipidique et la stimulation des mécanismes naturels de rétention de l'humidité de la peau
- Hypoallergénique, non sensibilisant, sans parfum et non comédogène
- A un prix abordable

Différents émollients existent sur le marché. Ils se différencient par leur texture. On distingue :

- Les laits: émulsions fluides avec une texture très fluide et peu grasse. Ils pénètrent rapidement, ne collent pas et facilitent l'habillement après l'application
- Les émulsions: préparation formée de deux phases liquides dont l'une insoluble dans l'autre y est dispersée sous forme de globules. Il existe deux types d'émulsions: huile dans eau (H/E) et eau dans huile (E/H) qui se différencient par leur pouvoir d'étalement et la sensation de confort. Les émulsions H/E s'étalent facilement et présentent une texture fraîche
- Les crèmes: d'aspect plus consistant et plus épais que l'émulsion, elles sont destinées aux peaux lésées sèches
- Les baumes: par leur effet hydratant de surface, ils forment une barrière contre le dessèchement. Plus riches et plus onctueux que les crèmes, il est nécessaire de les appliquer en massage. Ils sont adaptés aux peaux très sèches
- Les cérats: ce sont des formules très riches (quantité importante de cire) avec un pouvoir d'étalement plus restreint. Ils conviennent aux lésions lichénifiées et aux peaux très sèches pour une action en profondeur

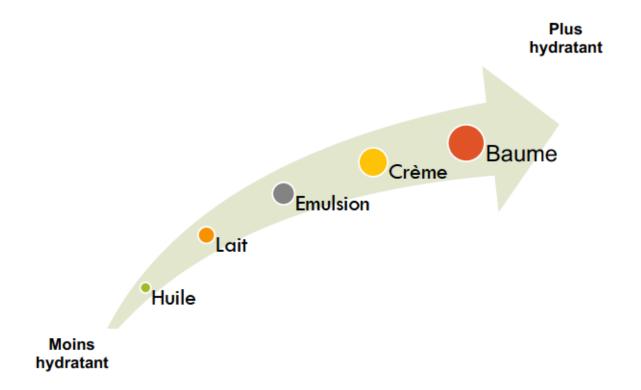


Figure 72 : Pouvoir hydratant des différentes formes galéniques.

Les émollients ne sont pas des traitements de poussées. Ils permettent d'espacer les crises et de diminuer les complications liées à la consommation de dermocorticoïdes. Ils s'appliquent sur les zones sèches et lichénifiées, en général deux fois par jour, après la toilette sur une peau légèrement humide afin de favoriser sa pénétration. (86)(126)(130)(152)(153)(154)

→ Cas des préparations magistrales remboursables

Depuis le 5 novembre 2008, la CNAM autorise à nouveau le remboursement de certaines préparations magistrales en dermatologie. Elles doivent répondre aux trois conditions suivantes :

- Prescription pour les patients atteints de maladies rares, maladies orphelines, maladies génétiques à expression cutanée, maladies chroniques d'une particulière gravité.
- Avoir une formule composée de principes actifs remboursables comme l'urée, le chlorure de sodium, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide benzoïque, le coaltar, l'ichtyol, le dioxyanthranol, le cérat, le cérat de Galien, le cold cream, le glycérolé d'amidon, la glycérine et la vaseline
- Le médecin doit spécifier obligatoirement sur l'ordonnance « prescription thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » lorsqu'il juge que la préparation respecte les conditions précédentes.

L'excipient doit répondre aux exigences de la Pharmacopée Européenne ou au Formulaire National. Il possède un statut de matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP) après avoir obtenu l'autorisation spécifique de l'ANSM.

Le choix d'établir une préparation magistrale permet de limiter le recours aux conservateurs et donc de limiter certaines sensibilisations.(155)

Préparation Magistrale :

Glycérolé d'amidon : 20g

- Codexial Cold Cream: qsp 200g

Préparation à très fort pouvoir émollient destinée aux peaux très sèches chez le nourrisson, l'enfant, et l'adulte

Préparation Magistrale :

Glycérolé d'amidon : 20g

Acide lactique: 10q

Codexial Cold Cream: qsp

200g

Préparation antiprurigineuse, hydratante et apaisante destinée aux peaux très sèches et sensibles chez le nourrisson, l'enfant, et l'adulte

Figure 73 : Exemples de préparations magistrales (155)

II. Les mesures adjuvantes

1. Les mesures d'hygiène et vestimentaires

Les mesures d'hygiène permettent d'éviter les exacerbations de la maladie. En effet, elles limitent le dessèchement cutané en restaurant le film hydrolipidique. Ces mesures sont simples à appliquer au quotidien mais elles sont rarement suivies. Elles sont nécessaires à l'hygiène de la peau (élimination des résidus de crème et des squames), à l'hydratation et à la prévention des allergènes et du staphylocoque.

a. La toilette:

Il est préférable de prendre une douche, même si le bain n'est pas interdit. La douche doit durer entre 5 et 10 minutes, à température tiède entre 27 et 30°C. Les produits d'hygiène doux sont à favoriser. Il convient d'utiliser des huiles de douche, des syndets (SYNthetic DETergent), des gels ou crèmes lavantes et des pains dermatologiques, sans savons, sans parfum, sans conservateurs et à pH neutre. Les savons traditionnels détergents et/ou parfumés sont à proscrire en raison de leur fort pouvoir irritant. La peau étant déjà fragilisée, les gommages (gants de crin, et autres techniques exfoliantes) sont à bannir.

Le séchage est une étape à ne pas négliger. Il s'effectue par tamponnement avec une serviette en coton.

Certains dermatologues conseillent l'ajout d'une huile émolliente ou de suspension colloïdale d'avoine dans l'eau du bain afin de contrer les effets desséchants du calcaire. Il n'y a actuellement aucune recommandation officielle. (130)(156)(157)

b. L'habillement:

Les textiles en coton sont à privilégier, ceux en matière synthétique ou en laine irritent la peau et favorisent le grattage. De plus, il faut éviter de trop couvrir les enfants afin d'éviter la transpiration, source de démangeaisons et de macérations. (130)(156)(157)

c. Les lessives et les adoucissants:

La tendance serait d'utiliser une lessive hypoallergénique, sans parfum ni huiles essentielles et sans conservateurs. Il serait préférable de limiter l'ajout d'adoucissant afin de ne pas créer de sensibilisation au contact de la peau.

Aucune étude n'a justifié de l'utilisation d'une lessive spécifique. Il en est de même pour les adoucissants, leurs effets néfastes à court terme n'ont pas été prouvés.

Il est conseillé de respecter les doses de lessives, et lorsque cela est possible de programmer un double rinçage afin d'éliminer d'éventuels résidus. (130)(156)(157)

d. L'environnement :

L'environnement de l'enfant est à surveiller. L'habitat ne doit pas être surchauffé et doit être aéré 15 minutes par jour pour permettre le renouvellement de l'air. Il est également important de limiter le contact des enfants avec d'éventuels allergènes comme la poussière, les animaux, les moquettes, les peluches, les tapis ... Le tabac doit être proscrit en raison de ces effets sur le système cutané. (130)(156)(157)

2. La cure thermale

La cure thermale est un traitement complémentaire donnant lieu à une prise en charge globale du patient. Un programme individualisé de soin ainsi que des démarches éducatives favorisent l'observance des soins.

En France, de nombreuses stations thermales existent. Leurs eaux présentent des propriétés chimiques (composition qualitative et quantitative) et physiques (température, pH, propriétés osmotiques) spécifiques. Les principaux effets indésirables rassemblent un état de fatigue du patient ainsi que les risques liés à une contamination bactérienne ou virale des lieux. Toutefois, ces derniers sont rares du fait des règles d'asepsie très strictes.

Les cures thermales font partie des prestations prises en charge par l'assurance maladie sous réserve de certaines conditions .

Néanmoins, à l'heure actuelle, les cures thermales ne sont pas recommandées par faute de preuves. (130)

3. Autres thérapies

a. La phytothérapie

Dans la dermatite atopique la phytothérapie est utilisée par voie orale et cutanée. L'agence européenne du médicament (EMA) reconnaît l'usage de sept plantes en cas d'inflammation mineure de la peau ou de sècheresse cutanée. Ce sont la sauge, le calendula, le fenugrec, l'onagre, le millepertuis, l'hamamélis et l'avoine. Par exemple, le grain d'avoine est employé en topique local pour calmer les inflammations de la peau. Cependant, de nombreux patients atopiques présentent une réaction d'hypersensibilité. C'est pour cela qu'une gamme spécifique a été développée. Elle renferme un mélange d'extraits de plantules d'avoine Rhealba aux propriétés apaisantes et anti-irritantes avec de la filaxerine (association d'acides gras essentiels oméga 6 et d'un actif original inducteru de la filaggrine) restaurant la barrière cutanée. Ce sont les produits de la gamme Exomega®, très bien tolérés car ils ne contiennent pas de protéines allergisantes d'avoine.

Néanmoins selon les recommandations, l'utilisation de la phytothérapie topique dans la dermatite atopique n'est pas prouvée. (130)(158)

b. <u>L'homéopathie</u>

L'homéopathie a l'avantage d'être sans risque, néanmoins pour une prise en charge globale il est préférable d'orienter le patient vers un médecin homéopathe qui jugera de manière plus approfondie. Voici quelques souches :

- Apis mellifica 15CH :
 - Œdème rouge rosé
 - Prurit
 - Amélioré par le froid
- Dolichos pruriens 5CH :
 - Prurit intense avec ou sans éruption
 - Aggravé la nuit et par la chaleur
- Poumon histamine 15CH :
 - Antiallergique de référence en aigu ou en chronique
 - Œdème, urticaire, érythème, eczéma
- Staphysagria 9CH :
 - prurit intense changeant de place après le grattage
 - éruption prurigineuse avec vésicules suivies de lésions croûteuses
- Belladonna 9CH
 - Sècheresse de la peau et des muqueuses
 - Poussées inflammatoires d'un eczéma sec,
 - Rougeur de la peau

- Arsenicum album 9CH :
 - Eczéma sec avec desquamation fine
 - Sensation de brûlure
 - Amélioration du prurit par le chaud
- Arsenicum iodatum 9CH
 - Eczéma sec avec présence de petits squames
- Croton tiglium 9CH :
 - Eczéma avec vésicules purulentes voire jaunâtres
 - Prurit très intense amélioré par de légers frottements
- Rhus toxicodendron 9CH
 - Prurit non amélioré par le grattage mais amélioré par le chaud
 - Éruption de petites vésicules avec liquide transparent sur fond un érythémateux
- Mezereum 15CH:
 - Éruption vésiculeuse contenant un liquide jaunâtre ou blanchâtre
 - Prurit violent
 - Croûtes épaisses et blanchâtres dissimulant un pus épais et irritant
- Antimonium crudum 9CH
 - Éruption suintante
- Graphites 15CH :
 - Dermatose suintante, vésicules de couleur miel
 - Eczéma des plis de flexion
 - Aggravé par la chaleur et le lavage
 - Amélioré par le grattage
- Saponaria composé
 - Drainage de la peau, élimination des toxines.

Actuellement l'homéopathie ne présente aucune preuve scientifique ce qui remet en cause son efficacité. De ce fait, cette thérapeutique n'est pas recommandée dans le traitement de la DA. (130)(158)(159)

4. La psychothérapie

Le psychisme est un facteur clé dans la dermatite atopique. En effet, l'altération de la qualité de vie et de l'image corporelle, la modification de la personnalité, ainsi que la perte de confiance en soi génèrent un stress modulant l'évolution de la dermatite atopique. Le stress a été identifié comme l'un des éléments déclencheurs des poussées. En réalité, l'enfant internalise ses angoisses qui se manifestent par le grattage. C'est ainsi qu'un cerde vicieux s'installe : le stress est source de démangeaisons et les démangeaisons mènent au stress.

De nombreux travaux ont repéré le retentissement des facteurs psychologiques sur la dermatite atopique. Par exemple, la relation entre une mère anxieuse et son enfant atteint de DA est bien souvent compliquée. Il en est de même pour les enfants dont l'environnement familial est stressant et rigide. La dermatite atopique s'exprime alors de façon plus sévère par rapport à l'enfant vivant dans un environnement où les parents temporisent le stress.

Il est donc important de savoir repérer les familles en souffrance afin de pouvoir leur proposer une prise en charge globale. La psychothérapie comportementale et/ou familiale, la relaxation et la gestion du stress peuvent permettre de diminuer l'anxiété et améliorer la qualité de vie. En revanche, les psychotropes, molécules addictives et éventuellement toxiques, ont une place très limitée dans la prise en charge des troubles psychologiques de la dermatite atopique chez l'enfant. (160)

La diététique

a. Alimentation générale

L'association de la dermatite atopique et de l'allergie alimentaire a une prévalence comprise entre 15% et 20%. Si l'allergie est réellement prouvée, alors l'éviction alimentaire sera mise en place.

Chez les nourrissons atteints de DA, la diététique est une mesure de prévention secondaire. Chez les sujets à risque l'allaitement exclusif devra durer au minimum 6 mois. La diversification alimentaire ne commencera qu'après le 6^e mois par l'introduction d'aliments à faible risque d'allergie (sinon elle peut commencer à 4 mois).

Lorsque le nourrisson présente une DA, les conseils de diversification alimentaire sont les suivants:

- L'introduction des jus de fruits, des farines et des céréales est déconseillée avant 6 mois
- Il est conseillé d'introduire un nouvel aliment par semaine (sauf en cas de troubles digestifs)
- Il est préférable de commencer par des légumes cuits comme la carotte, les fonds d'artichaut, les haricots verts, le blanc de poireau, la laitue et la pomme de terre et d'éviter les légumes riches en histamine comme la tomate, les épinards, les petits pois, les poivrons, les salsifis, les lentilles ...
- Les farines sans vanille, vanilline, rouge cochenille ou E120 sont à favoriser
- Les fruits sont donnés en compote sans mélange.

Ces mesures de prévention restent encore à évaluer sur le long terme. (161)

b. La vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble synthétisée par la peau. Elle joue un rôle essentiel dans la fonction immunitaire cutanée : développement des kératinocytes, cicatrisation des plaies, production de certaines protéines... De plus, elle possède une fonction dans l'homéostasie du calcium.

Les études sur le besoin en vitamine D dans la dermatite atopique sont contradictoires. En effet, certaines études montrent qu'un taux de vitamine D faible est corrélé à la sévérité de la DA, d'autres ne trouvent aucune corrélation.

De ce fait, la vitamine D n'est pas recommandée dans le traitement de la DA par manque de preuves. Néanmoins, un apport journalier est recommandé par l'ANSES. (130)(162)

c. Les acides gras essentiels

Les acides gras essentiels (AGE) sont nécessaires à la physiologie de la peau mais ne peuvent être synthétisés par l'organisme. Ils sont apportés principalement par l'alimentation. Les AGE se divisent en deux groupes: les $\Omega 3$ (acide eicosapentaénoïque) et les $\Omega 6$ (acide linoléique). L'organisme convertit l'acide linoléique en acide- γ -linolénique, précurseur des éicosanoïdes, grâce à la Δ -désaturase. Cette enzyme voit son activité diminuée chez le patient atopique. Bien que l'acide linoléique soit souvent présent dans les huiles, l'acide γ linolénique, plus rare, se retrouve spécifiquement dans les huiles d'onagre, de bourrache et de cassis. Ces dernières peuvent être proposées pour limiter les symptômes de la DA.

Une étude concernant la prévention de la DA par les AGE, rapporte que l'apport d'huile de bourrache dosé à 100 mg/j pendant 6 mois chez 121 enfants de moins de deux semaines de mère atopique, ne révèle aucune différence sur la fréquence de survenue de la DA à 1 an. Néanmoins, le groupe traité par l'huile de bourrache présentait un SCORAD plus bas.

Il en est de même pour l'apport en huiles de poissons. Cette fois-ci, la supplémentation s'effectue chez la femme enceinte à partir de la 20° SA jusqu'à l'accouchement. Cette étude ne montrait pas de différence significative sur les réponses lymphoprolifératives et de la survenue de la DA à un an. Le SCORAD était pourtant plus bas dans le groupe traité.

L'efficacité clinique des AGE n'est toutefois pas démontrée dans la prévention et dans le traitement de la DA. Des études sur du long terme restent à paraître. (130)(156)(162)(158)

d. Les suppléments multi-vitaminiques

Les recommandations actuelles ne sont pas en faveur de l'utilisation de compléments vitaminiques comme le zinc, le sélénium, les vitamines C, E, B6, B12. (160)

III. Place des probiotiques dans la prise en charge

1. Définition

Les probiotiques sont définis comme « des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte». Ce sont essentiellement des bactéries Gram positifs telles que les espèces Lactobacillus et Bifidobacterium ainsi que la levure Saccharomyces Boulardii.

Un probiotique doit présenter les caractéristiques suivantes :

- Les effets bénéfiques sont souches dépendantes.
- Les souches probiotiques n'ont pas de caractère pathogène et ne produisent pas de métabolites toxiques pour leur hôte.
- Les microorganismes sont capables de vivre dans le tube digestif, et donc de résister aux différents stress (acide gastrique, acide biliaire, enzymes). Ils ont également la capacité d'adhérer aux cellules épithéliales.
- Ils ont un effet positif sur la santé humaine qui doit être prouvé.
- Ils doivent démontrer une certaine stabilité et viabilité face aux différentes étapes de production, de conservation (au frais ou à température ambiante) et d'administration.

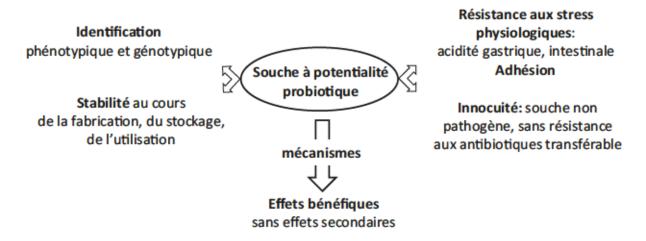


Figure 73 : Caractéristiques des probiotiques. (163)

Les prébiotiques, sont des produits alimentaires non digestibles stimulant de manière sélective la croissance et/ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens dans le côlon. Grâce à leur action, ils ont la capacité d'augmenter l'activité des probiotiques dans le but d'améliorer la santé de l'hôte. Les prébiotiques les plus connus sont l'inuline, l'oligo-fructose, et les galacto-oligosaccharides.

Les symbiotiques résultent de l'association entre un probiotique et un prébiotique. (14)(163)(164)

2. Mode d'action des probiotiques

Les probiotiques agissent au niveau intestinal par plusieurs mécanismes plus ou moins prononcés selon la souche utilisée.

a. Stimulation de l'immunité innée

In vitro, la stimulation des cellules périphériques humaines par certaines souches (Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus helveticus, Streptococcus thermophilus et Bifidobacterium) a permis la sécrétion d'IL-1-β, de TNF-α et d'IFN-γ à des concentrations dépendantes de la dose et de la souche. Ces résultats sont peu représentatifs puisque in vivo les conditions intestinales (épithélium et environnement) sont incomparables. (165)

In vivo, les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes intestinaux pour la disponibilité des nutriments et des sites d'adhésion. Ci-dessous le tableau résume les principales études de l'action des probiotiques sur l'immunité innée.

Participants	Probiotiques	Résultats
Sujets sains vs Sujets avec hypersensibilité aux protéines de lait de vache (H)	L.rhamnosus GG	Sujets sains: Effet immunostimulant, augmentation des récepteurs de la phagocytose et des récepteurs aux IgA et IgG Sujet H : inhibition de l'expression anormalement élevée des récepteurs de la phagocytose et des récepteurs aux IgA et IgG → Adaptation des effets selon la situation
25 sujets de 60 à 83 ans	Lait supplémenté ou non en Bifidobacterium lactis 1,5 x 10 ¹¹ UFC/jour pendant 6 semaines	Sécrétion d'IFN-α dans le sang périphérique et augmentation de la phagocytose et de l'activité bactéricide jusqu'à 12 semaines après l'arrêt.
52 volontaires sains	<i>L. rhamnosus HN001</i> 5 x 10 ¹⁰ UFC/jour	Augmentation de l'activité phagocytaire de 15% et l'activité tumoricide NK de plus de 70% Les effets s'arrêtent à la fin de la supplémentation.

Participants	Probiotiques	Résultats	
30 volontaires sains	Bifidobacterium lactis HN0109	Augmentation des cellules T activées, du nombre et de l'activité des cellules NK ainsi que de la phagocytose	
360 personnes âgées	Lait fermenté (S. thermophilus, L. bulgaricus et L. casei DN- 114001) pendant 21j	Pas d'effet significatif sur le taux d'infection, mais la durée de l'infection était réduite.	

Tableau 12 : Résumé des études : effets des probiotiques sur l'immunité innée. (165)

b. Stimulation de l'immunité adaptative

La stimulation de l'immunité adaptative par les probiotiques conduit à une hypersécrétion d'IgA vis-à-vis des pathogènes viraux et bactériens. Cette action est effectuée par les souches *L. rhamnosus* GG, *L. johnsonii* et/ou certains bifides mais peu d'études existent. Par exemple, chez l'enfant lors d'une diarrhée à Rotavirus, l'administration de *L. rhamnosus* GG induit une augmentation de la sécrétion des IgA antirotavirus.

De plus, l'ingestion de lait fermenté par *L. johnsonii LA1* et de bifidobactéries, associée à une stimulation par *Salmonella typhii* atténuée pendant 28 jours conduit à l'augmentation d'un facteur 4 des IgA spécifiques par rapport aux personnes n'ayant pas reçu le lait. La seule administration de *L. johnsonii LA1*, avait induit une faible augmentation des IgA sériques anti-*Salmonella* démontrant ainsi le pouvoir adjuvant de certaines souches. (14)(165)

c. <u>Impact sur la production de cytokines anti</u> inflammatoires

Plusieurs souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* régulent positivement la sécrétion de cytokines IL-10. Une étude chez le rat adulte montre l'augmentation de l'expression de l'IL-10 dans les ganglions mésentériques et de TGF-β dans le sérum après l'administration *de B. longum* GT15 et *E. faecalis* L3. De plus, la protéine Pililike d'*Akkermancia muciniphila ATTC-BAA-835* déclenche, via l'interaction avec les récepteurs TLR2 et TLR4, la production de l'IL-10 par l'hôte.(166)

d. Impact sur la perméabilité intestinale

Lorsque la perméabilité intestinale est augmentée, la translocation des germes intestinaux est favorisée ce qui crée une inflammation de bas grade. Cette hyperperméabilité intestinale s'effectue par l'altération de la couche de mucus et par la dégradation des protéines de jonctions par les bactéries pathogènes.

Selon les études, *A. muciniphila*, *B. longum GT15*, *E. faecalis L3*, *L. farciminis CIP103136* causent un épaississent de la couche de mucus réduisant la perméabilité intestinale.

Les souches *L. rhamnosus ATCC 53103* et *L. plantarum ATCC 10241* agissent plutôt sur la composition et l'étanchéité des protéines de jonctions renforçant ainsi l'intégrité de la barrière in vitro. (166)

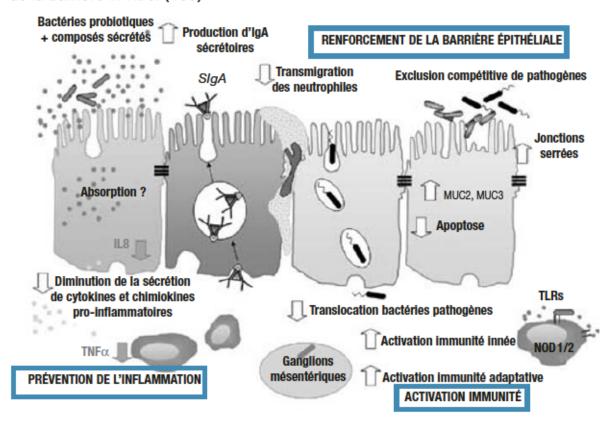


Figure 74: Mode d'action des probiotiques. (165)

L'adhérence des probiotiques à la surface intestinale permet l'occupation des récepteurs, l'inhibition de la translocation bactérienne, la concurrence pour l'acquisition de différents substrats, la production de substances antimicrobiennes et l'immuno-modulation.

e. Effets indésirables

Les probiotiques sont généralement bien tolérés. Néanmoins, ils peuvent potentiellement provoquer 4 types d'effets secondaires:

- Des infections locales ou systémiques (bactériémie ou endocardite chez des patients avec des facteurs prédisposants)
- Des activités métaboliques néfastes donnant des troubles digestifs
- Le transfert de gènes entre micro-organismes notamment dans la recherche contre l'antibiorésistance
- Une immunostimulation excessive.

De plus les probiotiques sont contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées (VIH, greffes, corticothérapie de long court ...) et les personnes ayant mis un cathéter veineux central. (3)

3. Probiotique et dermatite atopique

a. Prévention primaire par voie orale

Le rôle des probiotiques dans la prévention primaire consiste à réduire le développement éventuel d'une dermatite atopique et aussi d'en diminuer la gravité. L'utilisation repose sur l'administration de probiotiques chez la femme enceinte et chez le nourrisson. En effet, une administration uniquement post-natale ne permet pas d'obtenir les résultats suivants.

Pour le moment, la souche *Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG)* s'est avérée efficace dans la prévention de la dermatite atopique à long terme. En effet Kalliomäki et al. ont démontré que l'utilisation de *LGG* chez la femme enceinte et en post natal conduit à une diminution de la DA. Les résultats montrent une fréquence de survenue réduite de moitié à 2 ans dans le groupe ayant reçu le probiotique comparé au placebo (23% vs 46% pour le placebo).

Deux autres souches : *Bifidobacterium longum BB536* et *Bifidobacterium breve M-16V* se sont avérées efficaces sur la gestion des maladies allergiques après une administration à 1 mois avant la naissance et 6 mois après. L'étude a conclu à une incidence plus faible de la DA lors de l'administration des probiotiques.

L'administration de *L. rhamnosus LPR*, *B. longum BL999* et de *L. paracasei ST11*, 2 mois avant et après l'accouchement a montré une baisse des épisodes de DA chez les nourrissons de mères supplémentées par rapport au groupe placebo.

Une autre étude a examiné la littérature sur les effets de l'utilisation des prébiotiques, des probiotiques ou des deux, huit des treize études ont signalé un effet significatif des probiotiques sur l'incidence de la DA et de sa gravité.

Certaines études concluent à l'inefficacité des probiotiques dans la gestion de la DA notamment suite à une supplémentation du nourrisson avec les souches *L. salivarius CUL61*, *L. paracasei CUL08*, *B. bifidum CUL34* et *B. bacterium CUL20*. À l'âge de 2 ans, aucune différence n'a été constatée sur le développement de la DA entre les enfants du groupe supplémenté et du groupe placebo.

Les études ont conclu d'un rôle protecteur des probiotiques s'ils étaient administrés avant et après la naissance dans les populations à haut risque. Néanmoins, aucune recommandation ferme n'est confirmée à ce jour. Des études complémentaires doivent être effectuées. (167)(168)(169)

b. Traitement de la DA voie orale

Comme vu précédemment, la composition de la flore intestinale est différente chez les personnes atteintes de dermatite atopique. L'utilisation des probiotiques comme rééquilibrant intestinal pourrait rétablir cette flore et induire une normobiose améliorant certains symptômes et signes d'eczéma atopique.

Actuellement, les données sont basées sur un effet immunomodulateur des probiotiques. Par la stimulation des lymphocytes Treg, les cytokines IL-10 et le TGF-β sont produites. De plus, elles activent également les lymphocytes Th1 et inhibent les réponses de type Th2, particulièrement prédominantes dans la DA. Cependant le rôle des probiotiques dans le traitement de la DA reste controversé.

Tout d'abord, Kirjavainen et al. ont démontré que seule les souches viables sont potentiellement utiles dans le traitement de la DA. D'après leur étude, l'administration de LGG viable ou LGG inactivé donnait des résultats différents. En effet, le groupe ayant recu LGG viable a montré une réduction du SCORAD.

Deux groupes, l'un finlandais et l'autre danois, ont démontré l'intérêt de la souche LGG. En effet chez le nourrisson, son administration correspondait à une diminution significative du score SCORAD. Dans l'une des deux études, l'effet avait été observé chez l'enfant présentant une composante allergique à un allergène de l'environnement. Après l'étude de comparaison de l'administration d'une souche unique, et d'un complexe probiotique (*B. bifidum, L. acidophilus, L. casei, L. salivarius*) dosé à 2x10⁹UFC de chaque souche pendant huit semaines. Le probiotique composé de plusieurs souches a réduit efficacement l'index SCORAD, les taux sériques de cytokines (IL-5, IL-6, IFN-γ) et des IgE sériques totales. La conclusion de cette étude révèle que l'administration d'un complexe probiotique a un intérêt supplémentaire dans le cadre de la DA.

Il ne faut pas oublier qu'une souche in vitro, n'a pas forcément les mêmes effets in vivo. De plus, les études cliniques d'une espèce ne peuvent être attribuées à une autre espèce.

Contrairement à ces études positives, Brouwer et al. ont étudié l'administration de Lactobacillus rhamnosus ou Lactobacillus rhamnosus GG à 3x10⁸ UFC pendant 12 semaines chez 50 nourrissons de moins de 5 mois. Aucun effet clinique (réduction du SCORAD, sensibilisation) et immunologique (paramètres inflammatoires et cytokiniques) n'a été constaté. Suite à cela, Gruber et al. ont décidé d'augmenter la quantité de probiotiques en passant à 5x10⁹ UFC de LGG deux fois par jour. Aucun effet thérapeutique n'a été observé. De ce fait, Gore et al, après supplémentation de 208 nourrissons atopiques avec L. paracasei et Bifidobacterium lactis pendant 12 semaines ont conclu que les probiotiques n'apportaient aucun bénéfice supplémentaire et n'empêchaient pas la progression de la DA jusqu'à l'âge de 3 ans.

Actuellement, la place des probiotiques dans le traitement de la DA n'est pas encore complètement aboutie. Au vu des différentes expériences et des résultats incohérents, l'utilisation des probiotiques doit faire l'objet d'études plus poussées. Ces différences sont dues à la grande hétérogénéité des études (patient, posologie, durée de traitement) et aussi à l'évolution puisque la DA a tendance à s'améliorer avec le temps. (14)(168)

c. Place des probiotiques par voie cutanée.

Les personnes atteintes de DA présentent une dysbiose cutanée. De ce fait, la restauration de ce microbiome cutanée pourrait devenir une nouvelle piste dans la lutte contre la présence de *S. aureus*. Deux études sont présentées ci-dessous :

→ Lactobacillus Johnsonii NCC533

Lactobacillus Johnsonii NCC533 est un membre du groupe bactérien Lactobacillus acidophilus possédant des propriétés inhibitrices sur les agents pathogènes, ainsi que sur leur fixation aux cellules épithéliales.

In vitro, Lactobacillus Johnsonii NCC533, inactivé par un traitement thermique, adhère aux kératinocytes et empêche ainsi l'attachement de S. aureus. La diminution de l'adhésion de S. aureus est estimée à 54% pour la lotion concentrée à 0,3% de Lactobacillus Johnsonii NCC533 inactivé. En effet, cette bactérie a la capacité d'augmenter l'expression génique et la synthèse protéique de certains peptides antimicrobiens.

D'après ces résultats prometteurs, une étude clinique s'est déroulée en Allemagne. Suite au recrutement des patients et à la quantification de *S. aureus* au niveau cutané, 21 patients sont traités par la lotion de 0,3% de *Lactobacillus Johnsonii NCC533*, deux fois par jour pendant 21 jours. Après trois semaines de traitement, la charge de *S. aureus* sur les lésions cibles était contrôlée par la lotion. (170)

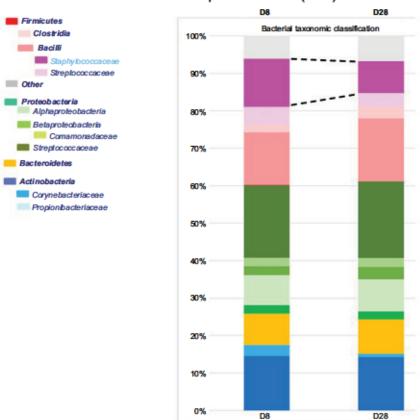


Figure 75 : Composition du microbiote cutané au 8° jours (premier jour de traitement) et 28e jours (dernier jour de traitement)

Le traitement par la lotion Lactobacillus Johnsonii NCC533 a touché essentiellement le phylum des Firmicutes ce qui démontre la spécificité d'action par rapport aux antibiotiques et aux bains d'eau de javel (170)

Néanmoins, malgré des résultats prometteurs, l'interprétation est limitée par le petit nombre de patients et la courte durée de traitement. Des investigations supplémentaires devront être mises en œuvre.

→ Vitreoscilla filiformis

Un essai thérapeutique a été effectué sur 75 patients atteints de DA. L'application d'une crème contenant 5% d'un lysat bactérien de *Vitreoscilla filiformis* a été analysée. Le groupe était divisé en deux :

- 37 patients ont reçu la crème à étaler 2 fois par jour
- 38 patients ont eu un véhicule neutre

Les résultats montrent une amélioration significative du SCORAD, du prurit et des troubles du sommeil dès la 2^e semaine de traitement. Cependant, la réduction de *S. aureus* n'était pas statistiquement significative.

Dans les modèles murins, le lysat de *Vitreoscilla filiformis* agissait sur la réponse inflammatoire en stimulant la production d'IL-10 par les cellules dendritiques dépendantes de TLR2. Ces effets conduisent au recrutement des cellules Treg capables de s'opposer aux lymphocytes T effecteurs et par extrapolation à l'inflammation cutanée.

In vitro, *Vitreoscilla filiformis* stimule la production de β-défensine et d'autres mécanismes de défense par activation de TLR2.

Cette bactérie est présente dans le complexe breveté Aqua Posae Filiformis du laboratoire La Roche Posay où *Vitreoscilla filiformis* est associée à l'eau thermale. (171)

4. L'utilisation des prébiotiques

Les prébiotiques favorisent la croissance des substances probiotiques et possèdent également une action sur la muqueuse intestinale et sur le système immunitaire. Ceci s'effectue de deux façons :

- Ils jouent le rôle de substrats bactériens modulant l'action de certaines enzymes, et facteurs de transcription
- Sur les cellules de l'immunité ainsi que sur les cellules épithéliales, les prébiotiques sont capables d'orienter les réponses Th1, Th2, Treg.

Dans une étude sur un modèle murin de lésions cutanées, la supplémentation en FOS lors de la gestation et de la lactation conduit à une réduction de l'inflammation de la peau et à la diminution de la production d'IgE totales dans le sérum des petits.

À l'heure actuelle, deux études cliniques sont en cours :

- PREGALL : qui étudie l'impact de la supplémentation en GOS/inuline lors de la grossesse dans la prévention de la DA chez l'enfant de 1 an.
- SYMBA: qui étudie l'effet d'une supplémentation GOS/inuline lors de la grossesse jusqu'à 6 mois d'allaitement sur le développement des allergies chez l'enfant à risque.

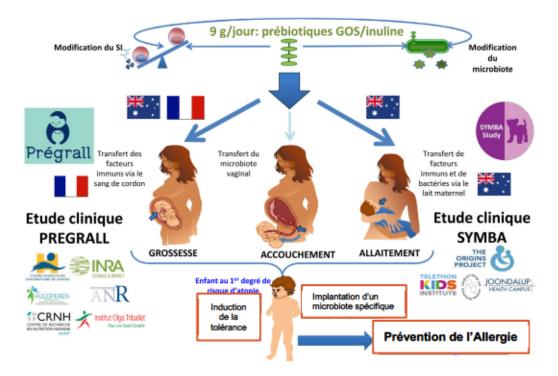


Figure 76 : Résumé des deux études cliniques qui permettront de conclure sur l'utilisation des prébiotiques chez la mère.

(172)

IV. Éducation thérapeutique dans la dermatite atopique

D'après l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie ».

C'est une nouvelle approche dans la DA, qui paraît indispensable dans la prise en charge du patient pour améliorer ses connaissances sur la maladie et les traitements mais aussi pour améliorer sa qualité de vie.

Actuellement, il existe encore beaucoup de croyances, sources de nombreux échecs thérapeutiques. L'observance thérapeutique des traitements dans la DA est médiocre. Elle peut être associée à un épuisement de la motivation des patients, à la complexité des soins locaux, à la corticophobie, à la lassitude des soins, au manque d'information ou encore à la surinformation. C'est pour cela que l'éducation thérapeutique chez l'enfant atopique s'avère utile.

Les programmes d'éducation thérapeutique s'effectuent par une équipe pluridisciplinaire faisant appel à différents moyens pédagogiques.

Un programme d'ETP s'effectue en quatre étapes :

Élaboration d'un diagnostic éducatif

Cette étape est indispensable afin de connaître le patient, d'identifier ses besoins et ses attentes. L'entretien initial dure environ une trentaine de minutes et s'effectue par un binôme médecin-infirmière. Il permet de créer un climat de confiance ou le patient se livre sur l'histoire de sa DA, les traitements et sa perception de la maladie. La synthèse de cet entretien permet de faire le point sur les connaissances du patient, les facteurs limitants et le projet du patient.

Le diagnostic éducatif se résume à explorer le patient dans :

Ce qu'il a : histoire de la maladie

Ce qu'il sait : connaissances et compétences

Ce qu'il fait : profession, mode de vie

Ce qu'il croit : croyance vis à vis du traitement et de la maladie

Ce qu'il ressent : comment vit-il sa maladie

Ce dont il a envie : son projet

Définition d'un programme d'ETP avec des priorités d'apprentissage

La mise en place d'un contrat de soin est indispensable. En effet, le patient reçoit des objectifs pédagogiques synthétisés à partir de l'entretien initial.

Planification d'un programme éducatif individuel et/ou collectif.

Les séances d'éducation thérapeutique permettent d'exprimer la dermatite atopique via des activités (dessin, musique, jeu). Plusieurs modules sont abordés : exprimer son vécu, expliquer sa maladie et son traitement, des démonstrations de soins, pour aller mieux aujourd'hui et demain, résoudre les difficultés du quotidien ...

Évaluation individuelle des compétences

Cet entretien vise à apprécier l'évolution du patient vis à vis de la sévérité et la répercussion de la maladie sur la qualité de vie, et les problèmes d'inobservance. Elle s'assure des acquis, des compétences, et des savoirs faire du patient. (173)(174)(175)

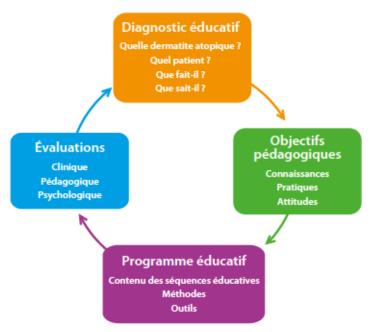


Figure 77 : Mise en place d'une démarche éducative. (173)

Il existe également les écoles de l'atopie. Ce sont des centres d'écoute, de partage, d'échange pour les parents et les enfants. Elles sont généralement situées au sein des hôpitaux. Les écoles de l'atopie sont animées par une équipe pluridisciplinaire au moyen d'outils pédagogiques divers et variés. Elles visent à rendre le patient autonome afin d'améliorer sa prise en charge par l'acquisition de certaines compétences. Initiée pour la première fois au CHU de Nantes, on dénombre actuellement 17 écoles de l'atopie. (176)

V. Rôle du pharmacien

Le pharmacien, professionnel de santé, se doit d'accompagner les patients dans leur prise en charge. En effet, il délivrera l'ordonnance prescrite soit par le médecin en s'assurant de la bonne compréhension du traitement. Il donnera également certains conseils afin d'améliorer la qualité de vie du patient, et luttera contre la désinformation notamment vis-à-vis de l'utilisation des corticoïdes. Au fil des renouvellements, le pharmacien pourra évaluer l'observance du patient en observant l'amélioration cutanée du patient.

Tout d'abord certaines croyances méritent d'être éclaircies :

- La dermatite atopique n'est pas une maladie contagieuse, elle résulte de l'addition de nombreux facteurs.
- L'alimentation n'est pas l'élément déclencheur de la DA sauf si une allergie alimentaire y est associée.
- Les dermocorticoïdes permettent d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

C'est pour cette dernière raison que tout professionnel de santé doit lutter contre la corticophobie. Cette phobie est présente chez la majeure partie des patients ou de leur entourage. Elle est due à une désinformation du patient sur le bénéfice attendu de l'utilisation du dermocorticoïde par rapport aux risques encourus. La corticophobie est source d'échec thérapeutique par mauvaise utilisation ou sous-utilisation des corticoïdes. Ce sont des molécules utilisées depuis une 50^{aine} d'année et dont les risques ont été évalués. Toutefois, les complications locales existent mais restent exceptionnelles. Les dermocorticoïdes ne possèdent pas les effets indésirables des corticoïdes utilisés par voie orale puisque la fraction pénétrant dans l'organisme reste très faible.

Le conseil du pharmacien s'effectue selon 5 axes : (146)(150)(177)

OBSERVER

- Peau sèche au toucher
- ·L'enfant se gratte, même la nuit
- ·Plaques rouges surtout dans les plis
- Lésions suintantes formant des croûtes

- Si la peau est sèche: période d'accalmie
- ·Application d'un émollient, sur peau humide, une ou plusieurs fois par jour
- ·Hydrater est essentiel, augmenter les applications si le temps est sec et froid
- SI la peau est rouge: période de poussée
- Application d'un dermocorticoïdes prescrit par le médecin sur les plaques rouges jusqu'à disparition des plaques
- Mode d'application des topiques locaux : technique de la coccinelle

AGIR

SURVEILLER

- Toilette
- Bain ou douche tiède durant 5 à 10 minutes, avec un savon surgras sans parfums ou huile de douche
- ·Sècher avec une serviette en coton en tamponnant
- Appliquer la crème émolliente sur peau légérement humide
- Chambre
- Température à 19°C
- Aérer matin et soir
- Éliminer les nids à poussières, éviction des animaux de compagnie, mesures anti-acariens et le tabagisme
- Aspirer régulièrement
- Vétements
 - Privilégier le coton, et couper les étiquettes
 - Ne pas trop couvrir afin d'éviter la transpiration
- L'aspect de la peau
- En cas de suintement: faire attention au risque de surinfection
- En cas de localisation inhabituelle penser à l'eczéma de contact
- Eviter le contact avec les personnes contractant un bouton de fièvre

Le prurit peut être soulagé par le froid (compresse humide froide, eau thermale, spray spécifique ...)

- Port de gants molletonnés si prurit nicturne
- · Eviter le parfum et les savons irritants
- Une crème réparatrice peut être utile afin de favoriser la réparation épidermique : oxyde de zinc (protecteur), sels de cuivre et de zinc (agents antibactériens)
- Eviter les huiles végétales succeptibles d'être allergisantes
- · Couper les ongles régulièrement
- Mise en place d'une psychotérapie de soutien
- ·Les vaccins sont à faire en dehors des périodes de poussées

Pratique d'une activité sportive

CONSEIL

- · Donne confiance en soi et tisse des liens sociaux
- •Se doucher après chaque séance en savonnant les zones uniquement sales.
- Eviter d'emprunter les produits d'hygiène des autres (soins lavant, crème hydratante)
- Se protéger du soleil (indice 50+)
- •Si pratique de la natation bien se rincer après, et appliquer l'émollient
- Mettre une crème barrière sur les zones irritées, découverte ou en contact avec un équipement
- Laver ses affaires de sport à la maison
- Attacher les cheveux si possibles
- Éviter mettre du déodorant juste avant l'effort

Alimentation

- Favoriser l'allaitement maternel
- Retarder la diversification
- •Réduire la consomation de sucre, de gras
- •Supplémentation possible en probiotique L. rhamnosus GG
- Eviter l'hyperperméabilité intestinale
- Possibilité de supplémenter en huile de poisson et huile de bourrache

Conclusion

Les différents microbiotes du corps humain peuvent être considérés comme "un organe" à part entière. Ce sont de véritables écosystèmes qui jouent un rôle majeur, tant au niveau physiologique que physiopathologique. Ces dernières années, l'avènement des outils moléculaires a permis l'identification de la composition du microbiote intestinal. Ses fonctions participent au maintien de la santé de l'hôte et son déséquilibre pourrait être l'un des facteurs déclenchant ou aggravant de certaines pathologies.

La prévalence de la dermatite atopique ne cesse d'augmenter et peut atteindre jusqu'à 30% des enfants dans les pays industrialisés. Les changements de mode de vie, les troubles de l'immunité, la génétique, les facteurs environnementaux sont autant d'éléments participant à sa genèse.

Véritable problème de santé publique, la dermatite atopique impacte fortement le patient et son entourage. Son diagnostic purement clinique repose sur des critères validés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est une pathologie inflammatoire et chronique dont la stratégie de prise en charge allie les différents professionnels de santé comme le pharmacien d'officine.

La dermatite atopique est avant tout un problème de peau. Le microbiote cutané contribue à la fonction de barrière cutanée. Son équilibre est influencé par de nombreux facteurs endogènes et exogènes. Actuellement, le lien entre microbiote cutané et dermatite atopique est bien connu mais de nombreuses études supplémentaires restent à paraître. Lors des poussées, la diversité du microbiote cutanée est diminuée et l'on observe une prolifération de *S. aureus*, espèce proinflammatoire et de *S. epidermidis*. Par ailleurs, la capacité de S. aureus de former un biofilm accroit sa virulence et sa persistance sur les peaux atopiques. Après traitement, lorsque la poussée régresse, le microbiote reprend son état basal.

Le microbiote intestinal intervient dans la dermatite atopique comme un élément modulateur ou activateur. D'une part, certaines études ont démontré chez les patients atteints de dermatite atopique l'existence d'une dysbiose intestinale caractérisée par la sous-représentation de *Faecalibacterium prausnitzii*. D'autre part, l'altération de la barrière épithéliale intestinale ou l'hyperperméabilité intestinale favoriseraient la pénétration de différents microbes, de toxines ou de particules alimentaires. Ces dernières, une fois dans la circulation sanguine, migreraient vers la peau et favoriseraient une réponse de type Th2 excessive.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien se doit d'accompagner les patients atteints de dermatite atopique et également de sensibiliser leur entourage.

La prévention de la dermatite atopique débute dès la grossesse. La supplémentation en probiotiques et notamment en *L. rhamnosus GG* est à proposer systématiquement chez la femme enceinte à risque durant le dernier trimestre de grossesse et lors des premiers mois de vie du nourrisson.

Les césariennes dites de "confort" sont à éviter. Un enfant né par césarienne présente un microbiote différent de celui des enfants nés par voie basse. Lors d'une césarienne programmée il serait possible de mettre en contact le nouveau-né avec les sécrétions vaginales de sa mère, dans le but de favoriser la mise en place d'une flore intestinale dominée par *Lactobacillus*.

L'allaitement maternel doit être conseillé à toutes les mères au sens où le lait maternel est l'aliment le plus adapté pour le nourrisson. De par sa composition inimitable (cytokines, facteurs de croissance, cellules immunocompétentes, bactéries ...), il possède de nombreuses qualités biologiques. L'allaitement maternel peut diminuer le risque d'apparition de certains épisodes infectieux comme les diarrhées, les pathologies ORL, l'obésité... et l'allergie dans le cadre d'un allaitement exclusif de 6 mois.

En France en 2013, 66% des nourrissons étaient allaités à la naissance. 40% des mamans ont maintenu l'allaitement à 11 semaines, 30% à 4 mois et 18% à 6 mois. Le pharmacien peut orienter les patientes vers des réseaux de promotion et d'accompagnement de l'allaitement.

Il est important de rappeler que l'usage des antibiotiques est à modérer. Ces derniers ne doivent être utilisés qu'en cas de nécessité, afin d'éviter les perturbations du microbiote intestinal. La prise d'antibiotiques lors d'infections avérées doit être accompagnée d'un probiotique. Ce dernier est qualifié de flore de substitution et limite la dysbiose intestinale.

La prévention repose sur des adaptations de la vie quotidienne. Tout commence par l'hygiène et l'hydratation de la peau. Il faut privilégier les savons surgras ou les huiles lavantes sans parfums et sans conservateurs qui offrent un nettoyage plus doux. Après séchage de la peau par tamponnement l'enfant appliquera via différentes techniques un émollient une à deux fois par jour. Pour l'habillement, il est préférable de porter des vêtements et des sous-vêtements en coton puisque cela est moins irritant pour la peau. Pour le lavage des textiles, la lessive choisie doit être la moins parfumée possible et avec le moins d'allergènes possibles (label « allergènes contrôlés »). Il est également conseillé d'éviter au maximum les assouplissants et les formules à faire soi-même comme celles à base le vinaigre banc, qui sont particulièrement irritantes pour la peau.

Le traitement de la dermatite atopique doit être connu par le patient. La crise (la peau est rouge, gratte) fait l'objet d'un traitement anti-inflammatoire par dermocorticoïdes. Les périodes d'accalmies (la peau est sèche) nécessitent l'application d'un émollient. Ce sont des traitements qui nécessitent une observance importante, laquelle dépend de la bonne coordination et du pouvoir de persuasion des différents acteurs de santé. On ne parle pas de guérison de la dermatite atopique mais de rémission prolongée. Néanmoins dans la majorité des cas, la dermatite atopique tend à s'estomper avec l'âge. Des centres spécialisés ou écoles de l'atopie sont à disposition afin d'améliorer la prise en charge en permettant au patient de gagner en autonomie, d'acquérir et de conserver des compétences afin de mieux vivre sa dermatite atopique.

Depuis quelques années, plusieurs biomédicaments sont en cours de développement dans le traitement de la dermatite atopique afin de compléter l'arsenal thérapeutique. Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de IL-4 et de l'IL-13, peut être prescrit en France dans le cadre d'un traitement pour les patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère nécessitant un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Chez l'enfant et l'adolescent l'efficacité et la tolérance du dupilumab sont en cours d'évaluation. Localement, le crisaborole, inhibiteur de phosphodiesterase topique a fait preuve de son efficacité dans la dermatite atopique légère à modérée de l'enfant à partir de 2 ans. Les essais cliniques de phase III ont démontré son efficacité. Il est actuellement commercialisé aux États-Unis.

Si le pharmacien est parfois le premier maillon de la prise en charge du patient, il en est également le dernier. Acteur de proximité et de confiance, le pharmacien est capable de conseiller et d'accompagner le patient ainsi que de l'orienter vers d'autres professionnels de santé si nécessaire. Il s'assure de la bonne compréhension des traitements, de l'observance, et peut également corriger les fausses croyances. Le pharmacien donne les conseils nécessaires à l'optimisation du traitement et certaines astuces afin d'éviter par exemple le grattage.

Afin d'harmoniser les connaissances entre les professionnels de santé et dans le cadre de la coordination des soins, de nombreux outils (e-learning, applications, formations...) sont mis à disposition des pharmaciens afin d'avoir la meilleure prise en charge possible de la dermatite atopique.

Bibliographie

- 1. Microbiote intestinal (flore intestinale) | Inserm [Internet]. [cité 21 févr 2018].
- Le microbiote intestinal Biocodex Symbiosys Belgique [Internet]. [cité 23 nov 2018].
- 3. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal: Un organe à part entière. John Libbey Eurotext; 2017. 338 p.
- 4. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. EMC Biologie médicale 2017;12(2):1-9 [Article 90-05-0214-A].
- 5. Lepage P. Le microbiome digestif humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. Rev Mal Respir. déc 2017;34(10):1085-90.
- Lagier J-C, Raoult D. Culturomics: une méthode d'étude du microbiote humain. médecine/sciences. nov 2016;32(11):923-5.
- La Scola B. Nouvelle technique d'étude du microbiote : la culturomique. Rev Francoph Lab. févr 2015;2015(469):83-7.
- 8. Ehrlich SD. Métagénomique du microbiote intestinal: les applications potentielles. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34(4):24–30.
- Hoffmann AR, Proctor LM, Surette MG, Suchodolski JS. The Microbiome: The Trillions of Microorganisms That Maintain Health and Cause Disease in Humans and Companion Animals. Vet Pathol. janv 2016;53(1):10-21.
- **10.** The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. Nature. mai 2019;569(7758):641-8.
- 11. NIH Human Microbiome Project Home [Internet]. [cité 19 juin 2019].
- 12. La revue des microbiotes. mars 2016;(4):28.
- Laboratoire Pilèje. Qu'est-ce que le microbiote intestinal? Le microbiote dans tous ses états. :2.
- Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine.
 Can J Microbiol. août 2010;56(8):611-50.
- Les microbiotes humains: des alliés pour notre santé Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 9 oct 2019].
- Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge.
- Doré J, Corthier G. Le microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clin Biol. sept 2010;34(4):7-16.
- Gérard P. Le microbiote intestinal: composition et fonctions. Phytothérapie. avr 2011;9(2):72-5.

- 19. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science. 7 oct 2011;334(6052):105-8.
- Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie Clin Biol. 2007;31(5):533–542.
- 22. Langhendries J-P. Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance? Arch Pédiatrie. déc 2006;13(12):1526-34.
- 23. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol. avr 2013;21(4):167-73.
- 24. Salminen S, Isolauri E. Intestinal colonization, microbiota, and probiotics. J Pediatr. nov 2006;149(5):S115-20.
- Biocodex Microbiota Institute: Expert du microbiote et de ses troubles [Internet].
 [cité 11 nov 2018].
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci. 15 mars 2011;108(Supplement_1):4586-91.
- 27. Castan L, Colas L, Bouchaud G, Bodinier M, Barbarot S, Magnan A. Hypothèse hygiéniste: où en est-on? Compte rendu de l'atelier « Allergies » du DHU 2020 « Médecine personnalisées des maladies chroniques ». Rev Fr Allergol. juin 2016;56(4):364-71.
- 28. Bellaïche M, Bohbot J-M, Mosca A. Microbiotes: 1000 jours à ne pas négliger. oct 2015;(3):4-10.
- Filleron A, Jumas-Bilak E. Implantation du microbiote intestinal chez l'enfant: ontogenèse d'une niche écologique. Rev Francoph Lab. févr 2015;2015(469):27-35.
- 30. Bohbot J-M. Polémique autour du vaginal seeding. oct 2016;(6):14.
- Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. Semin Fetal Neonatal Med. déc 2016;21(6):400-5.
- 32. Hazebrouck S. Allergies alimentaires: influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. Rev Fr Allergol. nov 2017;57(7):487-91.
- Macchiaverni P, Rekima A, Tulic MK, Verhasselt V. L'allaitement maternel peutil prévenir les maladies allergiques par l'induction de tolérance orale? Rev Fr Allergol. nov 2012;52(7):489-95.

- **34.** Goulet O. La flore intestinale: un monde vivant à préserver. J Pédiatrie Puériculture. mai 2009;22(3):102-6.
- Allaitement Maternel ANAES.
- 36. Rutten NBMM, Rijkers GT, Meijssen CB, Crijns CE, Oudshoorn JH, van der Ent CK, et al. Intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life: the INCA study. BMC Pediatr [Internet]. déc 2015 [cité 6 déc 2017];15(1).
- 37. MOSCA A. Antibiotiques dans la première enfance: sommes-nous en train de ruiner des millions d'année de co)évolution? juin 2016;16.
- 38. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, et al. Intestinal Microbiota of 6-week-old Infants Across Europe: Geographic Influence Beyond Delivery Mode, Breast-feeding, and Antibiotics: J Pediatr Gastroenterol Nutr. juill 2010;51(1):77-84.
- 39. Vignal C. Epithélium muqueux intestinal: Notion de barrière et pathologies associées. 2014.
- McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases: Inflamm Bowel Dis. janv 2009;15(1):100-13.
- 41. Hermann E. Tolérance immuniaire & réponse immunitaire muqueuse. 2013.
- **42.** CDU-HGE. Les fondamentaux de la pathologie digestive, Chapitre 13: Microbiote et immunité intestinale. Elsevier-Masson; 2014.
- **43.** Musette P, Auquit Auckbur I, Begon É. Immunité innée : Expression cutanée et fonction des récepteurs Toll- *like*. médecine/sciences. févr 2006;22(2):149-52.
- **44.** Korneychuk N. Les cellules lymphoïdes innées contrôlent la réponse adaptative aux bactéries commensales intestinales. médecine/sciences. mars 2014;30(3):253-7.
- **45.** Bain CC, Schridde A. Origin, Differentiation, and Function of Intestinal Macrophages. Front Immunol [Internet]. 27 nov 2018;9.
- **46.** Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. Trends Immunol. nov 2014;35(11):507-17.
- lebba V, Nicoletti M, Schippa S. Gut microbiota and the immune system: an intimate partnership in health and disease. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2012.
- **48.** Mowat AMcI. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. avr 2003;3(4):331-41.
- **49.** Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nat Rev Immunol. mars 2010;10(3):159-69.

- **50.** Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34(4):17–23.
- 51. Gérard P. Les relations entre microbiote intestinal et lipides. Cah Nutr Diététique. nov 2014;49(5):213-7.
- 52. Les différents types de dysbioses [Internet]. [cité 25 nov 2018].
- 53. Le syndrome de l'intestin irritable : nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques [Internet]. [cité 14 mars 2018].
- 54. Les troubles fonctionnels intestinaux: de l'enfant à l'adulte.
- 55. Bibiloni R, Membrez M, Chou CJ. Microbiote intestinal, obésité et diabète. Ann Nestlé Ed Fr. 2009;67(1):39-48.
- Lemale J. Microbiote et obésité. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 1 juill 2017;20(3):181-7.
- 57. Cani PD, Delzenne NM. Lipides et inflammation postprandiale: impact du microbiote intestinal. Cah Nutr Diet. 2011;46(5):230–233.
- 58. Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD. Implication du microbiote intestinal dans l'obésité et les pathologies associées: quelles perspectives thérapeutiques et nutritionnelles? Obésité. déc 2012;7(4):234-9.
- 59. Chong-Nguyen C, Duboc H, Sokol H. Le microbiote, un nouveau facteur de risque cardiovasculaire? Presse Médicale. juill 2017;46(7-8):708-13.
- 60. OMS | Cancer [Internet]. WHO. [cité 26 sept 2018].
- **61.** Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013;13(11):800.
- **62.** Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. Nat Rev Cancer. 17 mars 2017;17:271.
- 63. Microbiome et cancer : le consortium ONCOBIOME piloté par Gustave Roussy obtient 15 m€ de l'Europe [Internet]. Gustave Roussy. [cité 30 juill 2019].
- **64.** Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne Structure de la peau [Internet]. [cité 5 déc 2018].
- Crickx B. Comprendre la peau, flore cutanée. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:8S3.
- **66.** Mélissopoulos Alexandre, Levacher Christine. La peau: Stucture et physiologie. 2º éd. Lavoisier;
- 67. KÉRATINOCYTES L. Structure de la peau. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:8S5–48.
- **68.** Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes [Internet]. [cité 25 mars 2018].

- Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2018. p. 293–301.
- 70. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions. J Allergy Clin Immunol. juill 2006;118(1):3-21.
- 71. Haftek M. Kératinisation épidermique. EMC Dermatol. janv 2010;5(4):1-12.
- 72. Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2018;145(5):376-84.
- 73. A. Souissi, M. Mokni. Microbiome cutané.
- La peau un écosystème microbien [Internet]. [cité 13 déc 2017].
- 75. Hacard F, Nosbaum A, Huynh V-A, Nicolas J-F, Bérard F. Plus il y a de bactéries différentes, moins il y a d'inflammation : la révolution microbiotique. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2015;142:S13-7.
- 76. 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. 2015;2015(469):51–58.
- 77. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. Science. 29 mai 2009;324(5931):1190-2.
- 78. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol. déc 2016;30(12):2038-47.
- Barnard E, Li H. Shaping of cutaneous function by encounters with commensals: Functions of the skin microbiota. J Physiol. 15 janv 2017;595(2):437-50.
- **80.** Flore cutanée, microbiote et microbiome.
- 81. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol. avr 2011;9(4):244-53.
- 82. DI DOMIZIO J, PAGNONI A, HUBER M, HOHL PD, GILLIET M. Le microbiote cutané: le poids lourd sort de l'ombre. Rev Med Suisse. 2016;12:660–4.
- 83. ROUX A, GHIGO J-M. Les biofilms bactériens. 2006;
- 84. Lebeaux D, Ghigo J-M. Infections associées aux biofilms: Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale? médecine/sciences. août 2012;28(8-9):727-39.
- 85. Brandwein M, Steinberg D, Meshner S. Microbial biofilms and the human skin microbiome. Npj Biofilms Microbiomes [Internet]. déc 2016 [cité 4 janv 2019];2(1).

- 86. Keratin n°17: Hydratation cutanée.
- 87. Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2018;145(5):376-84.
- 88. Le système immunitaire cutané [Internet]. [cité 23 mai 2018].
- 89. Crickx B. Comprendre la peau, système immunitaire. Ann Dermatol Venereol. 2005;132:8S3.
- Bodak N, Bodemer C, De Prost Y. Cosmétologie du nourrisson. EMC -Cosmétologie Dermatol Esthét. janv 2006;1(1):1-6.
- 91. Les soins de la peau du nouveau-né.
- 92. Visscher MO, Adam R, Brink S, Odio M. Newborn infant skin: Physiology, development, and care. Clin Dermatol. mai 2015;33(3):271-80.
- 93. Dermato-info.fr C de rédaction S. Site grand public de la Société Française de Dermatologie [Internet]. 2019 [cité 17 janv 2019]. Disponible sur: http://dermatoinfo.fr/article/La-peau-du-nouveau-n%C3%A9-%C3%A0-terme
- 94. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. BioEssays. nov 2016;38(11):1167-76.
- 95. Vaughn AR, Notay M, Clark AK, Sivamani RK. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. World J Dermatol. 2 nov 2017;6(4):52-8.
- 96. Lee S-Y, Lee E, Park YM, Hong S-J. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018;10(4):354.
- 97. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. Front Microbiol [Internet]. 10 juill 2018 [cité 6 févr 2019];9.
- 98. CEDEF. Item 114 Allergies cutanéo-muqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Ann Dermatol Vénéréologie. nov 2008;135(11):F5-6.
- 99. Définition de l'eczéma atopique [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique. 2009 [cité 7 mars 2018].
- **100.** Launay F, Stalder J-F, Derbre S. La dermatite atopique : quelques généralités. Actual Pharm. mars 2014;53(534):1-3.
- 101. Ezzedine K, Kechichian E. Épidémiologie de la dermatite atopique. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2017. p. VS4–VS7.
- 102. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. :16.
- 103. Fondation dermatite atopique. Eczemabook.

- 104. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. J Allergy Clin Immunol. juin 2017;139(6):1723-34.
- 105. Hill DA, Spergel JM. The atopic march. Ann Allergy Asthma Immunol. févr 2018;120(2):131-7.
- 106. Deschildre A, Delvart C, Catteau B, Thumerelle C, Santos C. Peut-on modifier la marche atopique? Rev Fr Allergol. avr 2011;51(3):194-7.
- 107. Deschildre A, Rancé F. La marche atopique existe-t-elle? Rev Fr Allergol. avr 2009;49(3):244-6.
- 108. Demaret Julie. Dermatite Atopique. 2018 sept 14.
- 109. Waton J. Physiopathologie de la dermatite atopique. In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2017. p. VS8–VS14.
- **110.** Just J. Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales. Rev Fr Allergol. avr 2012;52(3):168-74.
- 111. Audigier V, Shisha A, Jullien D. Génétique des altérations de la barrière cutanée dans la dermatite atopique. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008;135(1):34-7.
- 112. Simon M. La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique ? Rev Fr Allergol. avr 2013;53(3):125-8.
- **113**. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy. 2012;67(12):1475-82.
- 114. Just J. De la dermatite atopique à l'asthme. Rev Fr Allergol. nov 2011;51(7):629-32.
- 115. Nicolas J-F, Roziéres A, Castelain M. Pathogénie de la dermatite atopique. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2005. p. 44–52.
- 116. J.F. Nicolas, a. Nosbaum, F. berard. Comprendre la dermatite atopique. 2012.
- 117. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. Ann Nutr Metab. 2015;66(1):8-16.
- **118.** O. DEREURE. Microbiome cutané et dermatite atopique: un second génome [Internet]. 2014 [cité 28 mars 2019]..
- 119. Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. déc 2017 [cité 30 mai 2018];17(12).
- 120. Hulshof L, van't Land B, Sprikkelman AB, Garssen J. Role of Microbial Modulation in Management of Atopic Dermatitis in Children. Nutrients. 9 août 2017;9(8):854.

- 121. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. Trends Microbiol [Internet]. déc 2017 [cité 19 mars 2018];
- 122. 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.
- 123. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. J Dermatol. 2015;42(12):1137-42.
- 124. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. mars 2016;387(10023):1109-22.
- 125. Taieb A. Dermatite atopique: définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2005. p. 35– 43.
- 126. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder J-F. Dermatite Atopique.
- 127. Mei-Yen Yong A, Tay Y-K. Atopic Dermatitis. Dermatol Clin. juill 2017;35(3):395-402.
- 128. Critères de Hanifin et Rajka [Internet]. [cité 30 mai 2018].
- 129. Critères de dermatite atopique de l'UK Working Party [Internet]. [cité 30 mai 2018].
- 130. Immunologiste FB, Dermatologue CB, Dermatologue CC, Dermatologue MK, Dermatologue EM, Allergologue BN, et al. L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires: 3M Santé, Fujisawa, Galderma International, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Schering-Plough, UCB Pharma. Ann Dermatol Venereol.:15.
- 131. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Les tests d'allergie chez l'enfant : pourquoi, qui, quand, et comment tester ? Rev Fr Allergol Immunol Clin. mars 2005;45(2):164-72.
- 132. Grégoire BENOIST, Antoine Bourrillon, Christophe Delacourt, Laure BESSON, Sandrine Marchand, Jean-Baptiste Arnoux...(2017). Pédiatrie [Internet]. Elsevier Health Sciences. XXXIV;
- 133. SCORAD [Internet]. [cité 30 mai 2018].
- 134. PO-SCORAD, un outil pour évaluer votre eczéma [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique. 2014 [cité 24 avr 2019].
- 135. L'appli PO-SCORAD: guide d'utilisation [Internet]. [cité 16 oct 2019]
- 136. Recommandations, scores, échelles, fiches patients Scores et échelles -Société Française de Dermatologie [Internet]. [cité 8 août 2019].

- 137. R Balkrishnan, T S Housman, C Carroll, S R Feldman, A B Fleischer. Disease severity and associated family impact in childhood atopic dermatitis. 2002.
- 138. Dou J, Zeng J, Wu K, Tan W, Gao L, Lu J. Microbiosis in pathogenesis and intervention of atopic dermatitis. Int Immunopharmacol. avr 2019;69:263-9.
- 139. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 1 mai 2007;56(5):661-7.
- 140. Candela M, Rampelli S, Turroni S, Severgnini M, Consolandi C, De Bellis G, et al. Unbalance of intestinal microbiota in atopic children. BMC Microbiol. 2012;12(1):95.
- 141. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. J Allergy Clin Immunol. mars 2003;111(3):587-91.
- 142. Thomas CL, Fernández-Peñas P. The microbiome and atopic eczema: More than skin deep. Australas J Dermatol. févr 2017;58(1):18-24.
- 143. Recommandation dermatite atopique. E.vidal; 2019.
- Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2004. p. 39–48.
- B. Lebrun-Vignes, O. Chosidow. Dermocorticoïdes. Elsevier Masson SAS;
 2011.
- 146. POP Training [Internet]. [cité 3 sept 2019].
- **147.** L'utilisation des dermocorticoïdes [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique. 2014 [cité 19 mai 2019].
- 148. CHU de Nantes qu'est-ce que le wet wrapping? Comment le pratiquer? [Internet]. [cité 30 mai 2019].
- 149. Zenklusen C. Dermocorticoïdes: incontournables et redoutés [PhD Thesis]. Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine; 2014.
- **150.** La Fondation pour la Dermatite Atopique [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique. [cité 8 sept 2019].
- 151. Nicolie B. Quel est le traitement des poussées de dermatite atopique de l'enfant? In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2005. p. 193– 224.
- 152. Fondation dermatite atopique. Peau et galénique. 2013.
- L'utilisation des émollients [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique.
 2014 [cité 12 août 2019].
- 154. Seité S. Cosmétologie de la Dermatite atopique. Elsevier Masson; 2016.

- 155. Codexial: Préparations magistrales et soins dermo-cosmétiques [Internet]. [cité 12 août 2019].
- 156. Chiaverini C. Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant? In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2005. p. 243–266.
- 157. L'habitat et l'environnement [Internet]. La Fondation pour la Dermatite Atopique. 2014 [cité 12 août 2019].
- 158. Derbré S, Launay F. Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques. Actual Pharm. mars 2014;53(534):12-5.
- BOIRON M, ROUX F. Homéopathie: Les dossier de l'expert Pédiatrie. Moniteur des pharmacies;
- Misery L. Dermatite atopique et psychisme. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie. Elsevier; 2005. p. 112–115.
- Diététique de l'enfant atteint de dermatite atopique [Internet]. [cité 30 mai 2018].
- **162.** Fenner J, Silverberg NB. Oral supplements in atopic dermatitis. Clin Dermatol. sept 2018;36(5):653-8.
- **163.** Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. J Anti-Infect. juin 2014;16(2):33-43.
- **164.** Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterol Organ Glob Guidel. 2011;
- **165.** Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire: mécanismes d'action potentiels. cahier de nutrition et diététique; 2007.
- Halloran K, Underwood MA. Probiotic mechanisms of action. Early Hum Dev. août 2019;135:58-65.
- **167.** Fuchs-Tarlovsky V, Marquez-Barba MF, Sriram K. Probiotics in dermatologic practice. Nutrition. mars 2016;32(3):289-95.
- **168.** Meneghin F, Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Probiotics and Atopic Dermatitis in Children. Pharmaceuticals. 6 juill 2012;5(7):727-44.
- 169. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park Y-H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. Front Microbiol [Internet]. 12 avr 2016 [cité 15 août 2019];7.
- 170. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain Lactobacillus johnsonii NCC 533 on Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis. Clin Cosmet Investig Dermatol. juill 2017;Volume 10:249-57.

- 171. Lacour J-P. Microbiote cutané et dermatite atopique: vers une nouvelle prise en charge thérapeutique? In: Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. Elsevier; 2015. p. S18–S22.
- 172. Bodinier M, Barbarot S, Selle A. La consommation de prébiotiques par la mère limite la survenue d'allergie chez la descendance. Cah Nutr Diététique. août 2019;54(4):215-22.
- 173. Launay F, Stalder J-F, Derbré S. Dermatite atopique et éducation thérapeutique. Actual Pharm. mars 2014;53(534):16-20.
- **174.** Groupe d'Éducation Thérapeutique et Dermatologie [Internet]. [cité 16 oct 2019].
- 175. ETP: comment élaborer un programme [Internet].
- 176. Stalder J-F, Barbarot S. L'école de l'atopie. La revue du praticien; 2006.
- 177. Qui sommes-nous? [Internet]. Courlygones. [cité 8 sept 2019].

Annexes

Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique Nom Prénom Date de naissance J. J. J.J/MM/AA	INSTITUTION MÉDECIN Stéroïde local utilisé Puissance (nom de la marque) Quantité / Mois Nombre de poussées/mois (G)
4.5 (8.5) 4.5 (8.5) Chiffres entre parent enfants de moins	(6) 45 (8.5) (6) 9 (6) thèses pour les de deux ans
A : ETENDUE ⁴ Veuillez Indiquer les zo	ones attelnies
B: INTENSITÉ CRITÈRES INTENSITÉ BASE DE CALCUL Eytnème Cedème/Papulaion CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moy	C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL onne)
SuintementionOte Exponiation Lichénification Séchenesse de la peau (!) C = absence 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère (!) La séchenesse de la peau des zenes saines	SCORAD A/5+7B/2+C
imoyenne pour les trois derniers jours et nuits) PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)	AND DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PROPERT
REMARQUES: # Pour l'étendue, on prend en compte les lé	sions inflammatoires , pas la peau sèche

Annexe 1: Fiche d'évaluation SCORAD

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE - DERMATOLOGIE DE L'ENFANT* (de 5 à 16 ans) Hôpital N° SCORE Nom: Diagnostic: CDLQI: Âge: Adresse: Date: Ces questions ont pour but de mesurer à quel point tu as été gêné(e) par tes problèmes de peau AU COURS DE LA SEMAINE

Adresse	: Date	;		
		quel point tu as été gêné(e) par tes problèmes nds en mettant une croix ⊠ dans une seule ca		LA S
1.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que ta peau t'a démangé , « gratté », ou t'a fait mal ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
2.	Au cours de la semaine dernière, es malheureux(-se) ou triste à cause	Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout		
3.	Au cours de la semaine dernière, es relations avec tes copains/copines	Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout		
4.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as dû te changer ou porter des chaussures ou des vêtements différents ou spéciaux à cause de tes problèmes de peau ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
5.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont gêné pour sortir, jouer, ou faire les choses qui t'intéressent ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
6.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as évité d'aller nager ou de faire du sport à cause de tes problèmes de peau ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
7.	Au cours de la semaine dernière, avais-tu école ?	Si tu avais école : au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau ont eu des conséquences sur ton travail à l'école ?	À cause de mes problèmes de peau, je n'ai pas pu aller à l'école Énormément Beaucoup Sculement un peu Pas du tout	00000
	étais-tu en vacances ?	Si tu étais en vacances : au cours de la semaine demière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont empêché de passer de bonnes vacances ?	Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
8.	Au cours de la semaine dernière, est-ce qu'à cause de tes problèmes de peau tu as été embété(e) par les autres : ils te donnaient de drôles de noms, te taquinaient, cherchaient la bagarre, te posaient des questions, ou t'évitaient ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
9.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as mal dormi à cause de tes problèmes de peau ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	
10.	Au cours de la semaine dernière, est-ce que le traitement pour ta peau t'a posé des problèmes ?		Énormément Beaucoup Seulement un peu Pas du tout	

Vérifie que tu as bien répondu à TOUTES les questions. MERCI.

Annexe 2: Questionnaire de qualité de vie à partir de 5 ans

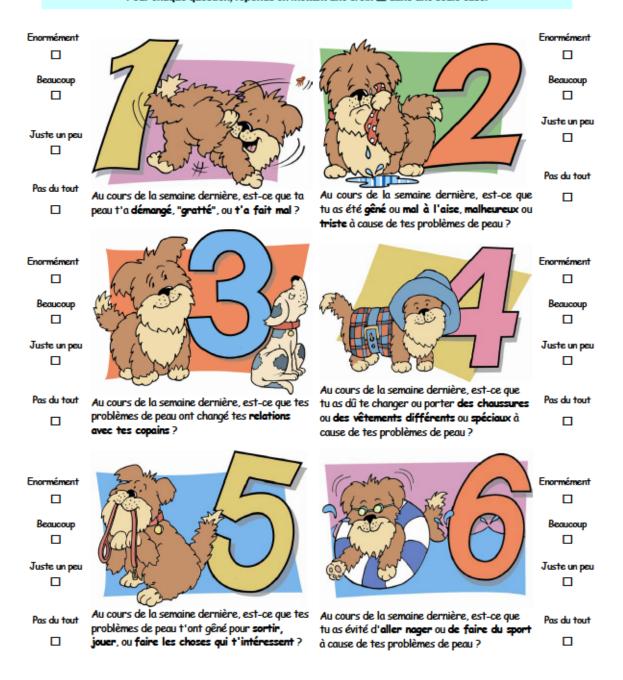
[©]M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, Mai 1993. Toute reproduction, même partielle, de ce document est interdite sans autorisation des auteurs.

* Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) - Initial validation and practical use. Br. J. Derm 1995; 132: 942-9.

PROBLEMES DEPEAU

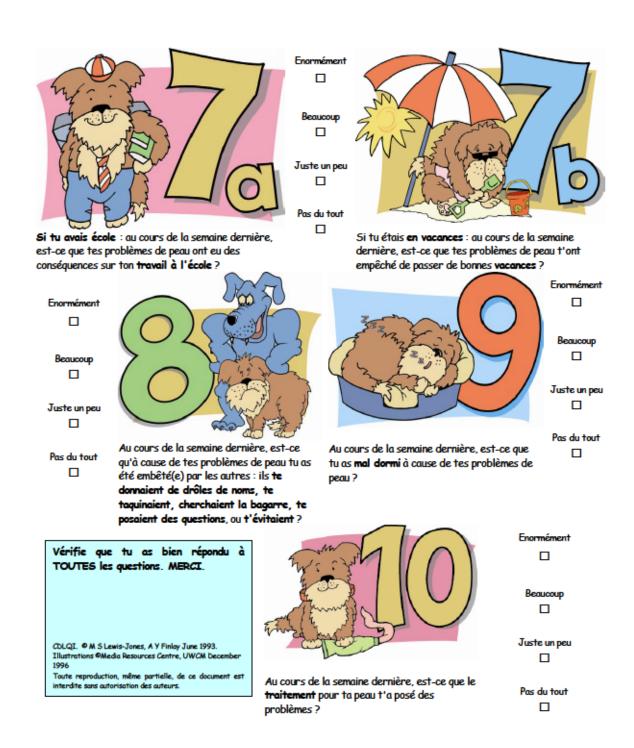
Ces questions ont pour but de mesurer à quel point tu as été gêné(e) par tes problèmes de peau AU COURS DE LA SEMAINE DERNIERE.

Pour chaque question, réponds en mettant une croix I dans une seule case.



QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE - DERMATOLOGIE DE L'ENFANT

Protocol xxxxxxxxxxxx - CDLQI cartoon



QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE - DERMATOLOGIE DE L'ENFANT Protocol xxxxxxxxxxx - CDLQI cartoon

Annexe 3: Questionnaire qualité de vie adapté à l'enfant de moins de 5 ans (cartoon)

Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2019/2020

Nom : LEMAITRE Prénom : Clotilde

Titre de la thèse : Rôle du microbiote dans la dermatite atopique de l'enfant

Mots-clés: microbiote, microbiote cutané, microbiote intestinal, bactéries, colonisation intestinale, barrière intestinale, immunité innée, immunité adaptative, dermatite atopique, atopie, prurit, traitement, probiotique, conseil, éducation thérapeutique.

Résumé :

La dermatite atopique est une pathologie inflammatoire chronique dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés. Elle s'observe essentiellement chez le nourrisson et se caractérise par une altération de la barrière cutanée, par une sécheresse intense, et par une modification du microbiote cutané. Des études récentes suggèrent par ailleurs qu'une dysbiose du microbiote intestinal pourrait favoriser l'apparition de certaines pathologies ou les aggraver. Cette thèse a pour but de vous faire comprendre la nature du lien entre le déséquilibre microbiotique et la dermatite atopique, la place du pharmacien dans le parcours du patient atteint de cette pathologie, ainsi que les recommandations la concernant.

Abstract :

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease whose prevalence continues to increase in industrialized countries. It's mainly observed in infants and characterized by an alteration of the skin barrier, by intense dryness, and by a modification of the skin microbiota. Recent studies also suggest that a dysbiosis of the intestinal microbiota could favour the appearance of some pathologies or aggravate them. The aim of this thesis is to understand the nature of the link between microbiotic imbalance and atopic dermatitis, the place of the pharmacist in the care path of patients suffering from it, as well as recommendations concerning it.

Membres du jury:

Président : Monsieur le Professeur Benoît FOLIGNE

Professeur en Bactériologie Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel HERMANN

Maître de conférence des Universités

Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur: Madame Julie DEMARET

Assistant Hospitalier Universitaire en Immunologie

Docteur en Pharmacie

Membre extérieur : Madame Christine MILLOT

Docteur en pharmacie