

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021-2022

N° 9

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par CARLUER Léa, née le 10 février 1995

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28 FÉVRIER 2022

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE
ATOPIQUE – MICRONUTRITION ET PROBIOTIQUES

JURY

Président : M. **LANOTTE Philippe**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

Membres :

M. **BRAND Denys**, Directeur de thèse, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

Mme **BURGAUD Sylvie**, Pharmacienne d'officine – TOURS

Mme **BERNARD Clotilde**, Pharmacienne d'officine – PARIS

M. **POUPET Cyril**, PhD, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

ANNÉE : 2021-2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEMIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

**FOUCAULT
MARLET**

**Amélie
Julien**

HEMATOLOGIE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI

Soukaïna

PHARMACOGNOSIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

**EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE**

**Mathieu
Marie-Noëlle
Nathalie**

INRAE
INRAE
INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : le 18 mars 2022

L'étudiant :

Mme CARLUER Léa

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

À Monsieur Philippe Lanotte, mon président du jury,

Pour votre enseignement et votre intérêt envers cette thèse. Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur Denys Brand, mon directeur de thèse,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Pour l'attention, le temps consacré à mon travail et pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

À Madame Sylvie Burgaud, co-directrice de thèse

Pour avoir accepté de co-diriger cette thèse. Pour votre passion, votre bienveillance, vos conseils et votre enthousiasme envers cette thèse. Recevez mes sincères remerciements.

À Monsieur Cyril Poupet,

Pour votre participation à ce jury de thèse. Pour l'intérêt et le temps que vous avez bien voulu porter à ce travail.

À Madame Clotilde Bernard,

Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury. Pour tes conseils lors de la préparation de cette thèse et ton précieux soutien.

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE – MICRONUTRITION ET PROBIOTIQUES

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION	16
CHAPITRE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL	17
1 INTRODUCTION SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL	17
1.1 DEFINITION	17
1.2 METHODES D'ANALYSE DU MICROBIOTE	17
1.2.1 La méthode par culture bactérienne	17
1.2.2 Les approches indépendantes de la culture	18
1.2.2.1 L'approche ribosomale.....	19
1.2.2.2 La métagénomique	19
1.2.2.3 Autres techniques	20
1.3 LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL.....	20
1.3.1 Regroupement par entérotypes, phylums (ou phyla) et genres	20
1.3.2 Composition de la flore fécale.....	22
1.4 REPARTITION DE LA FLORE INTESTINALE DANS LA FLORE DIGESTIVE	23
2 UN SYSTÈME DYNAMIQUE AU COURS DE LA VIE	24
2.1 UNE COLONISATION AVANT LA NAISSANCE	24
2.2 ÉVOLUTION A PARTIR DE LA NAISSANCE	25
2.2.1 Influence endogène sur l'implantation bactérienne.....	26
2.2.2 Influence exogène sur l'implantation bactérienne.....	26
3 RÔLES NON IMMUNITAIRES DU MICROBIOTE : FONCTION MÉTABOLIQUE	30
3.1 MÉTABOLISME GLUCIDIQUE	30
3.1.1 Dégradation des polyosides	30
3.1.2 Fermentation des glucides	31
3.2 MÉTABOLISME DES GAZ	32
3.3 MÉTABOLISME DES LIPIDES	32
3.4 MÉTABOLISME DES PROTEINES	33

3.5	AUTRES FONCTIONS	33
3.5.1	<i>Synthèse vitaminique</i>	33
3.5.2	<i>Effets sur les xénobiotiques</i>	33
4	L'ENVIRONNEMENT DU MICROBIOTE.....	34
4.1	ANATOMIE DE LA PAROI DIGESTIVE	34
4.1.1	<i>La membrane muqueuse</i>	35
4.1.2	<i>La Lamina propria</i>	36
4.1.3	<i>Le mucus</i>	36
4.2	ACTIONS BENEFIQUES DU MICROBIOTE SUR LA PAROI DIGESTIVE	37
4.2.1	<i>Effet barrière du microbiote intestinal</i>	37
4.2.1.1	Barrière écologique.....	37
4.2.1.2	Autres mécanismes de l'effet barrière.....	37
4.2.2	<i>Maturation intestinale</i>	38
	CHAPITRE 2 : LA DERMATITE ATOPIQUE	39
1	GÉNÉRALITÉS	39
1.1	DEFINITION	39
1.2	PHYSIOPATHOLOGIE : UNE PATHOGENESE MULTIFACTORIELLE.....	39
1.3	SCORES D'ÉVALUATION DE LA DERMATITE ATOPIQUE	40
2	MICROBIOTE CUTANÉ SAIN ET ATOPIQUE	43
2.1	MICROBIOTE CUTANÉ SAIN	43
2.1.1	<i>Principaux phyla et genres</i>	43
2.1.2	<i>Rôle du microbiote cutané</i>	43
2.2	LE MICROBIOTE CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE	44
2.2.1	<i>Abondance de Staphylococcus aureus</i>	44
2.2.1.1	Portage de la bactérie	44
2.2.1.2	Impact sur le système immunitaire.....	45
2.2.2	<i>Appauvrissement de la flore cutanée</i>	45
3	RUPTURE DE LA BARRIÈRE ÉPIDERMIQUE.....	46
3.1	PHYSIOLOGIE DE LA STRUCTURE CUTANÉE	46
3.1.1	<i>Épiderme</i>	46
3.1.2	<i>Rôle barrière de l'épiderme</i>	46
3.2	MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES DE L'ALLERGIE	47
3.3	CONSEQUENCES CUTANÉES.....	49

4	CLINIQUE	50
4.1	LES POUSSEES ATOPIQUES	50
4.2	DISTINCTION EN FONCTION DE L'AGE DE L'INDIVIDU.....	50
4.2.1	<i>Chez le nourrisson</i>	<i>51</i>
4.2.2	<i>Chez l'enfant</i>	<i>52</i>
4.2.3	<i>Chez l'adolescent et l'adulte</i>	<i>52</i>
	CHAPITRE 3 : MICROBIOTE INTESTINAL ET DERMATITE ATOPIQUE	53
1	IMPLICATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE	53
1.1	ORGANISATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE INTESTINAL.....	53
1.1.1	<i>Le système immunitaire inné</i>	<i>54</i>
1.1.1.1	Les récepteurs de type Toll	54
1.1.1.2	Les récepteurs de type Nod	54
1.1.1.3	Les cellules lymphoïdes innées	55
1.1.1.4	Les polynucléaires neutrophiles.....	55
1.1.2	<i>Le système immunitaire adaptatif</i>	<i>56</i>
1.1.2.1	La synthèse d'immunoglobuline A sécrétoires	56
1.1.2.2	L'axe IL-23 – T _H 17	56
1.1.2.3	Les lymphocytes T régulateurs (LTregs)	56
1.2	CARTOGRAPHIE IMMUNITAIRE DE L'ATOPIE MEDIEE PAR LE MICROBIOTE INTESTINAL	58
1.2.1	<i>L'immunité T_H1 - T_H2</i>	<i>58</i>
1.2.1.1	Surstimulation de l'immunité T _H 2	58
1.2.1.2	Cytokines impliquées	58
1.2.2	<i>Taux d'immunoglobulines E (IgE)</i>	<i>61</i>
2	MICROBIOTE DIGESTIF ET CUTANÉ	62
2.1	NOTION DE DYSBIOSE	62
2.2	ESPECES BACTERIENNES DIGESTIVES IMPLIQUEES.....	62
2.2.1	<i>L'augmentation d'espèces microbiennes</i>	<i>62</i>
2.2.2	<i>La diminution d'espèces microbiennes.....</i>	<i>63</i>
2.3	LE MICROBIOTE DIGESTIF CONTROLE LA PHYSIOLOGIE CUTANEE	63
3	L'IMPACT DES ACIDES GRAS À CHAINES COURTES	64
3.1	INTEGRITE DE LA BARRIERE INTESTINALE	64
3.2	ROLE IMMUNOREGULATEUR DES AGCC.....	64
4	LES NEUROTRANSMETTEURS	66
	CHAPITRE 4 : APPORT DE LA MICRONUTRITION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DERMATITE ATOPIQUE ..	67

1	GÉNÉRALITÉS SUR LA MICRONUTRITION	67
1.1	DEFINITION : NUTRITION, MICRONUTRITION	67
1.2	PRINCIPES DE LA MICRONUTRITION	67
1.3	LES PRINCIPALES FAMILLES DE MICRONUTRIMENTS	68
1.3.1	<i>Les vitamines.....</i>	68
1.3.2	<i>Les minéraux et oligo-éléments</i>	68
1.3.3	<i>Les acides aminés.....</i>	69
1.3.4	<i>Acides gras</i>	70
1.3.4.1	Définition : acides gras saturés et insaturés	70
1.3.4.2	Les principaux acides gras existants.....	71
1.3.4.3	Le ratio omega-6 / omega-3 (ω -6 / ω -3)	72
2	LES PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES POUR LA SANTÉ CUTANÉE	72
2.1	DEFINITIONS.....	72
2.1.1	<i>Probiotiques</i>	72
2.1.2	<i>Prébiotiques</i>	73
2.2	EFFETS POUR LA SANTE HUMAINE	73
2.3	MECANISMES D’ACTION.....	73
2.4	SOUCHES UTILISEES DANS LA DERMATITE ATOPIQUE : RESULTATS D’ETUDES.....	74
2.5	POPULATION CIBLE	76
3	LES MICRONUTRIMENTS	77
3.1	ACTION SUR L’INFLAMMATION	77
3.1.1	<i>Vitamine A.....</i>	77
3.1.2	<i>Vitamine D.....</i>	77
3.1.3	<i>Le zinc.....</i>	78
3.1.4	<i>Les acides gras : ω-3 et ω-6.....</i>	78
3.2	ACTION SUR L’HYDRATATION	78
3.2.1	<i>La vitamine B3.....</i>	78
3.2.2	<i>Le magnésium</i>	79
3.3	LES ANTI-OXYDANTS.....	79
3.3.1	<i>La vitamine C.....</i>	79
3.3.2	<i>La vitamine B12.....</i>	79
3.3.3	<i>La vitamine E.....</i>	80
3.3.4	<i>Les phénols.....</i>	80

3.4	ACTION SUR LA PERMEABILITE INTESTINALE	81
3.4.1	<i>Les vitamines</i>	81
3.4.2	<i>Les acides aminés</i>	81
3.4.3	<i>Autres éléments</i>	81
3.5	DES MICRONUTRIMENTS DANS NOTRE ALIMENTATION.....	82
CONCLUSION		84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Stratégies d'études indépendantes de la culture (4).	18
Figure 2 : Représentation des genres les plus nombreux en fonction de leur abondance relative, et regroupement en huit phyla majeurs. (11).....	21
Figure 3 : Représentation schématique, qualitative et quantitative de la flore bactérienne fécale (3).	22
Figure 4 : Schéma représentant la répartition bactérienne en fonction de la localisation dans le tractus digestif (14).	24
Figure 5 : Évolution de la colonisation du microbiote intestinal de la naissance à l'âge de 3 ans (16).....	25
Figure 6 : Comparaison des habitudes de consommation de deux populations et leur impact sur le microbiote (9).....	29
Figure 7 : Chaîne trophique du métabolisme glucidique (5).....	31
Figure 8 : Structure de la paroi digestive. (23)	34
Figure 9 : Structure de la paroi intestinale, détails des villosités et des entérocytes. (24)	35
Figure 10 : Structure du mucus en fonction de la localisation dans le tube digestif. (A) Représentation de l'intestin grêle dont le mucus ne forme qu'une seule couche. (B) Représentation du colon, dont le mucus est constitué de deux couches. (27)	36
Figure 11 : Table d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique (35).....	42
Figure 12 : Répartition du microbiote cutané en fonction de la localisation et de l'environnement sébacé, humide, sec (5).	44
Figure 13 : Structure de la barrière épidermique, cellules et différentes couches. (39).....	47
Figure 14 : Étapes immunitaires et évolution de la dermatite atopique (40).	48
Figure 15 : Évolution des lésions en fonction de l'âge de l'individu (42).	50
Figure 16 : Exemple de signes cliniques de la dermatite atopique chez l'enfant. (A) Plaque rouge, érythème. (B) Gonflement, œdème. (C) Vésicules et croûtes. (D) Assèchement de la peau, lichénification (43).	51
Figure 17 : Exemple de signes cliniques de la dermatite atopique. (A) Lésions du visage, du cou et du décolleté. (B) Lésions des mains (43).	52
Figure 18 : Organisation du système immunitaire muqueux (44).....	53
Figure 19 : Organisation de l'immunité muqueuse face aux agents pathogènes et bactéries commensales (46).	57

Figure 20 : Équilibre entre l'activation des lymphocytes T _H 1 et T _H 2. (44).....	59
Figure 21 : L'induction des TSLP et la réponse immunitaire associée en fonction de l'environnement microbiotique (52).....	60
Figure 22 : Corrélation entre le taux d'IgE total et la richesse en <i>Lactobacillus casei</i> et <i>Clostridium</i> du groupe IX dans les échantillons de selles chez 10 enfants atopiques (54). ...	61
Figure 23 : Modèle représentant l'impact des bactéries qui dégradent la mucine sur le développement du système immunitaire et l'apparition de la dermatite atopique (58).	63
Figure 24 : L'impact des AGCC sur les réponses cellulaires et cytokiniques (61).	65
Figure 25 : Configuration spatiale des acides gras saturés et insaturés. (63)	70
Figure 26 : Évolution du SCORAD en fonction du temps (71).	74
Figure 27 : Évolution du taux de SCORAD entre l'initiation et au bout de 8 semaines de supplémentation en synbiotiques (72).	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Production d'AGCC en fonction des genres bactériens (5).....	31
Tableau II : Évaluation de la sévérité de la dermatite en fonction du SCORAD.	41
Tableau III : Représentation des phyla et bactéries en fonction de la localisation (peau saine ou peau lésée) chez une personne atteinte de dermatite atopique (36).	45
Tableau IV : Anomalies touchant les éléments épidermiques et leur impact cutané (41). ...	49
Tableau V : Caractéristiques des réponses T _H 1 et T _H 2 (44,50).	59
Tableau VI : Relation entre les neurotransmetteurs, les souches bactériennes et l'effet cutané observé. (62)	66
Tableau VII : Liste des acides aminés essentiels et non essentiels (55).	69
Tableau VIII : Les principaux acides gras saturés et insaturés (55,63).	71
Tableau IX : Aliments sources de micronutriments bénéfiques dans la dermatite atopique (63).	82

LISTE DES ABREVIATIONS

25-OH-D	25-hydroxyvitamine D
AA	Acide Arachidonique
AGPI	Acides Gras Polyinsaturés
AGCC	Acide Gras à Chaines Courtes
ALA	Acide α -linolénique
ATP	Adénosine triphosphate
DGLA	Acide dihommo- γ -linolénique
DHA	Acide docosahexaénoïque
EASI	<i>Eczema area and severity index</i>
EPA	Acide eicosapentaénoïque
Foxp3	<i>Forkhead box P3</i>
GALT	<i>Gut-Associated lymphoid tissues</i>
GLA	Acide γ -linolénique
HBD-3	<i>Human β-defensin 3</i>
IDEC	<i>Inflammatory dendritic epidermal cells</i>
IFN	Interféron
IGA	<i>Investigators' global assessment</i>
IgAs	Immunoglobuline A sécrétoire
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
ILC	<i>Innate lymphoid cells</i>
IMC	Indice de masse corporelle
LB	Lymphocyte B
LT	Lymphocyte T
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NET	<i>Neutrophil extracellular traps</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NK	<i>Natural killers</i>
NLR	<i>NOD-like receptor</i>
NLRP6	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing</i>

OTU	<i>Operational Taxonomic Units</i>
PAMP	<i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
PAM	Peptides antimicrobiens
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
REGIII γ	<i>Regenerating islet derived protein 3γ</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SASSAD	<i>Six area, six sign atopic dermatitis</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor β</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
UFC	Unités Formant Colonie

INTRODUCTION

Qualifié de deuxième cerveau, notre microbiote pourrait être impliqué dans beaucoup plus d'affections qu'on ne le pense. Par exemple, il peut être étonnant de le soupçonner dans la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente : la dermatite atopique. Les découvertes sont nombreuses pour évoquer le curieux lien qui existe entre un déséquilibre du microbiote intestinal et le développement d'allergies cutanées. La fréquence de la dermatite atopique est importante et en constante augmentation dans les pays industrialisés. Elle se développe chez les nourrissons puis diminue progressivement avec l'âge mais, dans certains cas, cette affection persiste chez les adultes.

À tous les âges, la dermatite atopique a des conséquences sur la qualité de vie des patients sans oublier celle de l'entourage. Parallèlement à la prise en charge déjà acquise de la dermatite atopique, de nouvelles voies thérapeutiques avec le recours à la micronutrition à la fois orale et cutanée s'invitent afin de rééquilibrer le terrain atopique. Face à la multifactorialité de cette maladie, ces éléments représentent un accompagnement supplémentaire pour le patient et peuvent s'intégrer dans la démarche thérapeutique afin de favoriser l'amélioration des symptômes et augmenter les phases de rémissions.

Dans cette thèse, deux chapitres seront consacrés aux généralités sur le microbiote intestinal et la dermatite atopique. Dans le premier, nous aborderons la composition du microbiote et ses variations au cours de la vie, sa fonction métabolique ainsi que sa relation avec la paroi digestive. Dans le deuxième, nous décrirons la physiopathologie de la dermatite atopique, et nous ferons la distinction entre le microbiote cutané sain et atopique. Dans un troisième chapitre, nous montrerons le lien entre le microbiote intestinal et la survenue de la dermatite atopique, en incriminant le système immunitaire et une dysbiose intestinale. Enfin, dans le quatrième chapitre, nous présenterons l'intérêt de la micronutrition, en particulier l'usage des probiotiques et de certains micronutriments ayant montré des résultats encourageants dans l'amélioration des symptômes.

CHAPITRE 1 : LE MICROBIOTE INTESTINAL

1 INTRODUCTION SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

1.1 Définition

Le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des micro-organismes peuplant l'appareil digestif. Ces derniers sont constitués de bactéries, levures, champignons, virus. Ces micro-organismes constituant cet écosystème sont, d'une part, dotés de propres fonctions nécessaires à l'hôte participant ainsi au maintien de son homéostasie et, d'autre part, dépendants de l'hôte pour se développer (1). Cet état d'homéostasie est qualifié d'eubiose.

L'intestin est un organe qui n'abrite pas moins de 10^{14} micro-organismes, soit environ 100 000 milliards, ce qui correspond près d'un kilogramme. C'est autant que le nombre de cellules contenues dans notre organisme. Même si le microbiote intestinal est le plus fréquemment cité, nous ne devons pas oublier les autres flores microbiennes hébergées par notre organisme : les flores buccale, pulmonaire, uro-génitale ou cutanée (1).

1.2 Méthodes d'analyse du microbiote

Découvrir et comprendre les rôles joués par les micro-organismes qui résident dans le corps humain sont toujours un enjeu pour les scientifiques. La culture pure n'a permis d'isoler et d'identifier qu'une petite partie des bactéries de la flore digestive. Le développement de méthodes indépendantes de la culture telles que la métagénomique, la métatranscriptomique ou la métabolomique, a considérablement ouvert le champ des recherches en permettant une étude plus approfondie de l'activité et des rôles de notre microbiote (figure 1) (2).

1.2.1 La méthode par culture bactérienne

Les progrès réalisés ces dernières années en matière de culture anaérobie ont permis d'élargir nos connaissances sur les micro-organismes de la flore intestinale. À partir de la flore fécale, les espèces dominantes, sous dominantes et de passage de notre microbiote ont pu être identifiées mais seulement de manière globale. Les conditions physico-

chimiques de la niche écologique intestinale doivent être reproduits afin de pouvoir isoler les espèces bactériennes, rendant cette analyse traditionnelle limitée. Ainsi, entre 10 et 90% de la flore intestinale échappe à la culture et à son identification selon les sources. Par exemple, on ne peut pas identifier une espèce dépendante d'une autre pour sa croissance (3).

1.2.2 Les approches indépendantes de la culture

L'accès à une vision plus complète du microbiote devait nécessairement passer par des approches indépendantes de la culture. Ces approches correspondent aux méthodes moléculaires permettant l'analyse de la portion non cultivable des bactéries.

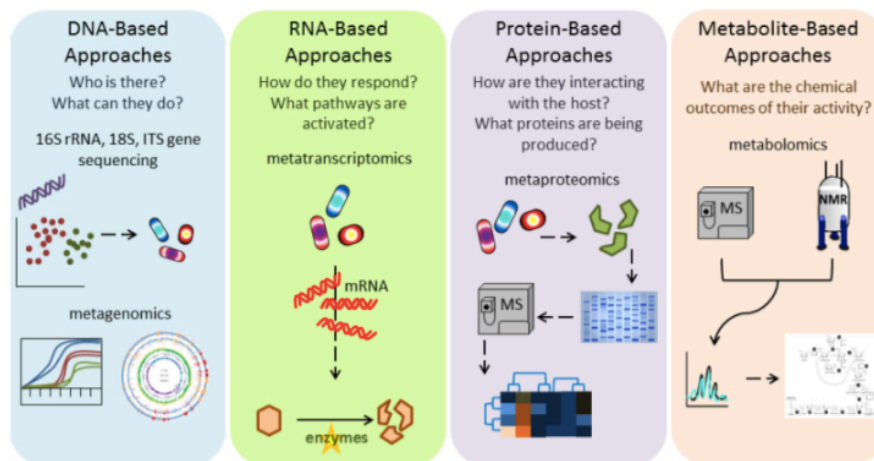


Figure 1 : Stratégies d'études indépendantes de la culture (4).

On retrouve les méthodes d'études de l'ADN qui englobent l'analyse ribosomale et la métagénomique ; l'étude de l'ARN (la métatranscriptomique) ; l'étude des protéines (la métaprotéomique) et enfin l'étude des métabolites (la métabolomique). Ces techniques, appelées « -Omics », sont complémentaires et permettent de décrire de manière approfondie les fonctions du microbiote.

1.2.2.1 L'approche ribosomale

La méthode de séquençage nucléotidique a permis un essor des études du microbiote humain. Cette technique consiste à cibler un seul gène pour permettre l'amplification génique par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Le produit d'amplification sera séquencé et comparé à des bases de données connues. Le gène cible représente un marqueur phylogénétique commun à toutes les bactéries : il s'agit de l'ARN ribosomique 16S. Chez les bactéries, la petite sous-unité ribosomale est formée de l'ARN 16S. Le gène étudié pour définir les eucaryotes est l'ARN 18S. Ces ARN possèdent des régions allant de conservées à hypervariables, ce qui permet de définir des sondes et des amorces de PCR quasi-universelles, ainsi qu'une base de données de séquence permettant des analyses comparatives. Le résultat du séquençage est regroupé sur la base de la similarité des séquences étudiées et permettent la génération d'unités taxonomiques opérationnelles (ou *Operational Taxonomic Units*, (OTU)). Ainsi, on parle d'OTU pour des ensembles de séquences ayant une similarité supérieure à 97 ou 98% suivant les publications (5,6). Ces séquences obtenues sont utilisées pour quantifier la diversité microbienne.

Cependant, la limite de cette technique est sa tendance à surestimer la diversité d'un écosystème. Il en résulte que la méthode par culture a permis d'identifier 400 espèces bactériennes alors que l'approche ribosomale identifie plus de 1000 OTU dominants chez chaque individu (5).

1.2.2.2 La métagénomique

À l'inverse du séquençage ribosomique, cette approche est capable de séquencer la totalité de l'ADN d'un échantillon, y compris l'ADN des organismes inconnus (ce que les biologistes appellent le « *dark matter* »). Cette analyse complète du génome provenant du microbiote est permise grâce au développement des techniques de séquençage à haut débit de nouvelle génération (*next-generation sequencing*, (NGS)). Elle offre une grande quantité d'informations sur la fonctionnalité de la communauté microbienne et la taxonomie. Par exemple, il est possible d'étudier les gènes impliqués dans les processus métaboliques comme la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) ou dans les mécanismes de résistances aux antibiotiques. Cependant, l'approche métagénomique a un rôle limité dans la détermination de l'activité microbienne et requiert une analyse bio-informatique beaucoup plus étendue (2).

1.2.2.3 Autres techniques

La métatranscriptomique informe sur la transcription des gènes en ARN et donne un accès sur l'activité réelle des micro-organismes. L'ARN étant une matrice moléculaire sensible et difficile à analyser, il est possible d'obtenir des informations sur l'activité des micro-organismes par mesure de la charge ribosomale. Les ARN ribosomiques sont en effets très stables et peuvent être amplifiés par PCR. Pour ce qui est de l'analyse de l'ARNm, il est nécessaire d'extraire les ARN ribosomiques avec lesquels ils co-extraits.

La métaprotéomique correspond à l'étude de toutes les protéines présentes dans un échantillon. Cette approche présente de nombreux avantages grâce à l'analyse de l'activité des protéines et des échanges que peut avoir le microbiote intestinal avec nos cellules humaines.

La métabolomique correspond à l'étude des métabolites produits. À partir d'échantillons du contenu intestinal, les métabolites extraits sont d'origine microbienne et humaine. Cela rend difficile l'identification des composés recueillis. La métabolomique se situe en aval des autres techniques (5).

1.3 La composition du microbiote intestinal

Une des caractéristiques de notre microbiote est sa complexité et sa diversité. Les chercheurs du projet MetaHIT ont publié en 2010 un article historique dans la revue *Nature* (7) et ont permis de dévoiler le potentiel génétique et moléculaire du microbiote. De plus, ils ont démontré qu'environ 1 000 espèces différentes peuvent être identifiées dans l'intestin, chaque individu en abritant au moins 160 qui sont très largement partagées. Les individus ont donc en commun plusieurs de ces espèces, mais chaque microbiote est également unique avec des espèces qui lui sont spécifiques. Par ailleurs, un autre centre de recherche, le *Wellcome Sanger Institute* à Cambridge, a récemment recensé presque 2 000 espèces bactériennes jusque-là inconnues (8).

1.3.1 Regroupement par entérotypes, phylums (ou phyla) et genres

Répartition par entérotypes :

Un entérotype correspond à la caractérisation de la composition bactérienne sur la base d'un genre dominant. Aujourd'hui, on distingue trois entérotypes majeurs : le premier est

dominé par *Bacteroides*, le deuxième par *Prevotella* et le troisième par *Ruminococcus*. On les retrouve partout dans le monde. Ils ne seraient pas liés à l'IMC, l'âge, le sexe ou la localisation géographique, mais plutôt à l'alimentation. En effet, ils sont capables de digérer un type spécifique de nutriments. Par exemple, un microbiote à prédominance *Bacteroides* traduit un régime riche en lipides et en protéines qui sont la signature de l'alimentation Anglo-Saxonne dite *western-diet* provenant du *fast-food* (9). Un microbiote à prédominance *Prevotella* traduit un régime riche en glucides et en fibres (fruits, végétaux) (10).

Répartition en quatre phyla :

Les bactéries sont elles-mêmes classées en genres et en phyla. Les 30 genres les plus décrits dans le microbiote intestinal sont représentés selon leur abondance relative. Les genres sont ensuite regroupés en phyla (figure 2). Les deux principaux phyla sont les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes*. Viennent ensuite les phyla *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (11).

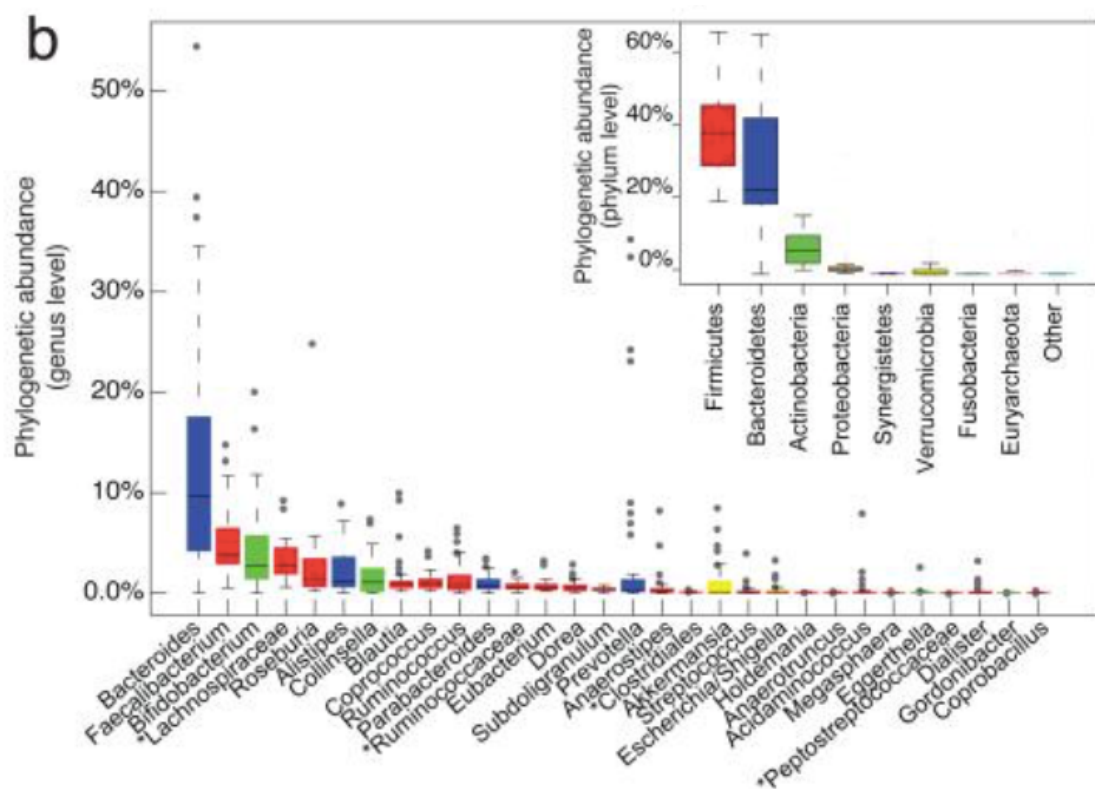


Figure 2 : Représentation des genres les plus nombreux en fonction de leur abondance relative, et regroupement en huit phyla majeurs. (11)

1.3.2 Composition de la flore fécale

La difficulté d'obtention d'échantillons provenant des différents compartiments intestinaux a contraint de n'appréhender le contenu digestif qu'à travers les selles. Ainsi, la flore fécale est la plus étudiée et contient 10^9 à 10^{11} Unités Formant Colonie (UFC)/g de fèces. On estime que 40% du poids des selles correspond à des micro-organismes. La population bactérienne peut être classifiée en trois catégories : la flore dominante, sous dominante et de passage (ou allochtone) (figure 3) (3).

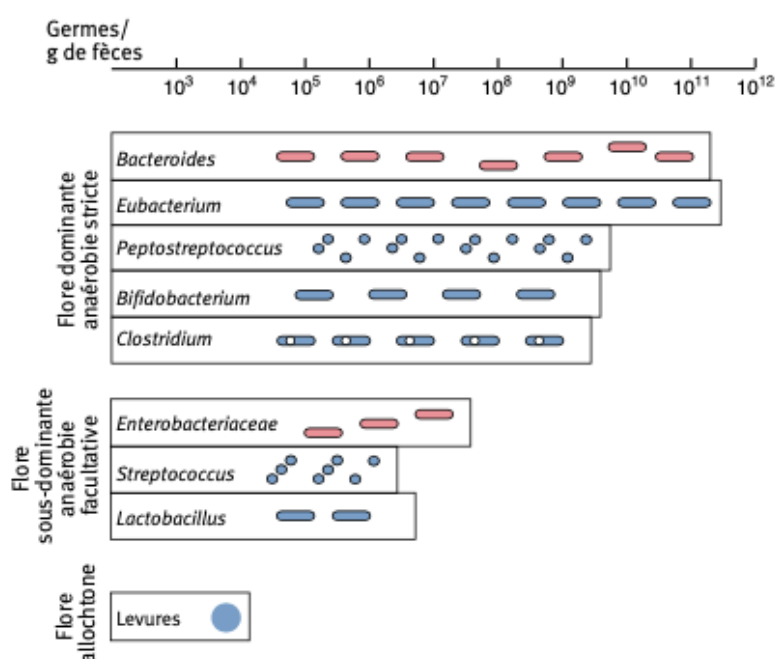


Figure 3 : Représentation schématique, qualitative et quantitative de la flore bactérienne fécale (3).

- **La flore dominante** : représentant 10^9 à 10^{11} UFC/g, elle est essentiellement composée de bactéries anaérobies strictes avec des bactéries du genre *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*.
- **La flore sous dominante** : représentant 10^6 à 10^8 UFC/g, elle contient des bactéries anaérobies facultatives de la famille des *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) mais aussi du genre *Streptococcus* ou *Lactobacillus*.

- **La flore de passage** : représentant $< 10^6$ UFC/g, elle est très variable et correspond aux micro-organismes qui ne peuvent pas s'implanter dans le tube digestif sauf en cas de dysbiose ou lors de situations pathologiques. Elle se compose de bactéries des genres *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* ou encore des levures du genre *Candida*.

1.4 Répartition de la flore intestinale dans la flore digestive

La flore intestinale varie longitudinalement et transversalement le long du tractus digestif, avec une concentration croissante dans le sens oro-fécal (figure 4).

Distribution longitudinale : (voir la figure 4) (3,12)

- L'estomac : il contient très peu de bactéries à cause de son environnement acide (avec un pH de 2) et l'action des enzymes gastriques, mais on détecte des populations du genre *Helicobacter* ainsi que *Streptococcus*, *Lactobacillus* et quelques *Candida*.
- La portion duodénum-jéjunum : ce sont les premiers segments de l'intestin grêle et ils sont pauvres en bactéries. Cela est dû à une importante activité péristaltique, les bactéries appartiennent à la flore de passage. On trouve les genres *Streptococcus* et *Lactobacillus* majoritairement.
- L'iléon : la flore iléale est plus abondante. La flore anaérobie stricte dominante cohabite avec la flore anaérobie facultative.
- Le colon : c'est la portion dans laquelle la flore anaérobie se développe massivement puisque le transit y est très ralenti et le potentiel d'oxydoréduction est très faible. C'est aussi la flore qui se rapproche le plus des selles.

Distribution transversale :

La distribution transversale stipule qu'à côté de nos bactéries accrochées aux particules alimentaires dans le colon, d'autres sont localisées à l'intérieur du mucus pour participer à l'effet barrière. Elles empêchent les bactéries pathogènes de s'implanter dans l'écosystème colique par un phénomène d'exclusion compétitive (12,13).

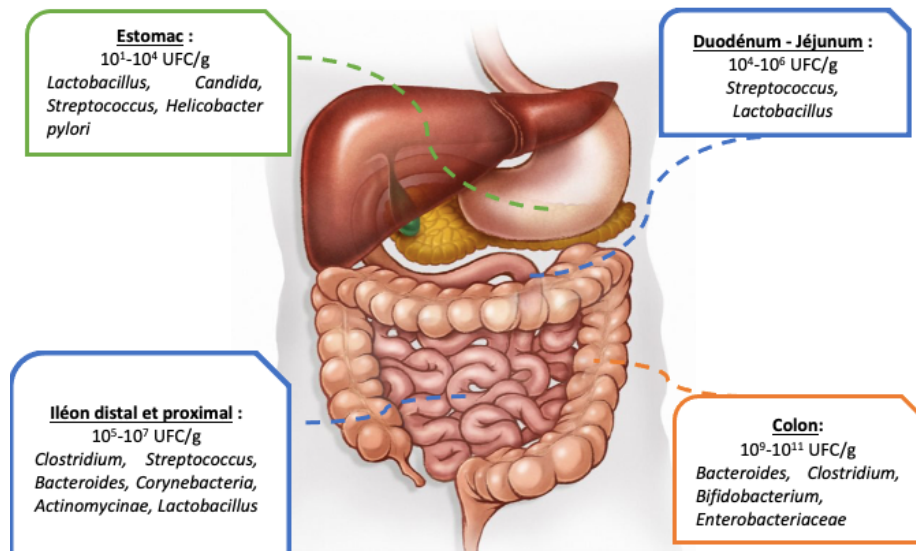


Figure 4 : Schéma représentant la répartition bactérienne en fonction de la localisation dans le tractus digestif (14).

2 UN SYSTÈME DYNAMIQUE AU COURS DE LA VIE

2.1 Une colonisation avant la naissance

Il est classiquement admis que le microbiote intestinal s'établit à la naissance. Cependant, il pourrait exister une colonisation bactérienne *in utero*. Une étude menée exclusivement sur les enfants nés par césarienne a démontré en effet la présence d'un microbiote spécifique dans le placenta et le fluide amniotique. Ceci a permis d'exclure toute possibilité de transfert bactérien pendant l'accouchement par rupture des membranes lors d'un accouchement par voie basse. Cette étude a mis en évidence une similarité de l'environnement bactérien d'une part du méconium (les premières selles du nourrisson), et d'autre part du fluide amniotique et du placenta. Ainsi, la colonisation intestinale du fœtus débiterait *in utero* par les micro-organismes présents dans le liquide amniotique et le placenta. Les principaux genres bactériens en cause sont *Enterobacter*, *Escherichia/Shigella* (phylum *Proteobacteria*), *Lactobacillus* (phylum *Firmicutes*) et *Propionibacterium* (phylum *Actinobacteria*) (15).

2.2 Évolution à partir de la naissance

À l'accouchement, le nourrisson va être colonisé par : (16)

- les flores maternelles (fécale, vaginale, buccale, cutanée, etc)
- l'environnement (air, personnel hospitalier, entourage, etc)

La flore intestinale du nourrisson va continuellement se diversifier, jusqu'à acquérir une flore similaire à celle d'un adulte au moment du sevrage alimentaire (alimentation davantage solide et variée) (figure 5). Cette colonisation, progressive et organisée, reste néanmoins sous la dépendance de facteurs endogènes et exogènes.

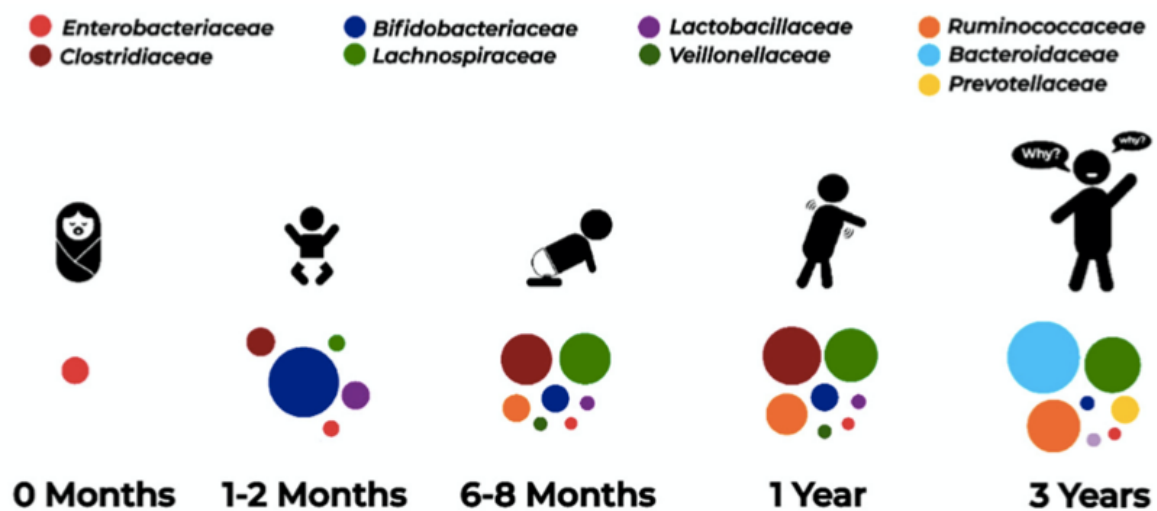


Figure 5 : Évolution de la colonisation du microbiote intestinal de la naissance à l'âge de 3 ans (16).

Les cercles de tailles différentes représentent l'abondance bactérienne, quant à chaque couleur une famille microbienne.

- A la naissance, le microbiote intestinal est d'abord colonisé principalement par des bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* (phylum *Proteobacteria*) mais aussi par des bactéries des genres *Staphylococcus* et *Enterococcus* (phylum *Firmicutes*).
- Les premiers mois de vie laisseront ensuite place majoritairement aux bactéries de la famille des *Bifidobacteriaceae* (phylum *Actinobacteria*). Leur présence est due à l'alimentation riche en produits laitiers par le nourrisson.

- Puis avec la mise en place d'une alimentation solide apparaissent les bactéries des familles *Clostridiaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Veillonellaceae* (phylum *Firmicutes*).
- À l'âge de 2-3 ans, la flore adulte commence à se constituer avec la prédominance de bactéries des familles *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* et *Ruminococcaceae* (phylum *Firmicutes* et *Bacteroidetes*).

2.2.1 Influence endogène sur l'implantation bactérienne

Il existe des interactions bactérie-hôte et bactérie-bactérie qui limitent la colonisation de nombreuses espèces bactériennes dans le tube digestif. Chez le nouveau-né, le potentiel d'oxydo-réduction colique est élevé, ce qui limite la colonisation par les bactéries anaérobies strictes. Ce sont d'abord les bactéries aérobie-anaérobie facultatives qui s'implantent en premier (par exemple les entérobactéries, les bactéries des genres *Staphylococcus* et *Enterococcus*). Ces bactéries peuvent consommer du dioxygène en milieu oxygéné. Une fois que ces micro-organismes ont consommé tout l'oxygène, le potentiel d'oxydo-réduction diminue dans la lumière colique permettant progressivement l'implantation dès les premières semaines de vie de bactéries anaérobies strictes appartenant notamment aux genres *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* (17).

2.2.2 Influence exogène sur l'implantation bactérienne

- **Le mode d'accouchement**

Le mode d'accouchement est reconnu comme l'élément déterminant principal concernant la future flore intestinale du nouveau-né. D'un côté, les enfants naissant par voie naturelle entrent directement en contact avec le microbiote vaginal et fécal de la mère : il y a une colonisation rapide par les bactéries des genres *Lactobacillus* (correspondant majoritairement à la flore de Doderlein) et *Prevotella*. D'un autre côté, les enfants naissant par césarienne sont d'abord exposés à l'environnement : la flore commensale cutanée ou le personnel hospitalier (*Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium spp.*). La flore anaérobie stricte s'implante beaucoup plus tardivement (genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*) laissant place à la colonisation par le genre *Clostridium* puisque ceux-ci sont capables de sporuler et sont présents dans l'environnement. Un accouchement par voie basse a un effet protecteur, tandis qu'une césarienne a un impact négatif sur le système immunitaire avec des risques allergiques, asthmes et autres troubles métaboliques (2).

- L'âge gestationnel

On estime à 41 semaines d'aménorrhées le terme d'une grossesse. Les nourrissons nés avant la 37^e semaine sont considérés comme prématurés. Ces derniers n'ont pas eu le temps de terminer leur développement et peuvent présenter de nombreuses complications entraînant de longs séjours à l'hôpital. Ils subissent des soins intensifs et spécifiques, parfois une antibiothérapie à large spectre. Le microbiote fécal d'enfants nés à terme et nés prématurément ont été analysés, montrant des différences majeures. Par exemple, les résultats indiquent une implantation retardée de bactéries du genre *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* (bactéries anaérobies) et, à l'inverse, une colonisation accrue par des bactéries opportunistes des genres *Staphylococcus*, *Enterococcus* ou *Clostridium* (2).

- Mode d'alimentation du nourrisson

La comparaison entre la flore intestinale du nourrisson allaité et nourri au lait artificiel montre des différences significatives. En effet, le microbiote du nourrisson allaité semble moins diversifié avec l'implantation d'une flore dominante du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Au contraire, ceux nourris au lait artificiel présentent une colonisation bactérienne plus diversifiée dominée par des bactéries des genres *Bacteroides*, *Clostridium* et des entérobactéries (2).

Cette différence de colonisation s'expliquerait par plusieurs facteurs : (12)

- Le lait maternel ne possède pas de pouvoir tampon, ainsi le pH colique reste faible et favorise l'implantation de certaines bactéries. La concentration en protéines est également plus faible.
- La composition glucidique, micronutritive et microbienne est différente entre les deux types d'alimentation. De plus, la composition du lait maternel est propre à chaque mère.
- Certains agents présents dans le lait maternel limitent la croissance d'autres espèces bactériennes (lysozyme, immunoglobulines A, facteurs liés au fer, etc).

- L'alimentation maternelle

La qualité de l'alimentation maternelle est également à prendre en compte comme le montrent les études analysant l'impact de l'indice de masse corporel (IMC) sur la microflore de l'enfant. La composition microbienne fécale chez l'enfant est notamment influencée par l'IMC maternel ainsi que par le poids acquis par la maman lors de sa grossesse. Ainsi, on observe un microbiote enrichi en *Bacteroides* et *Staphylococcus* chez les enfants dont les

mamans sont en surpoids, tandis qu'un microbiote riche en *Bifidobacterium* est observé chez les enfants de mamans ayant un IMC normal (2).

- **L'environnement (mode de vie, localisation géographique)**

Le facteur environnemental joue également un rôle dans l'implantation bactérienne. On distingue majoritairement deux critères : le critère familial et le critère géographique.

Le critère familial :

Des études ont montré que des bébés côtoyant de nombreux individus (famille nombreuse, crèche...) ou vivant au contact d'animaux (de compagnie ou d'élevage) ont un microbiote plus riche et présentent moins de risque de développer des maladies comme l'asthme, eczéma ou autres allergies. Par exemple, les enfants âgés d'un an ayant participé à la *KOALA birth study* (étude menée au Pays-Bas dans le but d'étudier les facteurs pouvant influencer l'expression de l'atopie chez 957 enfants, en s'appuyant entre autres sur la composition de la flore digestive) avec une fratrie avaient davantage de bactéries du genre *Bifidobacterium* que ceux qui n'en ont pas (2).

Le facteur géographique :

Le facteur géographique inclut les habitudes alimentaires. Celles-ci varient en fonction de la localisation géographique et ont un impact sur les caractéristiques du microbiote. En effet, si nous comparons les microbiotes de populations urbaines vivant dans l'hémisphère Nord et de populations rurales vivant dans l'hémisphère Sud, nous observons que ces dernières ont un microbiote plus riche par rapport aux autres. Ceci s'explique par le fait que ces différentes régions du globe présentent des pratiques culturelles et alimentaires spécifiques (9).

La figure 6 ci-dessous nous montre l'impact des habitudes de vie sur le microbiote. Les populations vivant à l'écart du monde moderne ont une alimentation plus riche en fibres alimentaires ce qui permet l'enrichissement du microbiote par des bactéries fibrolytiques comme les *Prevotella*, *Treponema* et d'autres genres bactériens nouveaux contrairement à d'autres populations qui en sont dépourvues. Les populations urbaines ont une tendance à la sédentarité, à l'usage de drogues ou d'alcool, ce qui oriente l'implantation de bactéries vers les genres *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* ou encore *Faecalibacterium*.

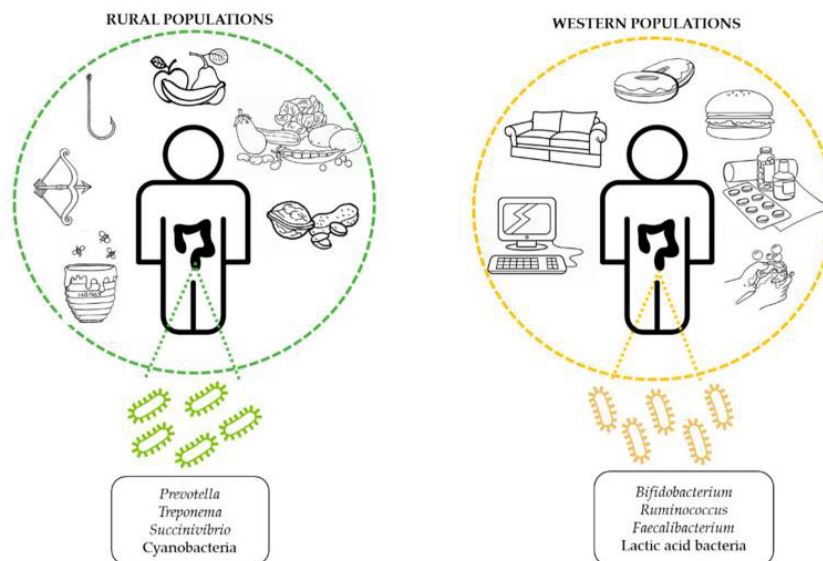


Figure 6 : Comparaison des habitudes de consommation de deux populations et leur impact sur le microbiote (9).

- Le sevrage

Le moment de la diversification est une étape importante dans le développement de la flore microbienne puisque l'enfant ingère plus de substrats et de glucides non digestibles par l'organisme. De ce fait, une grande quantité de bactéries nouvelles peuvent proliférer. Par exemple, l'arrêt progressif du lait entraîne une diminution des bactéries de la famille des *Bifidobacteriaceae* (phylum *Actinobacteria*) tandis qu'un apport en protéines et en fibres plus élevé est associé à l'augmentation des bactéries de la famille des *Lachnospiraceae* (phylum des *Firmicutes*) et des *Prevotellaceae* (phylum des *Bacteroidetes*) respectivement (16). Ainsi, *Bacteroidetes* et *Firmicutes* deviennent les phyla dominants au sein de la flore adulte.

- La prise d'antibiotiques

Habituellement utilisés pour le traitement ou la prévention d'une infection pathogène, les antibiotiques participent à l'épuisement de cette richesse bactérienne, particulièrement si l'enfant y est exposé très tôt ou de façon chronique ou répétitive. De plus, il a été montré que la prise d'antibiotiques chez les jeunes enfants impactait négativement leur résistance aux infections, leur fonctions immunitaires ainsi que leur digestion. Cela a des conséquences sur leur état de santé au long terme (18).

3 RÔLES NON IMMUNITAIRES DU MICROBIOTE : FONCTION MÉTABOLIQUE

Le microbiote intestinal, considéré comme un organe à part entière, possède une activité métabolique importante pour la santé humaine. Les bactéries ont la capacité de transformer les composés alimentaires en métabolites qui sont absorbés par l'organisme. La plupart de ces métabolites ont une action bénéfique pour l'hôte (les AGCC), mais une faible portion peut s'avérer délétère. L'homéostasie intestinale est régie par cette relation étroite entre l'hôte, son microbiote et l'aliment. Par conséquent, le moindre déséquilibre perturbe le fonctionnement de cet écosystème et est à l'origine de pathologies (5).

3.1 Métabolisme glucidique

Un individu apporte *via* son alimentation des glucides - ou fibres - (polyosides rencontrés dans les céréales, fruits ou légumes) qui ne peuvent pas être digérés dans la partie supérieure du tube digestif. La quantité totale de glucides fermentescibles qui arrive au côlon va de 10g à 40g par jour selon l'alimentation (5,19). Ils constituent donc un substrat pour les bactéries et aboutiront à la formation (figure 7) :

- d'AGCC (acétate, propionate et butyrate) par un processus de fermentation. Ils sont rapidement absorbés.
- de gaz (principalement hydrogène, dioxyde de carbone et méthane).

La dégradation des glucides est principalement de type anaérobie. L'intérêt de cette fermentation est de produire de l'énergie nécessaire aux bactéries pour leur croissance et leurs fonctions cellulaires. L'hôte en tire également des bénéfices en utilisant les métabolites formés dont les AGCC ayant de nombreux rôles dans l'homéostasie et l'immunité de l'hôte.

3.1.1 Dégradation des polyosides

La première étape de la dégradation correspond à une hydrolyse des polyosides par la flore fibrolytique, permettant de former des fragments osidiques. Les espèces majoritaires constituant cette flore appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Roseburia* et *Ruminococcus*, capables de synthétiser de nombreuses hydrolases (polysaccharidases, glycosidases...). Ces enzymes ne sont pas produites par l'hôte, et permettent aux bactéries d'utiliser ces fragments osidiques comme source de carbone et d'énergie (5,19).

3.1.2 Fermentation des glucides

La seconde étape correspond à la fermentation des fragments osidiques par la flore glycolytique. La majorité des espèces utilisent la glycolyse pour former du pyruvate (métabolite central de la fermentation) ensuite transformé en AGCC et en gaz (les principales espèces productrices sont citées dans le tableau I ci-dessous). Certaines espèces peuvent également former des métabolites intermédiaires rapidement métabolisés et contribuent au maintien de la diversité microbienne dans le côlon : le succinate ou le lactate (19).

Tableau I : Production d'AGCC en fonction des genres bactériens (5).

<u>Acide gras à chaîne courte</u>	<u>Genres principaux</u>
Acétate	<i>Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium, Ruminococcus, Eubacterium</i>
Butyrate	<i>Faecalibacterium, Roseburia, Eubacterium, Coprococcus</i>
Propionate	<i>Bacteroides, Prevotella, Propionibacterium</i>

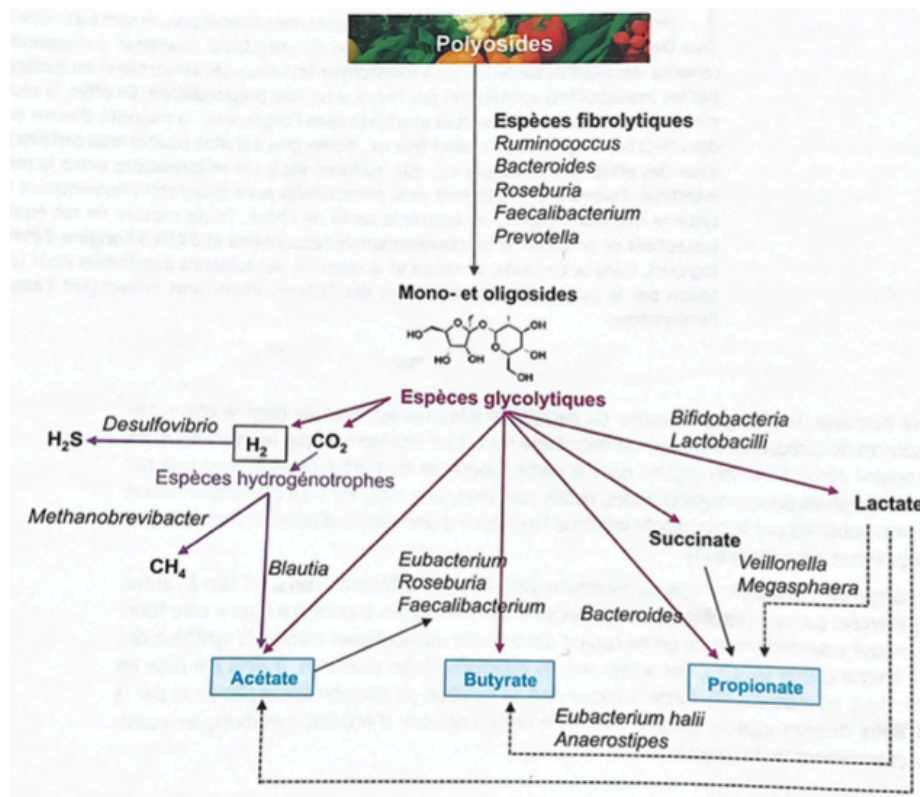


Figure 7 : Chaîne trophique du métabolisme glucidique (5).

3.2 Métabolisme des gaz

Les gaz formés sont pris en charge par la flore hydrogénotrophe. Le dihydrogène est l'un des gaz produit en grande quantité. Les gaz sont soit excrétés par voie pulmonaire et anale, soit réutilisés *in situ* par la flore hydrogénotrophe : flore méthanogène, acétogénèse réductrice, sulfato-réductrice (3,5):

- Chez les sujets méthano-excréteurs, le métabolisme de l'hydrogène est représenté par la méthanogénèse. Seule une fraction de la population humaine excrète du méthane (CH₄) chez qui l'on retrouve l'espèce *Methanobrevibacter smithii* (20).
- L'acétogénèse réductrice correspond à la formation d'acétate à partir de CO₂ et de H₂, et les genres majoritaires sont *Clostridium*, *Streptococcus*, *Blautia* (5,20).
- La sulfato-réduction correspond à la réduction des sulfates en sulfures d'hydrogène. On retrouve le genre prédominant *Desulfovibrio* (5).

3.3 Métabolisme des lipides

La portion de lipides qui arrive au côlon est faible (environ 5 à 8 g par jour en fonction de l'alimentation) puisqu'une grande majorité est absorbée dans l'intestin grêle. Le microbiote intestinal est capable de métaboliser le cholestérol, les acides biliaires et les hormones stéroïdiennes : (20,21)

- le métabolisme du cholestérol par le microbiote conduit à la formation de coprostanol et coprostanone. Ils sont retrouvés dans les selles. Chez l'Homme, cette bioconversion permettrait d'éliminer une partie du cholestérol ce qui limiterait le risque d'accident cardiovasculaire. En fonction de la flore digestive, les individus seraient plus ou moins aptes à éliminer le cholestérol par cette voie.
- les acides biliaires jouent un rôle important dans l'absorption des lipides. Quarante pourcents des acides biliaires primaires subissent un cycle entéro-hépatique. La portion restante est métabolisée par les bactéries et forme les acides biliaires secondaires.
- les hormones stéroïdiennes ayant subies une réaction de conjugaison après un passage entéro-hépatique, se retrouvent excrétées dans la bile. Elles sont ensuite métabolisées par le microbiote intestinal, par déconjugaison.

3.4 Métabolisme des protéines

Les sources protéiques sont principalement des protéines alimentaires non dégradées dans les compartiments supérieurs, ainsi que des protéines endogènes (enzymes, mucines, etc.). Environ 12 à 18g/j arrivent au côlon. La dégradation des protéines dans le côlon (la protéolyse), aboutit à la formation de peptides et d'acides aminés. Cette protéolyse est permise par les protéases bactériennes. La fermentation des acides aminés fait intervenir diverses réactions, dont la désamination et la décarboxylation (20) :

- la désamination aboutit à la formation d'ammoniaque (source majeure d'azote), de composés phénoliques, d'indoles, de sulfures ou des AGCC.
- la décarboxylation aboutit à d'autres composés (amines).

Tous ces métabolites (à l'exception des AGCC) sont toxiques pour l'hôte mais la plupart sont éliminés dans les urines.

3.5 Autres fonctions

3.5.1 Synthèse vitaminique

Les bactéries du tube digestif synthétisent des vitamines qui sont essentielles à l'hôte. C'est le cas de la vitamine K2 (ou ménaquinone), la vitamine B12 (ou cobalamine) et la vitamine B8 (ou biotine). La vitamine K a un rôle dans la coagulation sanguine et dans le métabolisme osseux. La vitamine B12 (ou cobalamine) est indispensable à la synthèse de l'ADN et aux processus de division cellulaire. Elle est aussi impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques comme l'érythropoïèse, la libération d'énergie à partir du cycle de Krebs et la protection cardiovasculaire (elle diminue l'accumulation de l'homocystéine, substance toxique, dans les vaisseaux sanguins). La vitamine B8 (ou biotine) contribue à la santé de la peau et des cheveux (synthèse de kératine), participe au bon fonctionnement du système nerveux central (synthèse de la gaine de myéline) (5,22).

3.5.2 Effets sur les xénobiotiques

La flore digestive agit également sur les xénobiotiques issus des plantes (glucosinolates, flavonoïdes, phyto-œstrogènes). Ce métabolisme peut à la fois avoir une action bénéfique telle qu'un effet protecteur contre le cancer, mais aussi néfaste puisque certains métabolites produits par la flore sont mutagènes (12).

4 L'ENVIRONNEMENT DU MICROBIOTE

4.1 Anatomie de la paroi digestive

Bien que l'intestin grêle soit l'organe le plus important du tube digestif (rôle majeur dans l'absorption des nutriments, le maintien des équilibres chimiques et le renouvellement cellulaire), c'est dans le côlon que se loge majoritairement notre microbiote. La muqueuse intestinale forme une véritable barrière épithéliale. Elle représente une première ligne de défense contre les agents infectieux grâce à son histologie structurée et hiérarchisée. La paroi de l'intestin grêle comporte 4 couches (figure 8) (23):

- la **couche séreuse** formant une enveloppe protectrice (le péritoine),
- la **couche musculaire** composée de la couche musculaire circulaire et longitudinale permettant les contractions de l'intestin qui font progresser la nourriture,
- la **sous-muqueuse** parcourue de vaisseaux sanguins et de nerfs,
- la **muqueuse** représentant la couche interne.

La muqueuse comporte trois couches tissulaires. La membrane muqueuse et la *lamina propria* sont les deux couches que nous allons décrire de manière plus détaillée car elles représentent les interfaces les plus étudiées sur les interactions hôte-microbiote. Enfin, la dernière couche est la *muscularis mucosae*.

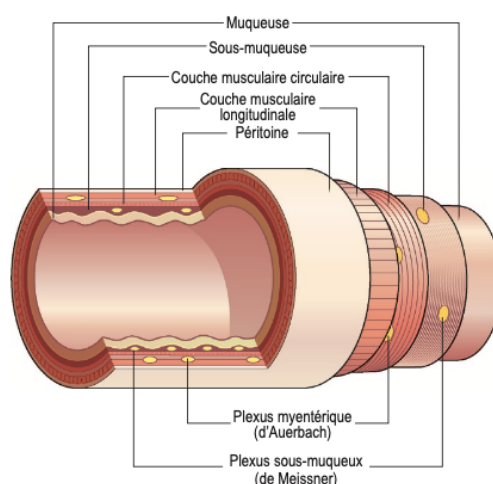


Figure 8 : Structure de la paroi digestive. (23)

4.1.1 La membrane muqueuse

Les plis circulaires de la muqueuse comportent des millions de prolongements appelés villosités intestinales. Leurs parois sont faites de cellules épithéliales cylindriques nommées entérocytes. Chaque entérocyte possède des microvillosités, ce qui confère une plus grande surface capable d'assimiler la nourriture. On retrouve également des cellules caliciformes qui sécrètent du mucus. Les cryptes intestinales sont situées entre les villosités et contiennent les cellules de Paneth (figure 9). Ce sont des cellules sécrétrices qui synthétisent des peptides antimicrobiens (PAM). De plus, les cellules épithéliales sont étroitement liées entre elles par des jonctions serrées, ce qui renforce la structure de la membrane muqueuse et assure son imperméabilité (24).

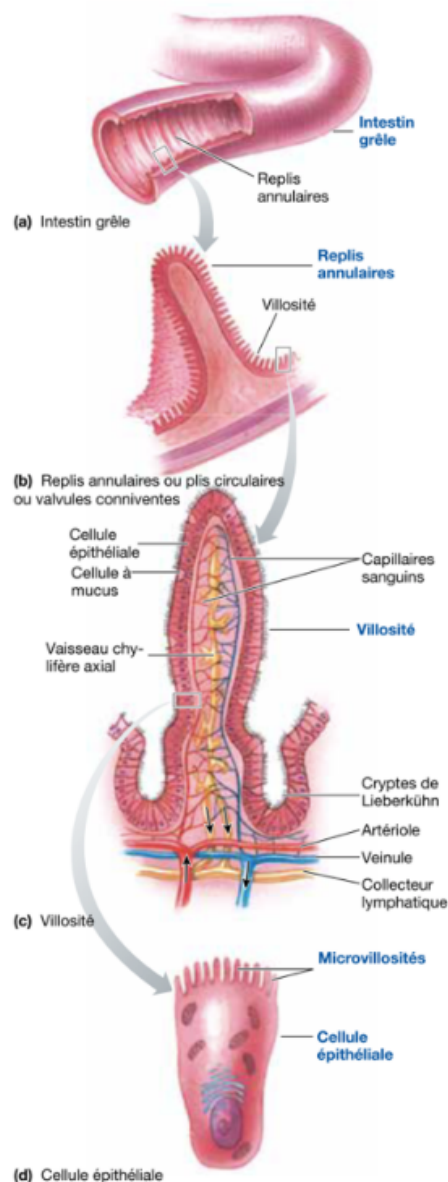


Figure 9 : Structure de la paroi intestinale, détails des villosités et des entérocytes. (24)

4.1.2 La *Lamina propria*

La *lamina propria* est un tissu conjonctif lâche situé sous l'épithélium et assure un rôle de soutien de l'épithélium. Elle est irriguée par un réseau d'artères et de veines nourrissant la couche épithéliale, ainsi que par des vaisseaux lymphatiques (figure 9) ayant une fonction de protection contre les agents pathogènes (23). De plus, elle constitue un élément clé dans la défense contre les bactéries intestinales, puisqu'elle est riche en cellules immunes d'origine hématopoïétique : on retrouve des cellules phagocytaires, des cellules dendritiques, des cellules lymphoïdes innées, des lymphocytes T et B (25).

4.1.3 Le mucus

Une couche dense de mucus réside à l'interface entre les micro-organismes résidents et l'épithélium intestinal. Celui-ci est composé d'une protéine hyperglycosylée appelée mucine MUC2. Cette protéine est synthétisée par les cellules caliciformes puis est libérée à la surface des muqueuses pour former un gel de mucus. Contrairement au mucus de l'intestin grêle ne contenant qu'une unique couche, le mucus dans le colon est composé d'une couche interne et d'une couche externe (figure 10) (26) :

- la couche interne, dense et stratifiée, apparaît dépourvue de bactéries
- la couche externe contient une plus large population de bactéries, puisqu'elle est une source de carbone.

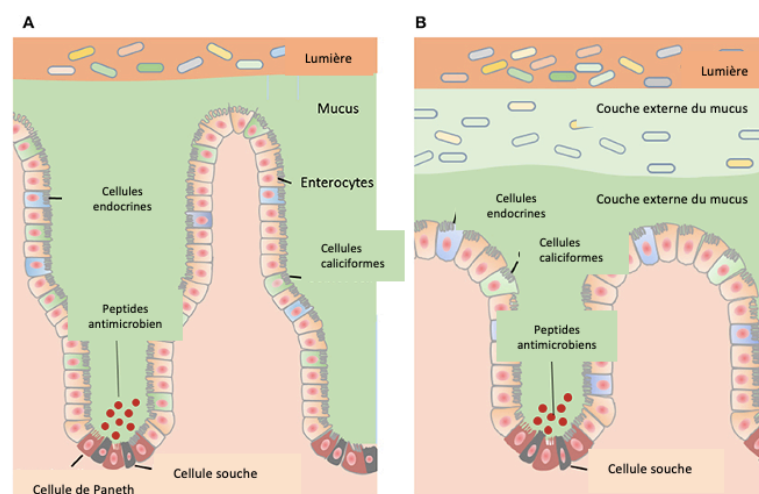


Figure 10 : Structure du mucus en fonction de la localisation dans le tube digestif. (A) Représentation de l'intestin grêle dont le mucus ne forme qu'une seule couche. (B) Représentation du colon, dont le mucus est constitué de deux couches. (27)

Ses rôles sont de former un revêtement protecteur mais aussi de lubrifier le contenu luminal. Enfin, il permet également de limiter l'immunogénicité en interagissant avec les cellules dendritiques qui vont stimuler les lymphocytes T régulateurs (LTregs) ayant un rôle dans le maintien de la tolérance immunitaire (28).

4.2 Actions bénéfiques du microbiote sur la paroi digestive

4.2.1 Effet barrière du microbiote intestinal

4.2.1.1 Barrière écologique

Notre microbiote participe à l'effet barrière par compétition avec les bactéries pathogènes. Les bactéries qui composent notre microbiote intestinal dominant sont adaptées à leur environnement. Ainsi, il est difficile pour une bactérie exogène et potentiellement pathogène de pouvoir résider dans l'intestin. Cela serait possible sous plusieurs conditions (5) :

- elle devrait pour cela présenter un avantage qui lui permette d'occuper une niche écologique de manière plus efficace que les bactéries commensales
- une antibiothérapie pourrait libérer des niches écologiques et favoriser l'implantation d'une bactérie exogène.

4.2.1.2 Autres mécanismes de l'effet barrière

Les micro-organismes participent au renforcement de la barrière épithéliale grâce aux signaux bactériens et notamment les métabolites indoles. Ces signaux, reconnus par les cellules épithéliales intestinales, permettent de renforcer la fonction barrière des cellules en activant certains gènes impliqués dans cette structure. Ainsi, ils permettent de stimuler les jonctions serrées, les protéines du cytosquelette, la production de mucine et les jonctions serrées (28,29). Pour illustrer cette fonction, l'expression des gènes de claudines (protéines formant les jonctions serrées) est diminuée chez les souris axéniques, dépourvues de micro-organismes.

De plus, les bactéries sont capables de produire des bactériocines, toxines dirigées contre des bactéries pathogènes. Par exemple la ruminococcine A (produite par une souche de *Ruminococcus gnavus*) est active sur certains *Clostridia* (30).

4.2.2 Maturation intestinale

La caractéristique principale de l'épithélium intestinal est son renouvellement, l'un des plus élevés de l'organisme. Il se fait tous les 4 à 5 jours. La zone de prolifération est localisée dans la partie basale des cryptes. En effet, elle contient des cellules souches qui vont se diviser puis migrer vers l'épithélium de surface. Puis, elles cessent de se diviser et sont exfoliées dans la lumière intestinale. Nous allons voir comment la flore intestinale participe à ce processus.

La flore microbienne intestinale possède des effets trophiques sur l'épithélium intestinal. Chez la souris axénique, on constate une hypoplasie de la muqueuse. Le nombre de cellules dans les cryptes est diminué de 20%, la vitesse de production de cellules est ralentie, la durée du cycle cellulaire plus long. Le renouvellement de l'épithélium est ralenti. De plus, l'administration d'AGCC, notamment de butyrate chez l'animal axénique a montré une stimulation de la prolifération des cellules des cryptes. Ceci suggère le rôle essentiel des AGCC issus de la fermentation par les bactéries dans le renouvellement de l'épithélium intestinal (3,31). Sans butyrate, nos cellules épithéliales seraient en carence énergétique.

C'est un exemple parfait de la symbiose entre l'humain et les bactéries : nous fournissons les fibres à nos bactéries qui en échange, les transforment en source de carbone pour nos cellules.

CHAPITRE 2 : LA DERMATITE ATOPIQUE

1 GÉNÉRALITÉS

1.1 Définition

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique récurrente associant une rupture de la barrière épidermique, une altération des réponses immunitaires ainsi qu'une désorganisation du microbiote cutané. La dermatite atopique est aussi appelée eczéma atopique, caractérisée par un prurit intense et une xérose (sécheresse cutanée intense). Elle évolue par poussées récidivantes se manifestant par des plaques rouges avec des vésicules, des suintements et des croûtes. Cette affection cutanée touche préférentiellement le nourrisson et 10 à 20% des enfants sont touchés dans le monde. Une augmentation de la prévalence est constatée ces trois dernières décennies dans les pays occidentaux. Bien qu'elle diminue progressivement avec l'âge, les adultes sont également touchés : ils représentent 2 à 8 % de la population mondiale (32).

1.2 Physiopathologie : une pathogénèse multifactorielle

Les facteurs de survenue sont généralement mal connus, mais on sait qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle, associant des facteurs génétiques et environnementaux.

L'atopie est une prédisposition personnelle ou familiale à l'allergie. L'atopie cutanée est la plus fréquente parmi les manifestations cliniques associées à l'atopie (allergies alimentaires, asthme, etc). Son développement implique la mutation de nombreux gènes codant pour les protéines de la barrière cutanée notamment le gène FLG codant la filaggrine. Un défaut de ce gène provoque une altération de l'épiderme et favorise la pénétration d'allergènes. De même, nous pouvons retrouver une augmentation de la production d'immunoglobulines E (IgE) envers les allergènes environnementaux liée à la surstimulation du profil immunitaire T_H2 (33).

Parmi les facteurs environnementaux, l'exposition aux acariens ou allergènes alimentaires et l'utilisation d'irritants chimiques externes (savons, parfums) jouent un rôle prépondérant. De plus, l'hypothèse de la théorie hygiéniste stipule que l'ensemble des changements liés au mode de vie a un impact sur le système immunitaire. En effet, elle oppose les personnes vivant en milieu rural qui sont exposées à beaucoup plus d'antigènes, contrairement à celles qui ont une hygiène excessive dans les régions industrialisées. Cela provoquerait l'augmentation de la dermatite atopique notamment en milieu urbain ; influencerait négativement le système immunitaire qui est moins sensibilisé par les

bactéries bénéfiques. Ceci serait particulièrement en lien avec l'appauvrissement de la flore bactérienne intestinale (33).

1.3 Scores d'évaluation de la dermatite atopique

Les d'outils permettant de déterminer le degré de sévérité de la dermatite atopique sont listés ci-contre (34) :

- **SCORAD** (*Severity scoring of atopic dermatitis*)
- **EASI** (*Eczema Area and Severity Index*)
- **IGA** (*Investigators' Global Assessment*)
- **SASSAD** (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*)

Nous n'allons évoquer uniquement le SCORAD développé en 1993 puisqu'il est le plus utilisé. L'index SCORAD est calculé selon trois critères (voir figure 11) (35) :

- L'étendue de l'affection cutanée en utilisant la règle de neuf. La règle de neuf permet de donner le pourcentage qu'occupe la zone infectée par rapport au reste du corps. Il est noté sur 100. Le résultat obtenu compte pour 60% du score final.
 - La tête et le cou : 9%
 - Les membres supérieurs : 9% chacun
 - Membres inférieurs : 18% chacun
 - Le buste : 18%
 - Le dos : 18%
 - Les parties génitales et les mains : 1%
- L'évaluation de six caractéristiques cliniques : la présence d'un érythème, d'œdème/papule, de suintements ou de croûtes, d'excoriation et de lichénifications, de sécheresse cutanée. Chaque item est noté de 0 à 3, le total donne une note sur 18. Le résultat obtenu compte pour 20% du score final.
- Les symptômes subjectifs de prurit, le manque de sommeil ainsi que la condition générale de la peau sont évalués grâce à une échelle analogique visuelle de 1 à 10. Le total des trois donne une note sur 30. Le résultat obtenu compte pour 20% du score final.

L'item correspondant à la condition générale de la peau doit répondre aux questions « À quel point est-ce que la condition cutanée interfère avec la vie au quotidien ? » « N'est-ce qu'une petite gêne, ou, au contraire, est-ce invalidant ? »

Ces trois aspects peuvent être combinés, tout comme ils peuvent être utilisés séparément. Le score de gravité va de 0 à 103, dont le résultat peut être représenté dans le tableau II ci-contre :

Tableau II : Évaluation de la sévérité de la dermatite en fonction du SCORAD.

<u>Dermatite atopique</u>	Légère	Modérée	Sévère
SCORAD	<25	25-50	>50

Le calcul est effectué selon la table ci-après (figure 11). Nous obtenons les trois scores : A (correspondant à l'étendue), B (correspondant aux signes cliniques) et C (correspondant aux symptômes subjectifs), puis on applique la formule :

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

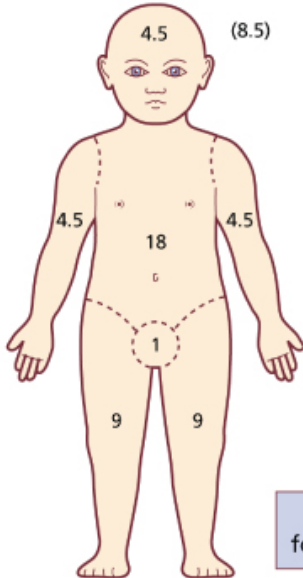
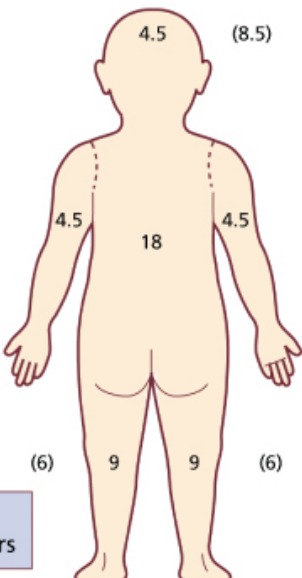
SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																		
PHYSICIAN																				
Last Name <input style="width: 150px;" type="text"/> First Name <input style="width: 150px;" type="text"/>		Topical steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 150px;" type="text"/>																		
Date of Birth <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> DD/MM/YY		Amount/month <input style="width: 150px;" type="text"/> (G)																		
Date of Visit <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/>		Number of flares/month <input style="width: 150px;" type="text"/>																		
																				
Figures in parenthesis for children under two years																				
A: EXTENT: Please indicate the area involved <input style="width: 150px;" type="text"/>																				
B: INTENSITY <input style="width: 100px;" type="text"/>		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input style="width: 100px;" type="text"/>																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">CRITERIA</th> <th style="width: 40%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedema/papulation</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Dryness*</td><td><input style="width: 40px;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	Erythema	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Oedema/papulation	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Oozing/crust	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 40px;" type="text"/>	Dryness*	<input style="width: 40px;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> INTENSITY ITEMS (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe </td> </tr> <tr> <td> *Dryness is evaluated on uninvolved areas </td> </tr> </tbody> </table>			MEANS OF CALCULATION	INTENSITY ITEMS (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe	*Dryness is evaluated on uninvolved areas
CRITERIA	INTENSITY																			
Erythema	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
Oedema/papulation	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
Oozing/crust	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
Excoriation	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
Lichenification	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
Dryness*	<input style="width: 40px;" type="text"/>																			
MEANS OF CALCULATION																				
INTENSITY ITEMS (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe																				
*Dryness is evaluated on uninvolved areas																				
SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$ <input style="width: 100px;" type="text"/>																				
Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)																				
PRURITUS (0 to 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>		SLEEP LOSS (0 to 10) <input style="width: 40px;" type="text"/>																		
TREATMENT: <input style="width: 750px;" type="text"/>																				
REMARKS: <input style="width: 750px;" type="text"/>																				

Figure 11 : Table d'évaluation de la gravité de la dermatite atopique (35).

2 MICROBIOTE CUTANÉ SAIN ET ATOPIQUE

La surface de la peau héberge un microbiote très riche, différent de celui de l'intestin, on compte près de 10^{10} bactéries au total. Il varie beaucoup selon l'humidité, le pH, la présence de sébum, la transpiration, etc. Les enfants abritent une plus grande diversité bactérienne que les adultes (36).

2.1 Microbiote cutané sain

2.1.1 Principaux phyla et genres

Les quatre principaux phylums décrits sont les *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ainsi que *Bacteroidetes* ; les 3 genres les plus communs sont les suivants : *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus* (37). On peut expliquer la répartition du microbiote cutané en fonction du micro-environnement (figure 12) :

- Les sites sébacés sont riches en bactéries du genre *Propionibacterium*.
- Les milieux humides tels que le nez ou les régions axillaires sont riches en bactéries des genres *Corynebacterium* et *Staphylococcus*.
- Les milieux secs comme les avants-bras ou les paumes de main sont colonisés par des bactéries des genres *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*.

On retrouve également un genre fongique, *Malassezia*, surtout localisé au niveau du tronc, des bras et du scalp (36).

2.1.2 Rôle du microbiote cutané

La flore commensale cutanée exerce un rôle protecteur contre les agents pathogènes et permet de maintenir un équilibre entre une réponse immunitaire protectrice et inflammatoire. En effet, plusieurs métabolites sont produits comme des peptides antimicrobiens, des AGCC ou des porphyrines qui combattent les agents pathogènes, protègent des menaces microbiennes et sont actifs contre le *Staphylococcus aureus*, respectivement (36).

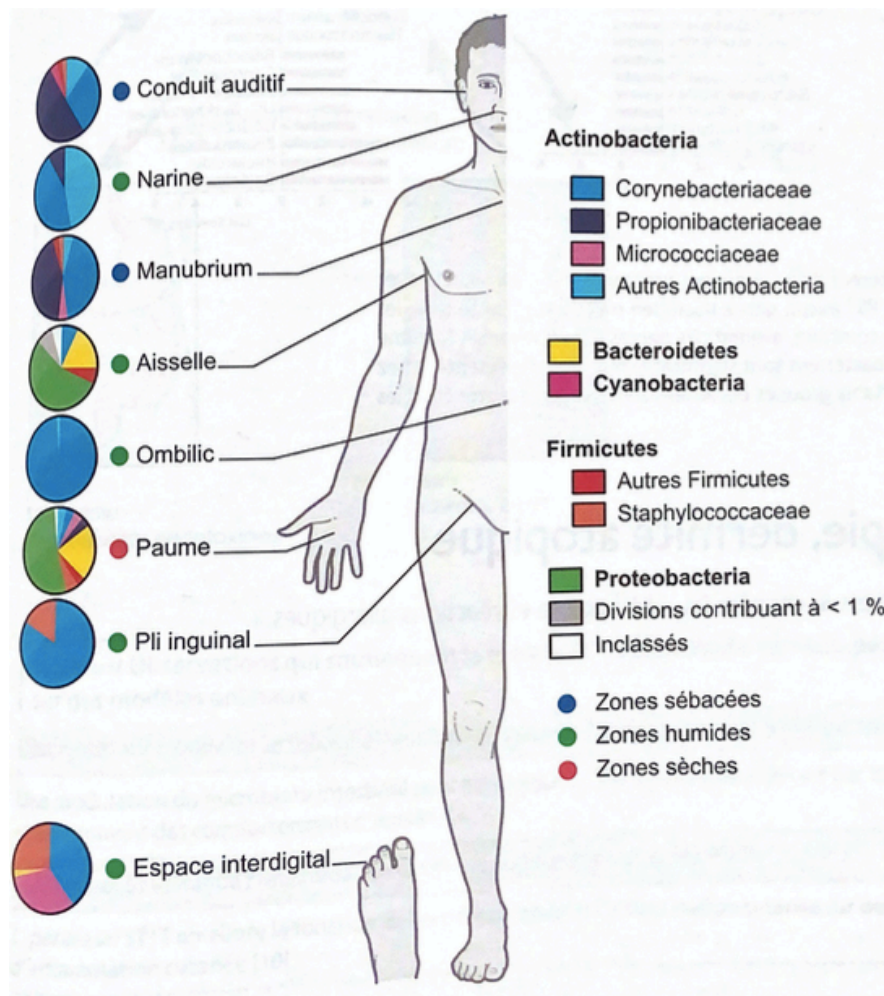


Figure 12 : Répartition du microbiote cutané en fonction de la localisation et de l'environnement sébacé, humide, sec (5).

2.2 Le microbiote cutané dans la dermatite atopique

2.2.1 Abondance de *Staphylococcus aureus*

2.2.1.1 Portage de la bactérie

Les individus atteints de dermatite atopique ont une proportion de *Staphylococcus aureus* élevée. Même s'il fait partie de la flore commensale, il est un important pathogène lorsqu'il commence à coloniser la peau. Selon une méta-analyse, il a été souligné le fait que le portage de *Staphylococcus aureus* sur une zone cutanée saine ou une zone atopique diffère chez un même individu : seulement 39% sont retrouvés sur les zones saines, contre 70% sur les zones atopiques (36).

2.2.1.2 Impact sur le système immunitaire

Staphylococcus aureus isolé peut s'agglutiner et coloniser la surface épidermique en formant des biofilms. Leur abondance entraîne la formation de toxines dirigées contre les polynucléaires neutrophiles et contre l'activité phagocytaire des macrophages. Les biofilms exercent également une action sur les kératinocytes. En effet, ils favorisent leur différenciation et leur apoptose, en libérant en parallèle la lymphopoïétine stromale thymique (*Thymic Stromal Lymphopoietin*, TSLP), cytokine impliquée dans l'initiation de l'allergie cutanée (36).

2.2.2 Appauvrissement de la flore cutanée

Alors que *Staphylococcus aureus* semble être la principale espèce qui se multiplie à la surface des lésions, d'autres espèces bactériennes s'appauvrissent. Celles-ci sont représentées dans le tableau III suivant. La peau lésée est associée particulièrement à une diminution des genres *Cutibacterium*, *Prevotella*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Granulicatella* (36).

Tableau III : Représentation des phyla et bactéries en fonction de la localisation (peau saine ou peau lésée) chez une personne atteinte de dermatite atopique (36).

<u>Phylum</u>	<u>Peau atopique, portions saines de la peau</u>	<u>Peau atopique, portions lésées de la peau</u>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Corynebacterium</i> <i>Cutibacterium</i> <i>Rothia</i> <i>Actinomyces</i>	↘ <i>Cutibacterium</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Prevotella</i>	↘ <i>Prevotella</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Acinetobacter</i>	↘ <i>Acinetobacter</i>
<i>Firmicutes</i>	<i>Streptococcus</i> <i>Granulicatella</i>	↘ <i>Streptococcus</i> ↘ <i>Granulicatella</i> ↗ <i>Staphylococcus aureus</i>

3 RUPTURE DE LA BARRIÈRE ÉPIDERMIQUE

3.1 Physiologie de la structure cutanée

La peau est à l'interface entre notre organisme et le milieu extérieur. Elle nous permet de nous protéger contre les agressions extérieures et est constituée de trois parties : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme constitue la partie superficielle de la peau. Le derme est composé de fibroblastes, de cellules sanguines, de fibres de collagène, d'élastine et de réticuline, le tout consolidé par la substance fondamentale (mucopolysaccharides dont l'acide hyaluronique). On retrouve également des vaisseaux sanguins. L'hypoderme correspond à la couche profonde de la peau et est constitué de cellules adipeuses à la fonction isolatrice (38).

Nous allons nous intéresser principalement à l'épiderme et son implication dans la dermatite atopique.

3.1.1 Épiderme

L'épiderme est un épithélium stratifié pavimenteux, constitué de plusieurs types de cellules : les kératinocytes (représentant 80% des cellules), les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel (représentant les derniers 20%) (Figure 13).

3.1.2 Rôle barrière de l'épiderme

Ce sont les kératinocytes qui assurent principalement le rôle de barrière cutanée. Ceci est permis par la capacité de migration des kératinocytes des couches profondes vers les parties superficielles : couche basale, couche spinieuse, couche granuleuse et couche cornée. Au fur et à mesure de leur traversée vers les couches supérieures, ils acquièrent des fonctions de prolifération et de différenciation, mais aussi des éléments structurels comme des filaments de kératine et des granulations basophiles. (38)

C'est la couche cornée qui assure un rôle protecteur, lieu où les kératinocytes prennent le nom de cornéocytes après l'expulsion de leur noyau. Ces cornéocytes sont liés entre eux par les cornéodesmosomes, formant les jonctions serrées. Un film hydro-lipidique vient consolider la structure : c'est un mélange de sueur, de sébum, d'eau. Un ciment extracellulaire lipidique constitué de céramides, acides gras, triglycérides, cholestérol stabilise les cellules.

Cette barrière cutanée intacte protège contre la perte transcutanée en eau, la pénétration de micro-organismes ou d'antigènes de l'environnement.

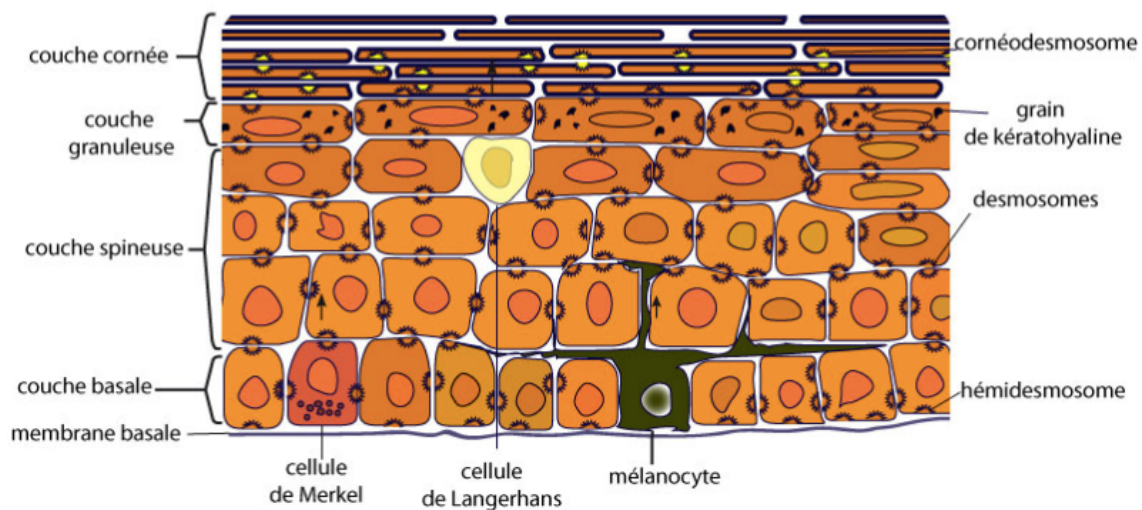


Figure 13 : Structure de la barrière épidermique, cellules et différentes couches. (39)

3.2 Mécanismes immunologiques de l'allergie

L'allergie se définit par une anomalie de différenciation des populations lymphocytaires T-helper CD4+. Il existe une différenciation préférentielle vers les lymphocytes T de type T_H2 , qui est elle-même la conséquence d'une anomalie de la présentation des antigènes par les cellules dendritiques présentes en plus grand nombre. Dans notre cas, les antigènes sont les allergènes pouvant franchir aisément l'épiderme. Les cellules dendritiques sont activées par les alarmines (TSLP ou des interleukines (IL) comme IL-1 β , IL-25 par exemple, représentant des signaux de danger provenant de tissus lésés) et par les allergènes. Elles initient les réponses T_H2 (figure 14) (40).

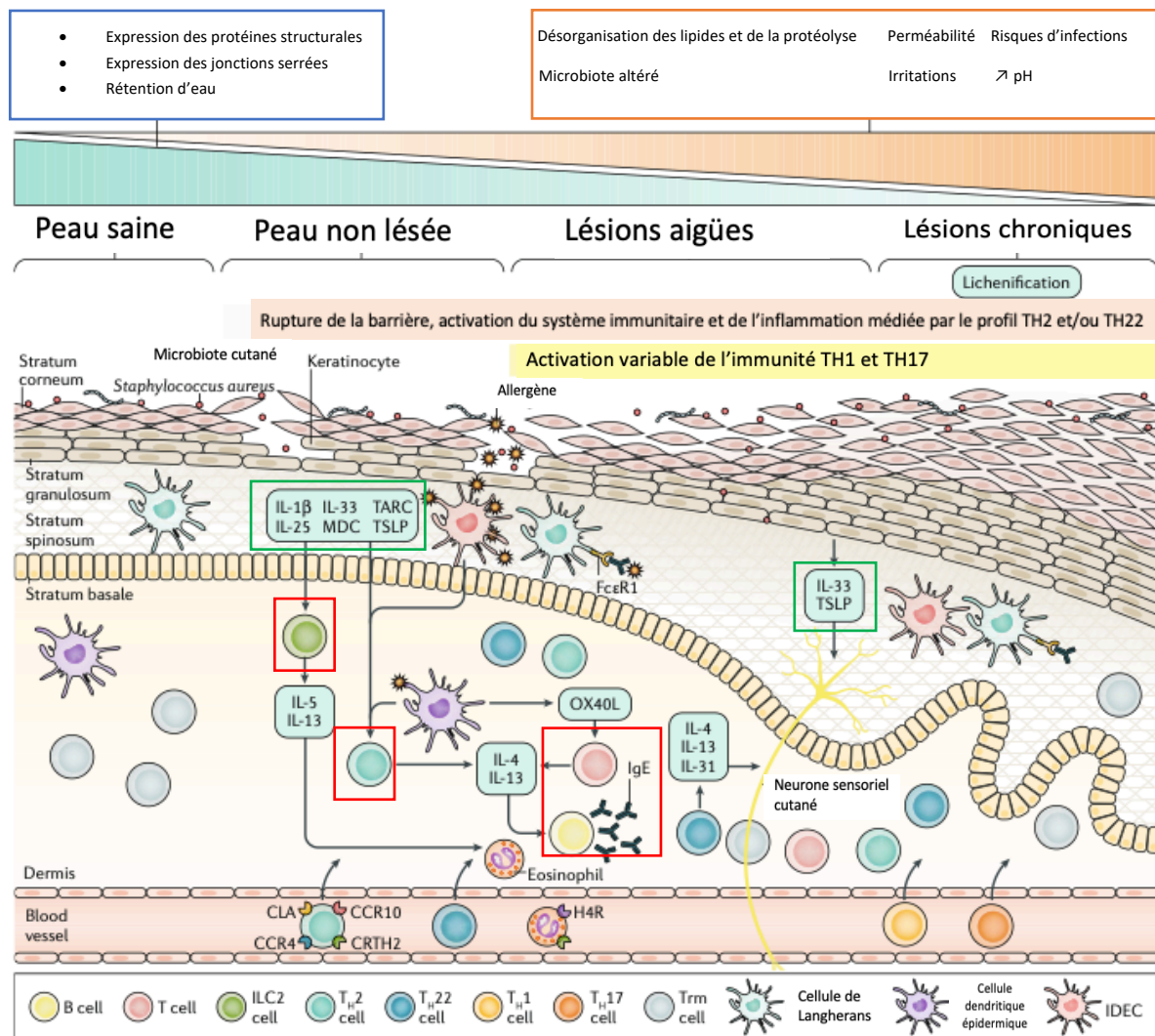


Figure 14 : Étapes immunitaires et évolution de la dermatite atopique (40).

De gauche à droite sont représentés les différents états cutanés en passant d'une peau saine à des lésions chroniques caractérisées par une lichénification. Les encadrés verts correspondent aux principales cytokines et chémokines (alarmines) impliquées dans la stimulation cellulaire, et les encadrés rouges sont les cellules immunitaires.

Une rupture de la barrière épidermique laisse entrer les allergènes, initiant l'inflammation. Les kératinocytes sont à l'origine de l'expression d'un certain nombre de médiateurs (IL-1β ou bien la TSLP par exemple). Ils activent à leur tour les cellules T_H2 et les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC-2). Les ILC-2 amplifient la réponse T_H2 et, par conséquent, stimulent la production d'immunoglobuline E (IgE). Nous retrouvons chez les sujets présentant des lésions cutanées chroniques davantage de cellules dendritiques épidermiques inflammatoires (*inflammatory dendritic epidermal cells*, IDEC) et de cellules de Langerhans. Les cytokines IL-33 et TSLP accentuent le prurit *via* la stimulation d'un réseau sensoriel neuronal. D'une manière générale, plus la peau est lésée et plus on retrouve l'expression de cytokines du profil immunitaire T_H2, ce qui entretient l'inflammation.

3.3 Conséquences cutanées

L'ensemble des anomalies dont peuvent être atteints les différents composants de l'épiderme sont regroupées dans le tableau IV ci-dessous. L'eczéma atopique se traduit par l'altération de la cohésion générale des cornéocytes, ainsi qu'une diminution des peptides anti-microbiens, un microbiote local désorganisé et une altération de la barrière cutanée. Tout ceci provoque *in fine* une hyperperméabilité cutanée provoquant la perte en eau et une entrée plus facile des allergènes environnementaux, pollution, etc (41).

Tableau IV : Anomalies touchant les éléments épidermiques et leur impact cutané (41).

<u>Élément épidermique touché</u>	<u>Dysfonction</u>	<u>Effet cutané</u>
Cornéocytes	Mutations géniques, perte de kératine	Augmentation de la pénétration d'allergènes et de micro-organismes Déshydratation cutanée Augmentation du pH cutané Augmentation des cytokines pro-inflammatoires
Jonctions serrées	Désorganisation des protéines constitutives	Perte d'eau transépidermique augmentée Augmentation de la pénétration d'allergènes et de micro-organismes
Peptides antimicrobiens	Diminution de défensines et cathélicidines	Augmentation des infections cutanées Dysbiose cutanée
Ciment extracellulaire lipidique	Désorganisation de la composition lipidique et diminution des céramides	Infection à <i>Staphylococcus</i> Peau sèche Perte d'eau transépidermique augmentée
Microbiote	Dysbiose cutanée	Inflammation et infection cutanée Perte des kératinocytes Exacerbation de la dermatite atopique

4 CLINIQUE

La dermatite atopique évolue par poussées récurrentes espacées par des phases de rémissions.

4.1 Les poussées atopiques

Les poussées se caractérisent par une rougeur localisée accompagnée d'un prurit. Les grattages à répétition provoquent des lésions variables en fonction de la gravité de la dermatite atopique. Ces lésions se définissent par des surélévations puis des vésicules pouvant être responsables d'une rugosité de la peau. Puis, les microvésicules remplies de liquide se percent, laissant place à une phase suintante. Enfin, la poussée se termine par des croûtes qui finissent par tomber mais laissant place à une xérose persistante. Durant la phase de rémission, la peau ne retrouve généralement pas un aspect normal. D'autres types de lésions peuvent apparaître tels qu'une lichénification (épaississement de la peau) ou des lésions de prurigo. Parfois, il peut y avoir des complications bactériennes ou virales. Par exemple les infections par *Staphylococcus aureus* se développent sur un terrain de croûtes jaunes et de lésions importantes. Le virus de l'herpès peut aussi aggraver un eczéma existant (42).

4.2 Distinction en fonction de l'âge de l'individu

Les localisations des lésions varient en fonction de l'âge de l'individu (figure 15) (43).

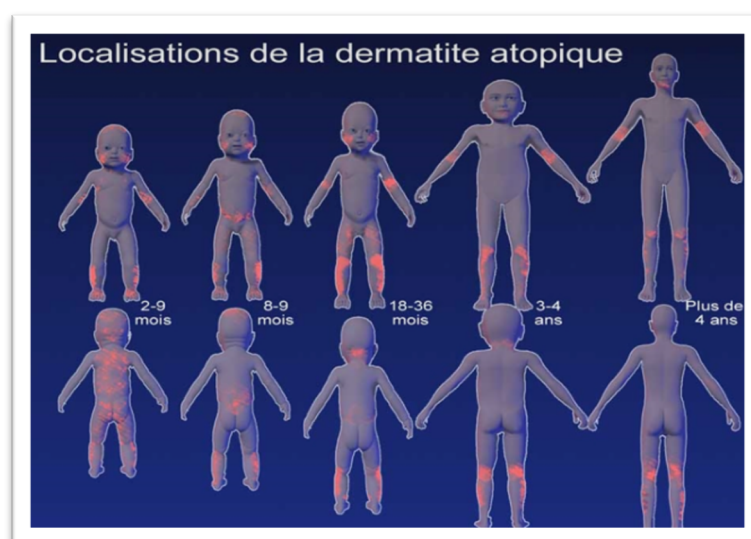


Figure 15 : Évolution des lésions en fonction de l'âge de l'individu (42).

4.2.1 Chez le nourrisson

C'est à partir de deux mois qu'apparaissent les manifestations atopiques. Chez le nourrisson ce sont essentiellement les zones rebondies du visage qui sont touchées : le front, les joues, le menton. On retrouve également les lésions au niveau du tronc, les cuisses ainsi que les plis des membres supérieurs et inférieurs. Les lésions sont caractérisées par des plaques rouges ou un érythème, un gonflement et des œdèmes, des vésicules et des croûtes, un assèchement de la peau ou une lichénification, des lésions de grattages ou une peau sèche (figure 16) (43).

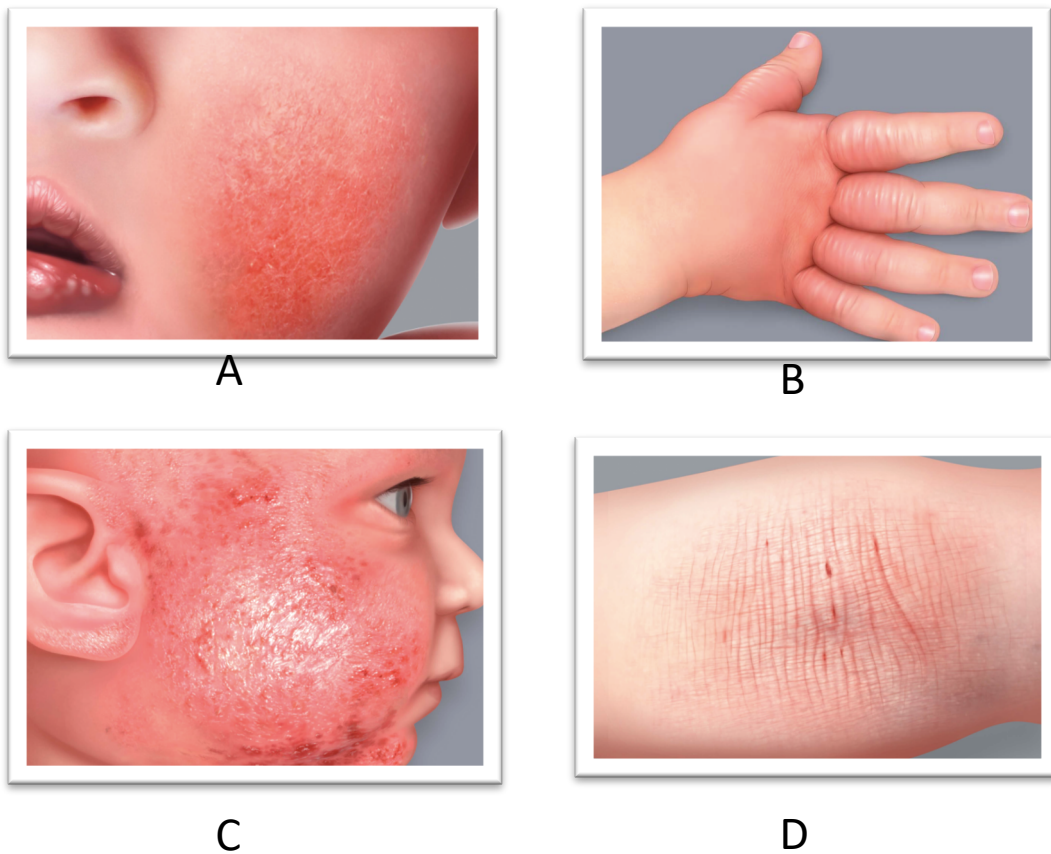


Figure 16 : Exemple de signes cliniques de la dermatite atopique chez l'enfant. (A) Plaque rouge, érythème. (B) Gonflement, œdème. (C) Vésicules et croûtes. (D) Assèchement de la peau, lichénification (43).

4.2.2 Chez l'enfant

Chez l'enfant plus grand (de 2 à 15 ans), les lésions sont localisées sur les plis : cou, coude, genoux, plis rétro et sous-auriculaire, ainsi que les mains, pieds et chevilles. Les mêmes symptômes que ceux cités ci-dessus sont décrits.

4.2.3 Chez l'adolescent et l'adulte

A l'adolescence, les lésions peuvent diminuer jusqu'à disparaître totalement dans la majorité des cas. Il est aussi possible que les poussées réapparaissent après des épisodes de stress. Parfois, la dermatite atopique persiste jusqu'à l'âge adulte. Elle peut également réapparaître après avoir été silencieuse de longues années. On remarque une atteinte préférentielle sur le cou et le visage, les plis des coudes et des genoux. On observe également des lésions sur les mains pouvant être majorées par l'activité professionnelle (figure 17). Le plus souvent, ces lésions sont hyperpigmentées et présentent une lichénification (43).



Figure 17 : Exemple de signes cliniques de la dermatite atopique. (A) Lésions du visage, du cou et du décolleté. (B) Lésions des mains (43).

CHAPITRE 3 : MICROBIOTE INTESTINAL ET DERMATITE ATOPIQUE

1 IMPLICATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

1.1 Organisation du système immunitaire intestinal

Une des caractéristiques du système immunitaire intestinal muqueux est sa tolérance vis-à-vis du microbiote. Ce système immunitaire muqueux est localisé dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (ou « GALT », *gut-associated lymphoid tissues*) au sein desquels se trouvent notamment les plaques de Peyer et les ganglions lymphatiques mésentériques (figure 18).

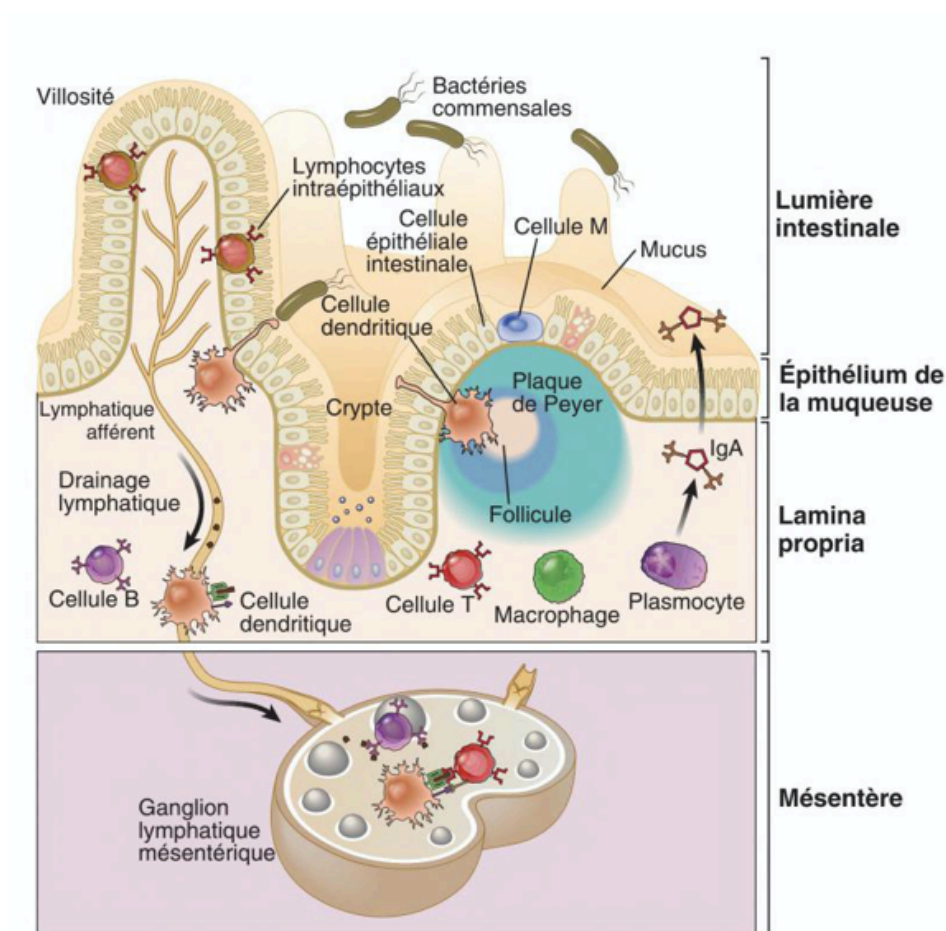


Figure 18 : Organisation du système immunitaire muqueux (44).

La *lamina propria* contient des cellules de l'immunité (lymphocytes, cellules dendritiques, macrophages) qui assurent les défenses immunitaires innées et adaptatives. On trouve dans ce réseau des lymphocytes intraépithéliaux, des lymphocytes T (LT), des lymphocytes B (LB), des plasmocytes, des macrophages et des cellules dendritiques. Les vaisseaux lymphoïdes

des villosités intestinales et des plaques de Peyer vont converger vers les ganglions lymphatiques mésentériques. Au niveau des plaques de Peyer, les cellules *Microfold* (ou cellules M) jouent un rôle important dans l'endocytose d'antigènes présents dans la lumière intestinale. Ces antigènes (agents pathogènes ou molécules alimentaires) sont captés par les cellules M et, par un mécanisme de transcytose, sont amenés vers les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques. Par ailleurs, d'autres cellules dendritiques présentes dans la matrice des plaques de Peyer peuvent étendre leurs dendrites à travers les cellules épithéliales pour capter elles-mêmes les antigènes présents dans le mucus (45).

1.1.1 Le système immunitaire inné

1.1.1.1 Les récepteurs de type Toll

Les *Toll-like receptor* (TLR) de membrane plasmique sont des récepteurs transmembranaires localisés à la surface des cellules épithéliales qui détectent des motifs microbiens, les PAMP's (*Pathogen Associated Molecular Pattern*) (46). Les signaux générés par les TLR activent la production de PAM par les cellules de Paneth : les défensines, cathélicidines et autres peptides de la famille des lectines de type C dont les *regenerating islet derived protein 3γ* (RegIIIγ). Tous sont retenus par le mucus.

Dans l'épithélium intestinal, il y a une compartimentalisation des TLR qui permet de distinguer les agents pathogènes de la flore commensale. En effet, ils sont localisés à deux endroits différents : les TLR exprimés au niveau apical et baso-latéral (47).

- Les TLR au niveau apical subissent une stimulation continue par les bactéries commensales, ce qui permet de moduler la tolérance. Ils n'induisent pas de réponses inflammatoires exacerbées mais apportent des effets protecteurs.
- Les TLR au niveau baso-latéral sont activés lorsque les agents pathogènes plus invasifs ont traversé la barrière épithéliale (ce que les bactéries commensales ne peuvent pas faire dans les conditions physiologiques).

1.1.1.2 Les récepteurs de type Nod

Les *NOD-like receptor* (NLR) sont une autre catégorie de récepteurs innés activés lors d'un épisode infectieux. Présents dans le cytosol des cellules, ils sont classés en trois

familles, mais les plus fréquemment retrouvés au sein de l'intestin sont exprimés par deux types cellulaires : (46)

- les cellules de Paneth qui expriment les NOD-2
- les cellules épithéliales qui expriment NOD-1 et NOD-2

Ils reconnaissent des peptides d'origine bactérienne et génèrent une cascade de signalisation qui va activer la voie NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*). Cette voie est impliquée dans l'expression de gènes codant les cytokines pro-inflammatoires ou des défensines permettant à l'hôte contrôler l'infection.

1.1.1.3 Les cellules lymphoïdes innées

Les cellules lymphoïdes innées sont une population de lymphocytes qui ne possède pas de récepteurs d'antigènes spécifiques. Elles jouent un rôle essentiel dans la formation des plaques de Peyer, le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale et dans les réponses précoces aux pathogènes. Elles sont regroupées en trois groupes en fonction des cytokines qu'elles sécrètent, correspondant aux sous-ensembles T_H1, T_H2, T_H17 : (44,48)

- les cellules lymphoïdes innées du groupe 1 qui synthétisent l'interféron- γ (IFN- γ),
- les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 qui synthétisent l'IL-5, l'IL-6 et l'IL-13,
- les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 qui synthétisent IL-17 et IL-22.

1.1.1.4 Les polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles aux propriétés antimicrobiennes représentent la première ligne de défense de l'organisme. Ils parviennent rapidement dans la *lamina propria* suite à l'activation de l'axe IL-23 – T_H17, ci-après expliqué. La production d'IL-17 suite à une infection permet le recrutement de cytokines chimioattractives (CXC – chemokines) à l'égard des neutrophiles (figure 19). Au site inflammatoire, ils exercent une action phagocytaire, libèrent des radicaux libres (*reactive oxygen species*, ROS), des *neutrophil extracellular traps* (NETs) ainsi que des PAM et des cytokines (46).

1.1.2 Le système immunitaire adaptatif

1.1.2.1 La synthèse d'immunoglobuline A sécrétoires

Les LB sont responsables de l'immunité humorale et au niveau digestif, synthétisent des immunoglobulines A sécrétoires (IgAs). Leur activation est assurée par leur rencontre avec un antigène (*via* une cellule présentatrice d'antigènes par exemple), ce qui leur permet de se différencier en plasmocytes. Les IgAs sont composés de deux éléments :

- une immunoglobuline A synthétisée par les plasmocytes de la *lamina propria*,
- une pièce sécrétoire produite dans les cellules épithéliales.

Grâce à cette pièce sécrétoire, les IgA peuvent, par un phénomène de transcytose, être libérées dans le mucus où elles pourront se fixer sur les bactéries (figure 19). Ainsi, la synthèse d'IgA participe à l'homéostasie de la composition de la flore digestive en régulant la réponse inflammatoire et en empêchant l'entrée de bactéries commensales et pathogènes (46).

1.1.2.2 L'axe IL-23 – T_H17

L'activation de cet axe entraîne le recrutement de nombreux éléments cellulaires appartenant au système immunitaire adaptatif. La détection d'agents pathogènes par les cellules dendritiques permet la sécrétion d'IL-23, qui va alors activer les T_H17 ainsi que d'autres éléments : les cellules lymphoïdes innées du groupe 3, les cellules NK (*natural killers*) ainsi que d'autres cellules T. Ces différentes cellules sécrètent des cytokines pro-inflammatoires IL-17 et IL-22. Elles permettront de stimuler la production de PAM ainsi que le recrutement des neutrophiles (figure 19).

1.1.2.3 Les lymphocytes T régulateurs (LTregs)

Il s'agit d'une sous population de lymphocytes T capable de reconnaître les micro-organismes mais ne réagissent pas contre eux. Ils participent à la tolérance immunitaire face aux bactéries commensales. Les LTreg sont caractérisés par l'expression de différents marqueurs, dont le facteur de transcription *Forkhead box P3* (Foxp3). Il produit des cytokines anti-inflammatoires : le *Transforming Growth Factor beta* (TGF-β) et l'IL-10.

Certaines espèces ont besoin de LTregs afin de pouvoir coloniser l'intestin, comme *Bacteroides fragilis* (49).

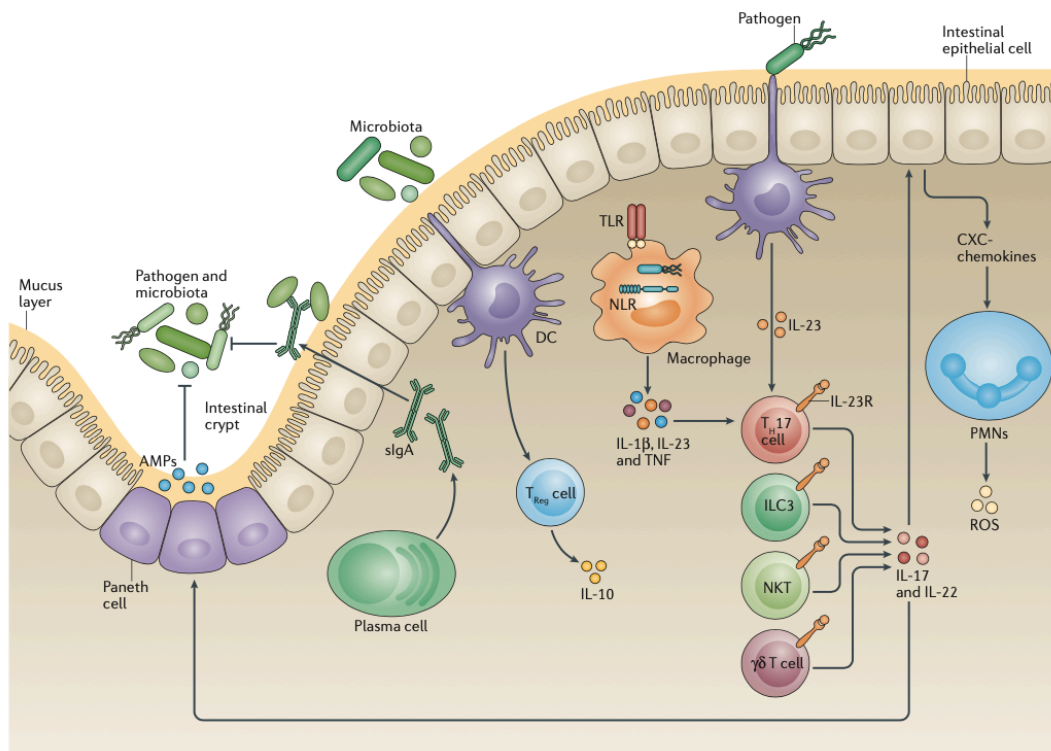


Figure 19 : Organisation de l'immunité mucoale face aux agents pathogènes et bactéries commensales (46).

De gauche à droite, les cellules de Paneth répondent aux *stimuli* de la flore commensale et pathogène en synthétisant des PAM. Les plasmocytes synthétisent des IgAs, passant par transcytose dans le mucus. Parallèlement, les cellules dendritiques captent les antigènes commensaux et les présentent aux LTregs aux fonctions importantes de tolérance immunitaire. Au contact d'agents pathogènes, les cellules dendritiques permettent l'activation de l'axe IL-23 – T_H17 aux rôles importants dans le recrutement des neutrophiles et la synthèse de PAM.

1.2 Cartographie immunitaire de l'atopie médiée par le microbiote intestinal

1.2.1 L'immunité T_H1 - T_H2

Les réponses atopiques pourraient être expliquées par un mauvais équilibre de la balance T_H1/T_H2 (44,50).

- L'immunité de type T_H1 va activer des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules NK dirigées contre les infections virales, ou des germes intracellulaires.
- L'immunité de type T_H2 va activer des lymphocytes B producteurs d'IgE, mais aussi des mastocytes et des éosinophiles. Cette réponse est impliquée dans les mécanismes allergiques.

1.2.1.1 Surstimulation de l'immunité T_H2

Le statut immunitaire fœtal est à prédominance T_H2 : ceci est nécessaire au non-rejet du fœtus lors de la grossesse. A la naissance, le nouveau-né atopique conserve la polarisation T_H2 contrairement aux nourrissons non atopiques chez qui le *switch* T_H2 vers T_H1 s'est produit (51). Les bactéries commensales du microbiote, premiers antigènes rencontrés par l'enfant à la naissance avec ceux de l'alimentation, ont un rôle déterminant dans la modulation de l'équilibre T_H1/T_H2 . De ce fait, une exposition microbienne réduite associée à une hygiène excessive dès le plus jeune âge mène à une polarisation immunitaire en faveur de l'immunité T_H2 (50).

1.2.1.2 Cytokines impliquées

L'orientation de la réponse T_H1 ou T_H2 dépend de l'environnement cytokinique : la cytokine signature des cellules T_H1 est l'IFN- γ qui est le principal activateur des macrophages. On retrouve aussi IL-2 et TNF. Les cytokines signatures des cellules T_H2 sont principalement les IL-4, IL-5 et IL-13 (50).

La balance cytokinique joue un rôle considérable dans la régulation et l'orientation des réponses immunes (figure 20). En effet l'IL-4 de l'environnement T_H2 réprime la réponse T_H1 , alors que l'IFN- γ provenant des cellules T_H1 inhibe le développement de la réponse T_H2 (50).

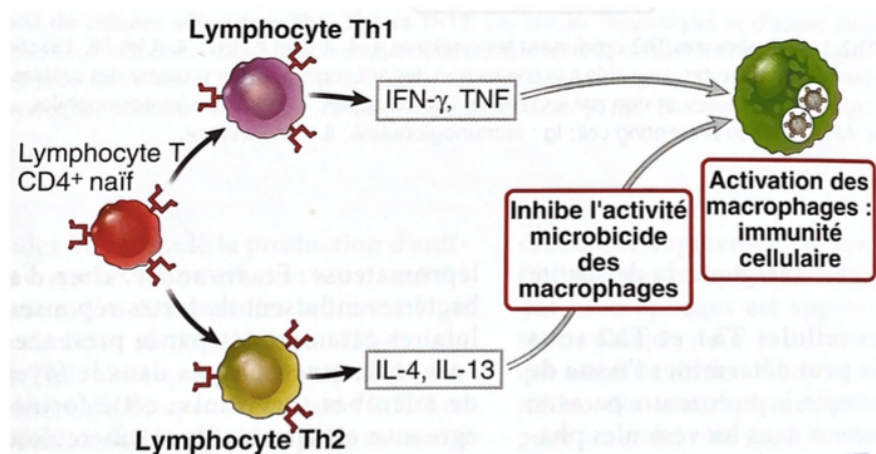


Figure 20 : Équilibre entre l'activation des lymphocytes T_H1 et T_H2. (44)

Les lymphocytes T naïfs peuvent se différencier en lymphocytes T_H1 qui permettent d'activer les macrophages, et en lymphocytes T_H2. Les lymphocytes T_H2 exercent un rétrocontrôle sur le développement des réponses T_H1. L'IFN- γ réprime la réponse T_H2 (non représenté sur le schéma). Nous pouvons synthétiser l'ensemble de ces éléments dans le tableau V ci-dessous (44,50) :

Tableau V : Caractéristiques des réponses T_H1 et T_H2 (44,50).

	Réponse T _H 1	Réponse T _H 2
Cytokines	Cytokines inflammatoires : IL-2, IFN- γ , TNF	Cytokines inflammatoires : IL-4, IL-5, IL-13
Principales réactions immunitaires	Activation des macrophages	Production d'IgE Activation des mastocytes et éosinophiles
Résultat	Auto-immunité, inflammation chronique	Phénomènes allergiques

La TSLP est une cytokine que l'on retrouve en grande quantité chez les patients atteints de dermatite atopique. Elle est à l'origine de l'initiation de phénomènes allergiques dont l'atopie cutanée, en activant les réponses T_H2. Pour aller plus loin, il a été mis en évidence que la TSLP produite au niveau digestif permet à la fois de maintenir l'homéostasie

immunitaire, et à la fois d'induire des réactions inflammatoires. Cette contradiction est expliquée par le microbiote et l'existence de deux isoformes : le TSLP court (short) et le TSLP long (52).

En présence d'un épithélium cohabitant avec un environnement riche en bactéries commensales, les cellules épithéliales répondent en synthétisant les TSLP courts et les cellules dendritiques diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires. L'homéostasie est alors maintenue. En revanche, en présence de bactéries pathogènes et d'allergènes, les cellules épithéliales synthétisent les TSLP longs, ce qui induit un phénomène inflammatoire. Les CCL17 et CCL22 sont les cytokines qui attirent les réponses immunitaires vers un profil T_H2 (Figure 21).

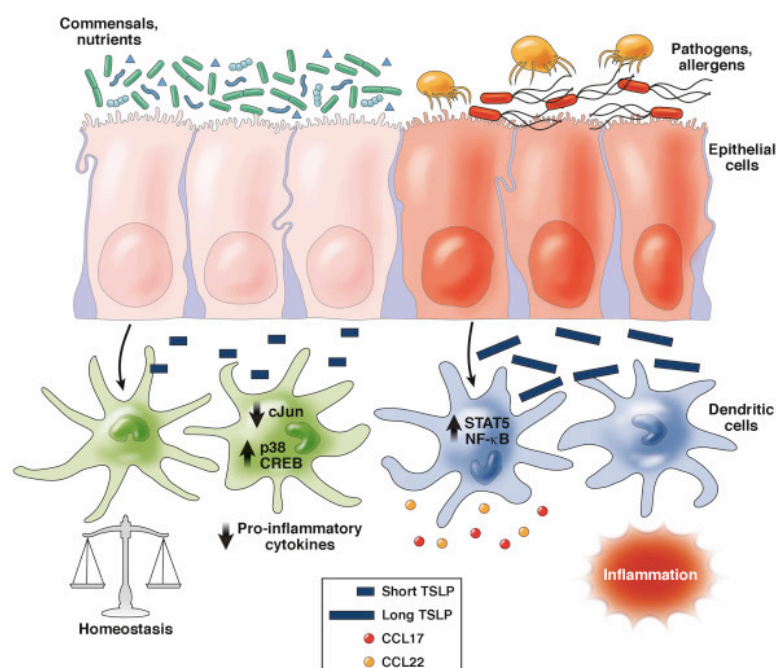


Figure 21 : L'induction des TSLP et la réponse immunitaire associée en fonction de l'environnement microbiotique (52).

Un environnement microbiotique sain renforce l'expression des TSLP courts et diminue la présence de cytokines pro-inflammatoires. La présence d'agents pathogènes provoque la forme longue et favorise un état inflammatoire. Tsilingiri K *et al* ayant identifié les deux isoformes ont produit des anticorps spécifiques contre les TSLP longs (52,53). Ils ont ainsi mis en évidence l'augmentation de la forme TSLP long dans les biopsies cutanées chez les patients atteints de dermatite atopique associée à une très forte diminution de l'isoforme TSLP court.

1.2.2 Taux d'immunoglobulines E (IgE)

Sur un terrain atopique, le système immunitaire privilégie les réactions d'hypersensibilités médiées par les IgE. Deux acteurs peuvent influencer le taux d'IgE : les LTreg et la population bactérienne intestinale. Les cellules Treg, elles-mêmes induites par la flore microbienne intestinale, sont capables de supprimer la production d'IgE (36).

Une étude a été menée chez 10 enfants présentant un statut atopique (54). Les chercheurs ont voulu savoir s'il y avait une corrélation entre l'augmentation du taux d'IgE et la présence d'un groupe spécifique de bactéries (analyse de selles). Il semblerait que la présence de *Lactobacillus casei* et *Clostridium* du groupe IX (figure 22) influence les taux d'IgE. Par ailleurs, il a été démontré que *Lactobacillus casei* inhibe le déclenchement de l'inflammation *in vivo*. Le taux d'IgE est augmenté par la colonisation de *Staphylococcus aureus*.

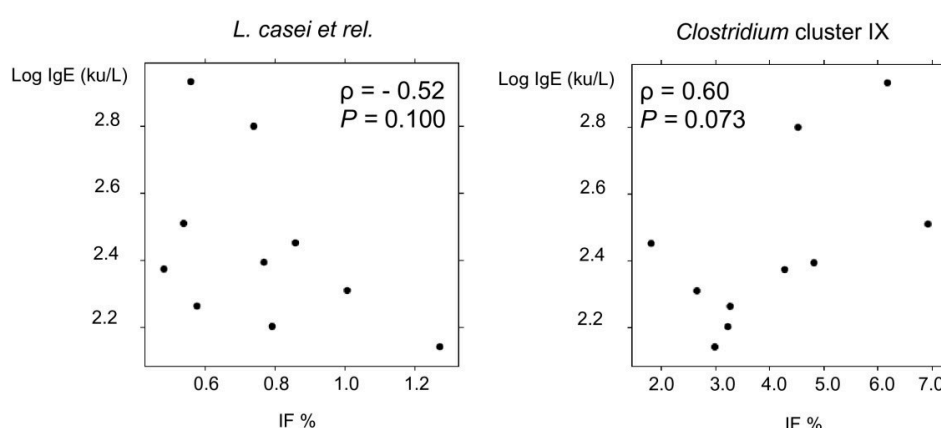


Figure 22 : Corrélation entre le taux d'IgE total et la richesse en *Lactobacillus casei* et *Clostridium* du groupe IX dans les échantillons de selles chez 10 enfants atopiques (54).

Le taux d'IgE tend à diminuer lorsque *L. casei* est abondant. L'effet inverse est observé pour *Clostridium* du groupe IX.

2 MICROBIOTE DIGESTIF ET CUTANÉ

2.1 Notion de dysbiose

Une rupture de la symbiose entre le microbiote et son hôte est associée à un excès de pathobiontes (organismes potentiellement délétères), un manque de micro-organismes bénéfiques ou une perte de la diversité microbienne. Cette rupture s'appelle la dysbiose. Les infections, le stress, l'alcool, un déficit en zinc, la « malbouffe » ou un exercice intense répété sont les causes majeures de cette dysbiose et auront une influence notamment sur le système immunitaire ainsi que sur l'intégrité de la barrière intestinale (55,56).

2.2 Espèces bactériennes digestives impliquées

2.2.1 L'augmentation d'espèces microbiennes

La *KOALA birth cohort study* (57) est une étude menée au Pays-Bas dans le but d'étudier les facteurs pouvant influencer l'expression de l'atopie chez 957 enfants, en s'appuyant entre autres sur la composition de la flore digestive. Ils ont démontré qu'il y a d'abord un changement dans le microbiote intestinal, puis viennent les manifestations cliniques de l'atopie. Les premières données partagées concernant les espèces bactériennes sont :

- la colonisation par *Clostridium difficile* qui augmente le risque d'eczéma et de sensations atopiques, comparé aux enfants non colonisés,
- l'augmentation de la présence d'*Escherichia coli* dans les selles qui révèle un risque élevé de développer de l'eczéma.

Par ailleurs, d'autres espèces sont également présentes en abondance comme les *Bacillus clausii* et *Veillonella parvula*. La famille des *Enterobacteriaceae* est incriminée dans les réponses inflammatoires, très largement retrouvée dans les selles des enfants atteints d'atopie (54).

2.2.2 La diminution d'espèces microbiennes

La diminution d'un groupe particulier de bactéries, celles qui dégradent la mucine (58), est significativement associée à un affaiblissement de la maturation du système immunitaire (cela touche des voies de signalisation spécifiques comme la signalisation *via* les récepteurs NOD-like ou les cellules présentatrices d'antigènes) chez les personnes atopiques. Parmi celles-ci, on retrouve les espèces *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus gnavus* et la famille des *Lachnospiraceae* (figure 23). Leur diminution entraîne un manque de nutriments pour d'autres bactéries, ce qui diminue globalement la richesse du microbiote intestinal. Une déplétion de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* ainsi que les bactéries du genre *Bifidobacterium* est également notée (54).

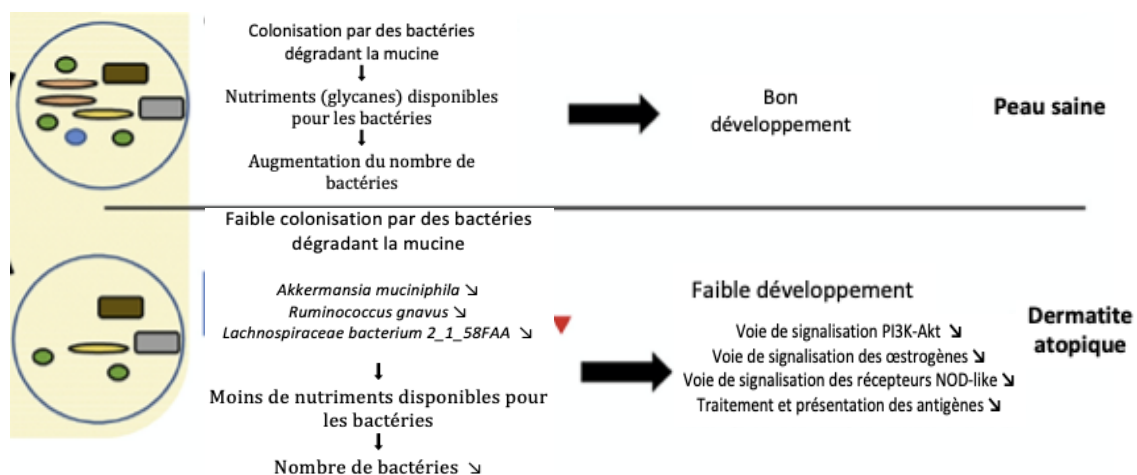


Figure 23 : Modèle représentant l'impact des bactéries qui dégradent la mucine sur le développement du système immunitaire et l'apparition de la dermatite atopique (58).

Une peau saine reflète au niveau digestif une colonisation par les bactéries qui dégradent la mucine, offrant un environnement nutritif suffisant pour permettre un enrichissement du microbiote intestinal. À l'inverse, une diminution de cette population bactérienne limite les ressources nutritives, le microbiote s'appauvrit et diverses voies de signalisation sont diminuées. L'ensemble est favorable au développement de la dermatite atopique.

2.3 Le microbiote digestif contrôle la physiologie cutanée

Le microbiote digestif est capable d'influencer la physiologie cutanée et les réponses immunitaires cutanées par le biais de ses métabolites. Par exemple lors d'une hyperperméabilité intestinale (provoquée par une dysbiose par exemple) l'entrée dans la

circulation sanguine de molécules alimentaires, de toxines et surtout de fragments bactériens accompagnés de leurs métabolites se fait plus facilement. S'accumulant au niveau du tissu épidermique, ils entraînent une rupture de l'homéostasie cutanée. Cela se traduit par une barrière cutanée altérée ou une déshydratation. Parallèlement, la production d'AGCC par les bactéries pourrait aussi moduler la composition du microbiote cutané, puisque certaines d'entre elles exercent une action antibactérienne (56).

3 L'IMPACT DES ACIDES GRAS À CHAINES COURTES

L'acétate, le butyrate et le propionate, AGCC issus de la fermentation bactérienne colique, sont des éléments clés dans la régulation de l'activité microbienne intestinale. En effet, ils modulent la santé de l'hôte à travers leurs interactions avec la barrière intestinale et l'étude d'échantillons fécaux de personnes atteintes de dermatite atopique montre une diminution du taux de butyrate et propionate (59).

3.1 Intégrité de la barrière intestinale

Maintenir l'intégrité de la muqueuse intestinale est le rôle majeur des AGCC. Les études ont mis en avant les effets du butyrate en particulier, qui est un élément essentiel dans le maintien de la perméabilité intestinale. En agissant sur les protéines constituant les jonctions serrées il bloque le passage des molécules pro-inflammatoires comme les lipopolysaccharides provenant des bactéries gram négatif à travers l'épithélium intestinal (60). De plus, il enrichit la barrière physique entre la lumière intestinale et les cellules épithéliales en induisant la synthèse de la mucine (figure 24).

3.2 Rôle immunorégulateur des AGCC

Les AGCC produits dans le colon sont absorbés dans la circulation sanguine afin d'atteindre de nombreux organes. Ils peuvent ainsi influencer les réponses auto-immunes et participent à la régulation des processus inflammatoires. De manière générale, ils régulent les fonctions de toutes les cellules immunitaires à travers la modulation de leur expression génique, leur différenciation, prolifération et apoptose. Ces éléments sont synthétisés à la figure 24.

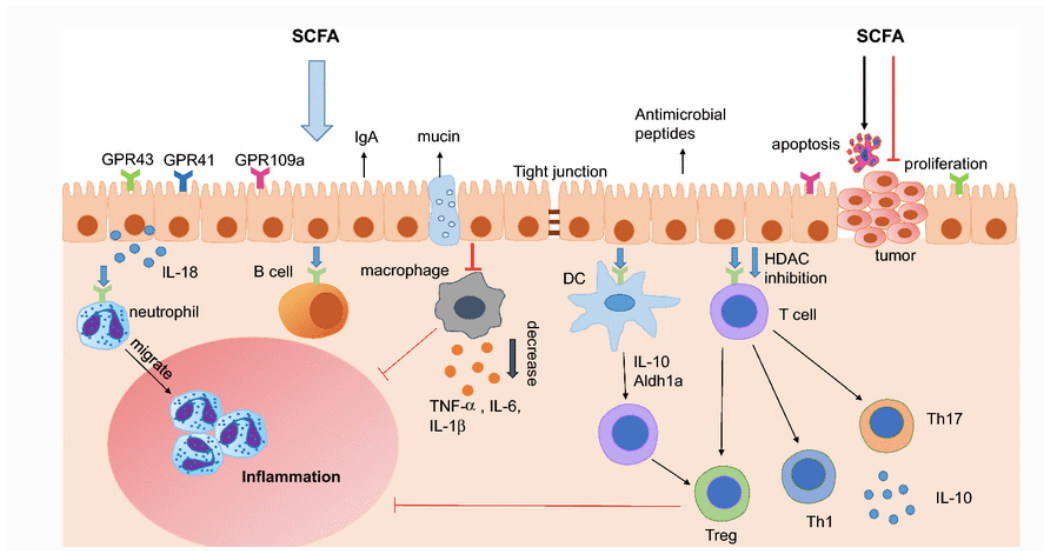


Figure 24 : L'impact des AGCC sur les réponses cellulaires et cytokiniques (61).

L'impact des AGCC se reflète à différents niveaux (61) :

- **Migration des polynucléaires neutrophiles au site inflammatoire** : Les polynucléaires neutrophiles sont les premiers effecteurs cellulaires capables d'aller directement au tissu dans lequel se trouve l'inflammation. Leur migration est initiée par le récepteur GP43 (récepteur couplé à une protéine G) des AGCC. Il en existe d'autres, comme le GP41 ou GP109a. Ces récepteurs sont retrouvés sur les neutrophiles, macrophages ou encore sur les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. Une fois sur le site inflammatoire, ils exercent l'action de phagocytose.
- **Effets sur la différenciation des lymphocytes T** : Les AGCC facilitent la différenciation des LT naïfs en lymphocytes T_H1 , T_H17 et les LTreg en fonction de l'environnement cytokinique. La production d'IL-10 est augmentée, et l'orientation vers un profil T_H2 est réduite. L'activité des AGCC sur les cellules dendritiques oriente aussi la différenciation des lymphocytes T.
- **Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires des macrophages** (TNF- α , IL-6, IL-1 β).
- **Réduction des tumeurs** : Ils favorisent l'apoptose et inhibent la prolifération des cellules cancéreuses.
- **Induction de la production d'IgA** par les LB .

4 LES NEUROTRANSMETTEURS

Les données récentes ont permis de découvrir un axe intestin-peau (*gut-skin axis*) qui repose sur la synthèse de neurotransmetteurs et neuromodulateurs par le microbiote intestinal. Une dysbiose de la flore intestinale affecte leur synthèse et a un impact sur les symptômes de la dermatite atopique. Nous pouvons détailler les effets cutanés induits en fonction de la molécule produite dans le tableau VI ci-dessous. Les espèces bactériennes sont capables de synthétiser la tryptamine, triméthylamine, acétylcholine, GABA ou sérotonine qui provoqueront soit un effet néfaste (démangeaisons), soit un effet protecteur sur la peau. L'article précise que des études complémentaires doivent être effectuées afin de déterminer l'origine précise de leur synthèse (étude de souches bactériennes) et savoir s'il est possible d'influencer l'impact de ces molécules sur la peau en modulant le microbiote.

Tableau VI : Relation entre les neurotransmetteurs, les souches bactériennes et l'effet cutané observé. (62)

<u>Molécule</u>	<u>Genres bactériens</u>	<u>Effets cutanés</u>
Tryptamine	<i>Lactobacillus, Bacillus</i>	Démangeaisons
Triméthylamine	<i>Bacillus</i>	Protection des kératinocytes
Acétylcholine	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Amélioration de la barrière cutanée
GABA (Acide γ-aminobutyrique)	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Diminution des démangeaisons
Sérotonine	<i>Escherichia, Streptococcus, Enterococcus</i>	Synthèse de la mélatonine

CHAPITRE 4 : APPORT DE LA MICRONUTRITION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DERMATITE ATOPIQUE

1 GÉNÉRALITÉS SUR LA MICRONUTRITION

1.1 Définition : nutrition, micronutrition

Selon Jean Tremolières, la nutrition correspond à la « science de l'alimentation ». Elle comporte la science des aliments, la nutrition cellulaire, la digestion des aliments, la physiologie de la nutrition à l'échelon pluricellulaire et le comportement alimentaire ». La nutrition est donc une science pluridisciplinaire. La composition nutritionnelle des aliments définit la science des aliments, la nutrition cellulaire renvoie à la notion de micronutriments, la physiologie de la nutrition englobe les processus métaboliques permettant la transformation des aliments. Enfin, le comportement alimentaire fait référence à la part psychologique de la nutrition, c'est-à-dire, « pourquoi mangeons-nous ? », « de quelle manière mangeons-nous ? », « que décidons-nous de manger ? » (63).

Les aliments que nous ingérons sont composés de nutriments. Nous distinguons les macronutriments des micronutriments (64) :

- les macronutriments correspondent aux glucides, lipides et protides. Ils fournissent de l'énergie à l'organisme,
- les micronutriments assurent à notre organisme un fonctionnement optimal. Ils sont présents en infimes quantités et comprennent les minéraux et oligo-éléments, vitamines, acides aminés et acides gras. D'autres éléments sont assimilés à la micronutrition tels que les polyphénols, flavonoïdes, caroténoïdes, les probiotiques et prébiotiques.

1.2 Principes de la micronutrition

La micronutrition dérive de la nutrition et a pour but une prise en charge nutritionnelle individualisée du patient. Il ne s'agit pas uniquement de catégoriser les individus à risques de déficit, d'établir une liste d'apports nutritionnels conseillés ou bien d'optimiser ses apports nutritionnels. L'enjeu de la micronutrition repose sur l'existence de troubles fonctionnels qui résultent d'un déséquilibre, de déficits ou d'intolérance à des constituants

de notre ration (63). Ainsi, la micronutrition propose, en réponse à ces troubles, des conseils alimentaires et des protocoles de complémentation personnalisés. L'objectif de la micronutrition est d'assurer l'apport des nutriments pour prévenir les anomalies touchant certains processus (régulation hormonale, nerveuse) et organes (intestin, cerveau). Pour que les micronutriments exercent une action optimale sur l'organisme, il est nécessaire d'avoir une paroi intestinale intacte pour permettre une assimilation complète. Une perturbation de la structure intestinale et du microbiote est un facteur qui peut influencer cette absorption.

1.3 Les principales familles de micronutriments

1.3.1 Les vitamines

Les vitamines sont des substances organiques (constituées de carbones), sans valeur énergétique. Elles sont essentielles à l'organisme car elles sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques (65). Elles doivent être apportées par l'alimentation car l'organisme ne peut pas toutes les synthétiser de manière endogène. Il peut en synthétiser seulement quelques-unes : c'est le cas de la vitamine D à partir du cholestérol grâce au rayonnement ultra-violet, la synthèse de vitamine B3 à partir du tryptophane ainsi que la synthèse de vitamines K2, B8, ou B12 par la flore microbienne (55).

Il existe deux grands types de vitamines aux caractéristiques physico-chimiques propres, ce qui leur attribue des mécanismes de stockage différents :

- les vitamines liposolubles : A, D, E, K,
- les vitamines hydrosolubles : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, C.

1.3.2 Les minéraux et oligo-éléments

Les aliments nous apportent également des matières minérales : il s'agit des minéraux et des oligo-éléments. Ceux dont nous avons besoin en quantité importante sont appelés macrominéraux, contrairement aux minéraux à l'état de traces (ou oligo-éléments). Les minéraux essentiels sont ceux qui, en leur absence, entraînent des dysfonctionnements sévères et irréversibles. Toutefois, une carence ou un déficit peut être rééquilibré par une supplémentation (66).

On distingue les minéraux essentiels suivants :

- les minéraux : calcium, sodium, potassium, magnésium, phosphore, chlore, soufre.
- les oligoéléments : fer, zinc, cuivre, sélénium, iode, manganèse, cobalt, silicium, fluor, chrome, molybdène.

Ils sont indispensables au bon fonctionnement de notre organisme puisque certains participent aux systèmes enzymatiques et hormonaux. Ils sont à la fois essentiels à la survie des cellules, et des éléments constitutifs des tissus (64).

1.3.3 Les acides aminés

Il existe plus de trois-cent acides aminés dans la nature, mais ceux qui composent les protéines sont au nombre de vingt (67). Ils sont divisés en acides aminés essentiels (c'est-à-dire qu'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent provenir de notre alimentation) et non essentiels. Les acides aminés essentiels et non essentiels protéinogènes (qui entrent dans la composition des protéines) sont regroupés dans le tableau VII ci-dessous. Les acides aminés ont de nombreuses fonctions : ils participent au métabolisme énergétique (par exemple lors d'un jeûne, la néoglucogenèse se produit ; cela correspond à la formation de glucose à partir des acides aminés), au métabolisme de l'azote, à la synthèse de neurotransmetteurs, des protéines de structure (muscles, membranes) et des enzymes (55).

Tableau VII : Liste des acides aminés essentiels et non essentiels (55).

<u>Acides aminés essentiels</u>		<u>Acides aminés non essentiels</u>	
- Histidine	- Phénylalanine	- Glutamine	- Acide glutamique
- Isoleucine	- Thréonine	- Glycine	- Alanine
- Leucine	- Tryptophane	- Proline	- Arginine
- Lysine	- Valine	- Sérine	- Asparagine
- Méthionine		- Tyrosine	- Cystéine
		- Acide aspartique	

1.3.4 Acides gras

1.3.4.1 Définition : acides gras saturés et insaturés

Les acides gras sont une catégorie de lipide la plus répandue dans l'organisme. Les lipides sont indispensables puisqu'ils constituent un élément de base de la composition des membranes (les phospholipides), des hormones stéroïdes. Ils sont aussi retrouvés dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides.

Il existe deux catégories d'acides gras : les acides gras saturés et les acides gras insaturés (les principaux sont cités dans le tableau VIII). Ils se distinguent par leur configuration spatiale (figure 25). D'un côté, tous les sites de liaison des atomes de carbones des acides gras saturés sont occupés, leur configuration spatiale est linéaire. D'un autre côté, les acides gras insaturés présentent des liaisons carbonées doubles et peuvent ainsi avoir deux configurations spatiales différentes : configuration « *cis* » ou configuration « *trans* » (63).

- La configuration « *cis* » présente une angulation puisque les atomes d'hydrogène manquants sont du même côté. Ils occupent donc plus de place et sont un élément clés de la fluidité membranaire.
- La configuration « *trans* » présente une chaîne linéaire puisque les atomes d'hydrogène manquants ne sont pas du même côté.

Les acides gras monoinsaturés présentent une seule double liaison, tandis que les acides gras polyinsaturés (AGPI) en présentent plusieurs.

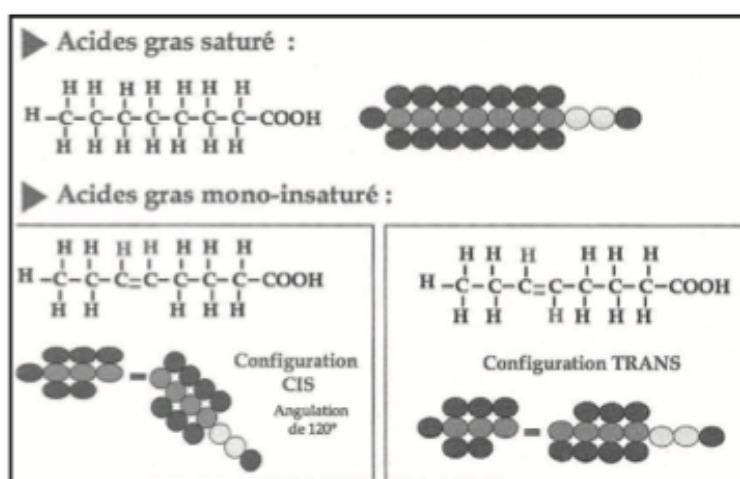


Figure 25 : Configuration spatiale des acides gras saturés et insaturés. (63)

1.3.4.2 Les principaux acides gras existants

Parmi les acides gras saturés, il existe principalement l'acide palmitique et l'acide stéarique. En ce qui concerne les acides gras mono-insaturés, ils sont représentés par l'acide oléique, aussi appelé omega-9 (ω -9) qui est le chef de fil.

Les acides gras polyinsaturés sont dits « essentiels » puisqu'ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et sont indispensables pour la santé de l'Homme. Nous retrouvons les omega-6 (ω -6) dont le chef de fil est l'acide linoléique (AL), et les omega-3 (ω -3) dont le chef de fil est l'acide α -linoléique (ALA). L'acide linoléique va donner des dérivés de la lignée des oméga-6 (l'acide γ -linoléique, acide dihommo- γ -linoléique, acide arachidonique), de même pour l'acide α -linoléique qui va donner des dérivés de la lignée ω -3 (acide eicosapentaénoïque, acide docosahexaénoïque).

L'enzyme nommée la « delta-6 désaturase » agit sur deux acides gras essentiels : AL et ALA. Ceux-ci se trouvent en compétition : leurs proportions respectives vont décider de la prédominance des dérivés d'une voie par rapport à l'autre. Un rapport optimal doit exister entre les deux acides gras essentiels (63).

Tableau VIII : Les principaux acides gras saturés et insaturés (55,63).

Acides gras saturés	Acides gras insaturés		
	Acides gras monoinsaturés	Acides gras polyinsaturés (Acides gras essentiels)	
	ω -9	ω -6	ω -3
Acide palmitique Acide stéarique ...	Acide oléique	Acide linoléique Acide γ -linoléique (GLA) ↓ Acide dihommo- γ -linoléique (DGLA) ↓ Acide arachidonique (AA)	Acide α-linoléique Acide eicosapentaénoïque (EPA) ↓ Acide docosahexaénoïque (DHA)

1.3.4.3 Le ratio omega-6 / omega-3 (ω -6 / ω -3)

Le rapport ω -6 / ω -3 doit être compris entre 4 et 5, autrement dit il est nécessaire d'avoir une alimentation plus riche en ω -6 qu'en ω -3. Cependant, le régime alimentaire des pays occidentaux consomme des ω -6 en excès comme en France par exemple où la population consomme 2 à 3 fois trop d' ω -6 (64).

Ces AGPI interviennent dans les processus immunitaires et inflammatoires. Lorsqu'une cellule est soumise à un stress, sa membrane déclenche une cascade de réaction pour faciliter sa régulation. Elle libère sous l'action de la phospholipase A2 soit de la DGLA, de l'AA ou de l'EPA : (63)

- l'AA donnera des métabolites de la série prostaglandines 2, de puissants pro-inflammatoires, pro-agrégants, et vasoconstricteurs.
- le DGLA et l'EPA donnent des dérivés prostaglandines 1 et 3 respectivement, qui ont un effet anti-inflammatoire, antiagrégant et vasodilatateur.

Notons que l'AA, médiateur pro-inflammatoire, est très peu synthétisé par le DGLA. Il faudrait consommer beaucoup d'AL (donc ω -6) pour avoir une quantité importante d'AA. Un apport trop important en ω -6 entraîne un excès d'AA, qui signe un climat trop pro-inflammatoire. Ainsi, une membrane bien équilibrée en acides gras permet à la cellule de s'adapter.

2 LES PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES POUR LA SANTÉ CUTANÉE

2.1 Définitions

2.1.1 Probiotiques

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2002), les probiotiques sont définis comme des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ». Nous les retrouvons dans de nombreux produits comme les aliments, les compléments alimentaires ou certains médicaments (notamment l'ultra-levure).

Même si le terme de « probiotiques » a été interdit d'utilisation sur les emballages par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (68), ils restent très médiatisés et attirent les consommateurs. Les effets bénéfiques sur la

santé sont diversifiés et dépendent de la souche, de l'origine, de la quantité ingérée et du mode d'administration (55). De multiples souches de probiotiques existent sur le marché pharmaceutique comme les bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, une souche modifiée d'*Escherichia coli* (Nissle 1917) ainsi qu'une levure avec *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Celles qui ont un effet efficace reconnu sur la dermatite atopique seront abordées.

2.1.2 Prébiotiques

Le terme de prébiotique a été défini par Gibson *et al* comme un « ingrédient alimentaire non digestible qui stimule de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte ».(69) Les prébiotiques sont caractérisés comme des polymères de glucides : on cite par exemple l'inuline, les fructo-oligosaccharides ou les galacto-oligosaccharides. N'étant pas digérés par l'hôte, ils fermentent dans le côlon et vont servir de substrat pour le microbiote intestinal, facilitant ainsi sa croissance (55).

2.2 Effets pour la santé humaine

Les probiotiques sont utilisés principalement par les patients pour les effets sur le transit en cas de constipation ou de diarrhée, ou bien en prévention d'infections génitale ou urinaire. Pourtant, les effets des probiotiques sur la santé sont nombreux. Ils préviennent de nombreuses maladies comme l'obésité, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, les cancers, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou bien l'ostéoporose. Ils ont également des effets métaboliques importants avec la synthèse de vitamines et améliorent l'assimilation des minéraux (calcium, magnésium, fer...). Enfin, ils ont la capacité de moduler l'immunité et réduire l'allergie, l'inflammation, l'asthme et l'eczéma (55).

2.3 Mécanismes d'action

Les probiotiques ont un effet non seulement sur les micro-organismes intestinaux, mais aussi sur l'immunité. Ils agissent par compétition avec les agents pathogènes en formant une barrière protectrice à proximité de l'épithélium intestinal ou en diminuant les ressources indispensables à de nombreuses bactéries. D'après une étude allemande, (70) certaines souches sont capables de produire des substances antimicrobiennes (AGCC,

bactériocines, antibiotiques) et d'autres peuvent neutraliser certaines toxines bactériennes. L'une des toxines étudiées est la shiga toxine produite par *Escherichia coli*. Enfin, les bactéries probiotiques exercent un effet immunomodulateur, à travers leur interaction avec l'épithélium intestinal, l'activation du système immunitaire inné et adaptatif.

2.4 Souches utilisées dans la dermatite atopique : résultats d'études

Depuis la recrudescence des recherches ces dernières années concernant les probiotiques et les prébiotiques, nous pouvons étendre leurs domaines et leurs voies d'utilisation. En effet, des nouvelles données montrent qu'à côté de leur utilisation *per os*, ils peuvent être aussi appliqués localement sur une zone affectée. Des exemples de souches utilisées seront données à travers 3 études. Celles-ci révèlent l'efficacité de deux genres bactériens principaux dans la dermatite atopique : *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Enfin, de nouvelles stratégies thérapeutiques se développent à travers l'intégration de probiotiques dans des formules émollientes.

Étude 1 :

Selon une étude espagnole (71) (étude double-aveugle) menée dans un centre dermatologique, la prise quotidienne de probiotiques pendant 12 semaines a démontré une amélioration du SCORAD. Les patients (enfants de 4 à 17 ans) recevaient des dermocorticoïdes émollients ainsi que des antihistaminiques H1 et un ensemble de bactéries microbiotiques par voie orale : *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347 et *Lactobacillus casei* CECT 9104 (figure 26).

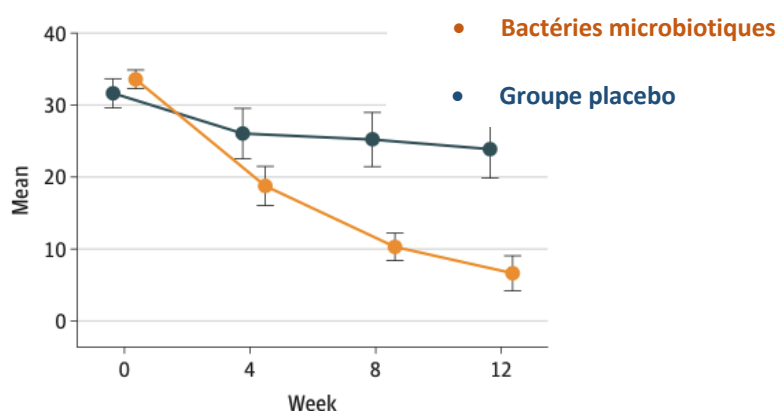


Figure 26 : Évolution du SCORAD en fonction du temps (71).

Les résultats au bout de 12 semaines montrent une amélioration du SCORAD de 27 points (soit une amélioration de 83%) pour le groupe ayant utilisé les probiotiques, alors que le groupe placebo seulement 7,8 points (soit une amélioration de 24%).

Étude 2 :

Une autre étude espagnole (72) (étude de cohorte) menée chez des enfants de moins de 12 ans atteints de dermatite atopique, a également montré une amélioration du SCORAD (figure 27) avec une utilisation sur 8 semaines de synbiotiques oraux : *Lactobacillus casei* CBT LC5, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Lactobacillus plantarum* CBT LP3, fructo-oligosaccharide, galacto-oligosaccharide et de la biotine.

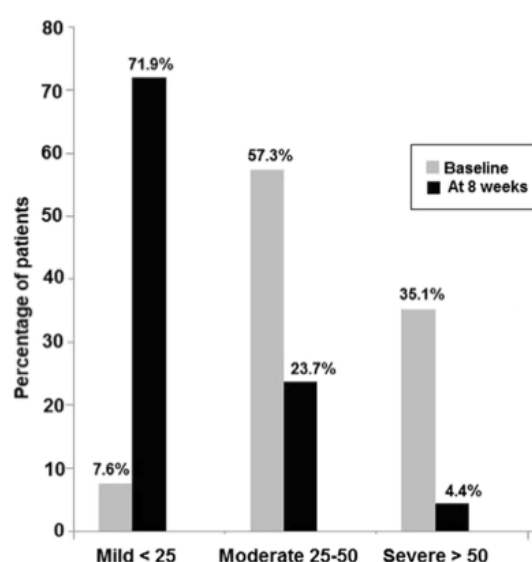


Figure 27 : Évolution du taux de SCORAD entre l'initiation et au bout de 8 semaines de supplémentation en synbiotiques (72).

Le pourcentage de patients avec des symptômes sévères est passé de 35,1% à 4,4% et ceux avec des symptômes modérés de 57,3% à 23,7%. À la fin de la période thérapeutique, on compte 71,9% de patients avec des symptômes légers.

Étude 3 :

Une étude française (double-aveugle) menée par le laboratoire La Roche-Posay avec la compagnie L'Oréal (73) propose l'utilisation locale de probiotique et prébiotique contenus dans un émollient. Les deux groupes ont appliqué 2 fois par jour pendant 1 mois, soit un émollient contenant de l'eau thermale de La Roche-Posay enrichie avec la bactérie

Vitreoscilla filiformis (retrouvée dans cette eau thermale) et du mannose (prébiotique, source carbonée), soit un autre émollient indiqué dans la dermatite atopique enrichi en triglycérides, glycérine, beurre de karité et céramide (retrouvé dans le commerce). Parallèlement, des échantillons de leur microbiote cutané ont été prélevés pour des analyses (zones saines et zones affectées).

Au bout de 28 jours, le SCORAD des patients était beaucoup plus bas pour le groupe ayant appliqué localement l'émollient contenant le probiotique, comparé à l'autre groupe. L'étude a également révélé une augmentation du genre *Xanthomonas*, faisant partie du microbiote cutané normal. Cette croissance était associée à la présence du mannose.

2.5 Population cible

Plusieurs études ont montré l'intérêt des probiotiques *per os* pour réduire le risque de dermatite atopique chez l'enfant lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, pendant l'allaitement ou encore aux nourrissons. Ainsi, l'Organisation Internationale d'Allergologie (*World Allergy Organization*) s'appuie sur ses données afin de donner 3 principales recommandations (74):

- l'usage de probiotiques chez la femme enceinte durant les 3 derniers mois quand il existe un risque élevé pour l'enfant de développer un eczéma,
- l'usage de probiotiques chez la femme allaitante quand il existe un risque élevé pour l'enfant de développer un eczéma,
- l'usage de probiotiques chez les enfants à haut risque de développer un eczéma.

Les preuves concernant la prévention d'autres types d'allergies ne sont pas suffisantes. D'autres données sont encourageantes sur l'usage des probiotiques chez l'adulte et l'enfant, avec une amélioration du SCORAD grâce à l'apport de la bactérie *Bifidobacterium breve*. D'autres espèces ont montré des effets anti-pruritiques comme *Bifidobacterium animalis* (75).

Compte tenu des résultats très controversés, l'usage des probiotiques dans la dermatite atopique doit faire l'objet de recherches plus approfondies.

3 LES MICRONUTRIMENTS

3.1 Action sur l'inflammation

3.1.1 Vitamine A

C'est une vitamine appartenant à la famille des rétinoïdes. Dans l'organisme, elle est présente sous forme de rétinol, rétinol et acide rétinoïque. On retrouve dans les plantes de nombreux caroténoïdes, composés de carotènes et apparentés, qui sont des précurseurs de la vitamine A. Les α -, β -, γ - caroténoïdes sont les plus importantes. Cette vitamine a de nombreux rôles : elle participe au bon fonctionnement de la vision, intervient dans la croissance, développement et différenciation cellulaire mais aussi tissulaire. Elle est également impliquée dans les réponses immunitaires (67).

Des études ont montré une diminution de la concentration en rétinoïdes chez les patients atteints de dermatites atopiques (76,77). De plus, un déficit en vitamine se manifeste par une xérose, des fissures cutanées, des cheveux et ongles secs et une hyperkératose folliculaire. Malgré ces découvertes, l'utilisation cutanée d'acide rétinoïque a provoqué des irritations cutanées bien que son utilisation associée aux corticoïdes locaux ait réduit le risque d'atrophie cutanée (78).

Cependant il existe une forme orale de vitamine A utilisée spécifiquement dans l'eczéma des mains : TOCTINO® (contenant de l'alitrétinoïne et de l'huile de soja).

3.1.2 Vitamine D

Une supplémentation en vitamine D serait une alternative aux traitements classiques de la dermatite atopique (usage de corticoïdes oraux ou locaux, anti-histaminiques ou inhibiteurs de la calcineurine, aux nombreux effets secondaires). Les patients ont une quantité diminuée de 25-hydroxyvitamine D (25OH-D) (79). Ainsi, une supplémentation orale en vitamine D dans la prise en charge de la dermatite atopique a permis une amélioration du SCORAD. Appliquée localement, elle module l'inflammation, l'angiogenèse et favorise la réparation cutanée (77).

3.1.3 Le zinc

La peau est le troisième tissu le plus riche en zinc. Le zinc est un oligo-élément impliqué dans la composition de métalloenzymes, certaines voies métaboliques et fonctions cellulaires. Il possède également des effets immunomodulateurs. Le zinc ne peut être apporté qu'à travers l'alimentation (80). Chez les personnes atteintes d'une dermatite atopique, il existe un déficit en zinc qui est un facteur provoquant des exacerbations de l'atopie. Appliqué localement chez le modèle murin, l'utilisation du zinc réduit l'épaisseur cutanée et l'état inflammatoire. Une diminution de l'infiltration cellulaire et des cytokines pro-inflammatoires a été observée (81). Pour ce qui est de la supplémentation orale, les études ne permettent pas d'affirmer son efficacité sur l'amélioration des symptômes (82).

3.1.4 Les acides gras : ω -3 et ω -6

La consommation d'acides gras ω -3, issus de l'huile de poisson, permet d'améliorer considérablement la qualité de vie des personnes et les zones cutanées atteintes de dermatite atopique. Ceci s'explique par les propriétés immunomodulatrices des acides gras ω -3, ils permettent notamment la régulation des allergies médiées par les IgE. (83) Pour ce qui est de la supplémentation en ω -6, des études ont été menées avec l'huile de bourrache et d'onagre. Elles sont toutes les deux riches en GLA. Rappelons que cet acide gras possède des propriétés anti-inflammatoires bien qu'il appartienne aux ω -6 (83). Malgré le résultat d'une étude montrant une diminution de l'intensité des symptômes et des grattages après une supplémentation en huile d'onagre (84), leur intérêt dans la dermatite atopique n'est pas encore clairement défini.

Il faudra noter que le nombre d'études reste limité et ne permet pas de donner une place de ces acides gras dans la stratégie thérapeutique. Cependant, une supplémentation en ω -3 reste une recommandation nutritionnelle générale pour la population.

3.2 Action sur l'hydratation

3.2.1 La vitamine B3

La vitamine B3, aussi appelée niacine, ne serait pas exactement une vitamine puisqu'elle est synthétisée par l'organisme à partir du tryptophane (un acide aminé). Sous le nom de niacine, elle regroupe deux composés : l'acide nicotinique et le nicotinamide. Elle est retrouvée dans de nombreux aliments tels que la viande rouge, les volailles, les poissons,

les légumes, la levure de bière (85). Un déficit en vitamine B3 et en tryptophane conduit à la pellagre, une maladie caractérisée par 3 symptômes : une dermite photosensible, une démence et des diarrhées (67). De plus, une carence en riboflavine et en vitamine B6 (éléments permettant la synthèse de nicotinamide à partir du tryptophane) peut être un facteur déclenchant de la pellagre. L'application locale de vitamine B3 (ou nicotinamide) chez les patients atopiques a permis d'observer une augmentation en céramides et en acides gras, accompagnée d'une diminution en perte d'eau transépithéliale. Leur peau avait un aspect plus hydraté (78).

3.2.2 Le magnésium

Appliqué par voie locale (solution enrichie avec 5% d'eau saline provenant de la mer morte, naturellement riche en magnésium), le magnésium améliore l'état d'hydratation du *stratum corneum*, et diminue les rougeurs et les érythèmes (86).

3.3 Les anti-oxydants

3.3.1 La vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine retrouvée massivement dans les fruits et légumes. Elle présente des propriétés multiples : elle intervient dans la synthèse de collagène présent dans les tissus (cutanés, sanguin osseux, tendineux, ligamentaires, gingivaux) et permet l'absorption du fer dans le tube digestif. Elle a également des propriétés antioxydantes (67). Une étude a montré une diminution du taux de vitamine C dans le sérum des patients atopiques, associée à une capacité antioxydante réduite. Ainsi, en adaptant la formulation pour favoriser l'absorption de la vitamine C à travers le derme, les chercheurs ont couplé la vitamine C à l'oxyde de zinc (ZnO), nommé VitabridC¹². En testant ce complexe sur les souris atopiques, l'équipe a conclu une diminution des facteurs pro-inflammatoires dont le TSLP (78,87).

3.3.2 La vitamine B12

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est un composé corrinoïde (contenant du cobalt et possédant un cycle de corrine). Cette vitamine n'est retrouvée que dans une alimentation d'origine animale. Elle a une fonction essentielle dans l'érythropoïèse,

puisque un déficit en vitamine B12 est associé à une perturbation du cycle de l'acide folique, conduisant à une anémie (67).

Chez les patients atopiques, une enzyme a été retrouvée en grande quantité : il s'agit de la forme inducible de l'oxyde nitrique synthase. Sous l'action de cytokines, elle induit la production d'oxyde nitrique (NO) impliquée dans la pathogénèse de la dermatite atopique. La vitamine B12 (ou cobalamine) serait bénéfique dans les lésions cutanées, puisqu'elle a une action anti-oxydante envers le NO. Ainsi, l'incorporation de vitamine B12 dans une formulation pour application cutanée a permis une diminution du SCORAD (78).

3.3.3 La vitamine E

La vitamine E est un anti-oxydant lipophile essentiel retrouvé dans le plasma, les membranes et de nombreux tissus. Le nom de vitamine E regroupe deux familles de composés : les tocophérols et les tocotriénols (67). Une alimentation riche en légumes, huiles végétales, céréales et noix apportent à l'organisme de la vitamine E (78). Une étude témoigne de l'efficacité d'une supplémentation orale de vitamine E à faible dose. Elle entraîne une amélioration des symptômes (troubles du sommeil, démangeaisons, étendue des lésions) et une diminution significative du SCORAD. Grâce à ses propriétés anti-oxydantes, la vitamine E protège les cellules immunitaires du stress oxydatif et agit notamment sur la production de prostaglandines et histamines, limitant ainsi l'inflammation. Une utilisation cutanée de la vitamine E n'est en revanche pas conseillée puisqu'elle entraîne des sensations de brûlures, des démangeaisons et des dermatites de contact (88).

3.3.4 Les phénols

Les phénols sont une famille de molécules produites par les végétaux. Ils sont retrouvés dans de nombreux fruits et légumes comestibles comme les oignons, pommes, tomates, graines ou noix. Les molécules appartenant à cette famille sont reconnues pour leurs propriétés anti-oxydantes. Parmi celles-ci, la quercétine est un des flavonoïdes apportés en grande quantité par notre alimentation et dont notre organisme a besoin (entre 5 et 40mg par jour). La quercétine appliquée localement a obtenu des résultats bénéfiques sur la dermatite atopique avec des effets sur de nombreuses cellules et cytokines pro-inflammatoires (notamment ses effets sur la voie T_H2) et améliore l'aspect des lésions cutanées (89).

3.4 Action sur la perméabilité intestinale

3.4.1 Les vitamines

Les vitamines qui permettent de maintenir l'intégrité intestinale sont principalement la vitamine A et la vitamine D. Ces vitamines liposolubles renforcent les jonctions serrées, sont nécessaires à la fois aux bons développements et aux fonctions de nombreux types cellulaires de l'immunité innée et adaptative. De plus, ils modulent la réponse immunitaire, en maintenant un milieu anti-inflammatoire. La vitamine A stimule par ailleurs la production de peptides antimicrobiens (90).

3.4.2 Les acides aminés

Le premier acide aminé sur lequel de nombreuses études se sont intéressées est la glutamine. Il est la principale source d'énergie pour les entérocytes et les cellules immunitaires. Ses fonctions sont importantes dans l'expression des protéines constituant les jonctions serrées, dans la prolifération des cellules épithéliales, mais aussi dans l'activation des lymphocytes T. Ceci suggère que la glutamine a un rôle essentiel dans la régulation de l'inflammation et l'intégrité de la barrière intestinale (90).

Le second acide aminé est l'arginine. Il est impliqué dans le maintien de la barrière épithéliale. La supplémentation orale en arginine améliore les fonctions immunitaires intestinales et l'expression des jonctions serrées (90).

3.4.3 Autres éléments

D'autres micronutriments peuvent être intéressants dans le soutien de la muqueuse intestinale comme le zinc ou les vitamines du groupe B, et C. Puis, les AGCC sont aussi des éléments impliqués dans cette perméabilité épithéliale. Le butyrate en particulier, a une action sur les *Zonula- Occludens-1* et les occludines et stimule la production de mucus. (90) Les aliments à privilégier sources de fibres sont les céréales complètes ou semi-complètes (le quinoa, riz, millet, sarrasin, etc). Par ailleurs, il est possible de soutenir sa muqueuse intestinale en consommant des substances d'origine naturelle tels que le curcuma, des végétaux contenant des polyphénols (comme le marc de raisin par exemple ou le thé), mais aussi la mélisse, la myrtille et enfin les prébiotiques et probiotiques (91).

3.5 Des micronutriments dans notre alimentation

L'alimentation est l'une des façons les plus simples de moduler notre microbiote intestinal. Il est admis que l'adoption du régime alimentaire de type Méditerranéen très riche en fibres a de nombreux avantages sur la santé. Il est caractérisé par la consommation essentiellement de fruits, légumes, noix, huile d'olive, mais aussi de poissons et de produits laitiers (9).

Pour approfondir cette approche micronutritionnelle, les principaux aliments sources de vitamines, ω -3, protéines, minéraux et oligo-éléments sont détaillés dans le tableau IX suivant. Seuls les micronutriments pour lesquels une certaine action bénéfique pour la dermatite atopique seront cités (63).

Tableau IX : Aliments sources de micronutriments bénéfiques dans la dermatite atopique (63).

SOURCES DE VITAMINES			
Viandes, poissons, œufs	Produits laitiers	Fruits, légumes	Matières grasses
A, D, B3, B12	A, D, B3	β -carotène, C	A, D, E

SOURCES D' ω -3		
<u>ALIMENT</u>	% pour 100g	ω -6 / ω -3
Anchois	1,4 %	0,48
Hareng	1,6 %	0,7
Maquereau	1,4 %	0,8
Sardine	1,6 %	0,7
Saumon	1,4 %	0,37
Graisse d'oie	2,0 %	4
Huile de colza	9,6 %	2,2
Huile de noix	12,3 %	4,6
Huile de soja	7,3 %	7,2
Noix	6,5 %	4,7

SOURCES DE PROTÉINES (GLUTAMINE, ARGININE)	
<ul style="list-style-type: none"> - Viande - Poisson - Œufs 	<ul style="list-style-type: none"> - Produits laitiers : yaourt, fromage blanc, lait, camembert, emmental - Céréales : blé, avoine (pain) - Légumineuses : lentilles, haricots secs cuits...

SOURCES MINÉRAUX / OLIGO-ÉLÉMENTS	
<u>MAGNÉSIUM</u>	
<u>ALIMENT</u>	<u>TENEUR EN MAGNÉSIUM (mg/100g)</u>
Chocolat noir	292
Fruits de mer (palourde, bigorneaux, crevettes)	89 - 415
Céréales (pâtes complètes, pain, riz brun, maïs)	80 - 120
Légumes (épinards, bettes)	54 - 113
Légumineuses (Flageolets, pois chiches, haricots secs...)	120-183
Fruits frais	20-25
Graines oléagineuses (Noix, noisettes, cacahuètes)	150-267
<u>ZINC</u>	
<u>ALIMENT</u>	<u>TENEUR EN ZINC (mg/100g)</u>
Germe de blé	16
Huître	9,8
Bœuf - foie de veau	6,2-6,1
Dinde	4,1
Fromage (Cheddar, parmesan, gruyère)	4
Avoine, Blé, Arachides	3,4
Fruits de mer	2,4
Poulet	2,4
Fromage blanc - yaourt	2,3 - 2

CONCLUSION

L'écosystème intestinal est composé de la triade microbiote – muqueuse intestinale – cellules immunitaires. Ce lien étroit entre ces trois éléments fait de notre microbiote intestinal un élément central de notre système de défense immunitaire. Dans certains cas, il est à l'origine des phénomènes allergiques provoquant, à l'échelle cutanée, une dermatite atopique. Lorsqu'il y a une dysbiose intestinale (c'est-à-dire une désorganisation du microbiote intestinal), cet écosystème intestinal est perturbé, impactant les autres éléments de la triade. D'une part la muqueuse intestinale devient hyperperméable et inflammée. D'autre part, le système immunitaire s'active et laisse passer des éléments pro-inflammatoires dans le sang.

Dans ce contexte, la micronutrition peut permettre de prévenir la persistance de certains troubles fonctionnels (dans notre cas il s'agit d'un déséquilibre immunitaire). L'idée d'établir un lien entre la micronutrition et la diminution des phénomènes inflammatoires dans le cadre des dermatites atopiques est ainsi justifiée. Certains micronutriments participent à l'amélioration de la symptomatologie : les vitamines, minéraux, oligo-éléments, certains acides gras et acides aminés aux propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes, au potentiel hydratant et agissant sur la perméabilité membranaire, présentent des effets bénéfiques sur la dermatite atopique. Enfin, en privilégiant les fibres dans notre alimentation, nous contribuons à l'équilibre du microbiote intestinal et immunitaire, mais aussi à la prévention de l'inflammation et à l'hyperperméabilité de la muqueuse intestinale.

Par ailleurs, puisque la dysbiose intestinale semble être l'élément déclencheur de cet état inflammatoire, rétablir l'équilibre du microbiote intestinal via l'apport en probiotiques reste à privilégier. Leur usage est recommandé par l'Organisation internationale d'allergologie (*World Allergy Organization*). Les probiotiques du genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (utilisé *per os*), parfois associés à des prébiotiques, améliorent le SCORAD.

Malgré ces résultats certains éléments doivent être soulignés, notamment le fait que les micronutriments ont été étudiés de manière individuelle et locale. Pour améliorer ce point, l'idéal serait de vérifier ces effets lorsqu'ils sont utilisés en synergie et par voie orale. En effet, on peut se demander si les compléments alimentaires contenant des vitamines, minéraux et oligo-éléments, peuvent avoir en plus de l'effet énergisant, un effet sur la dermatite atopique.

Aux côtés du lien que nous avons établi entre le microbiote intestinal et l'allergie, nous pouvons explorer le lien entre celui-ci et les troubles neurologiques. Dans une future recherche, il serait intéressant de développer l'axe intestin-cerveau et les mécanismes impliqués dans le développement de pathologies psychiatriques (trouble du spectre autistique, trouble bipolaire, schizophrénie, dépression, etc). À l'officine il serait envisageable de proposer un soutien diététique basé sur le régime Méditerranéen, rappeler l'importance d'une hygiène de vie saine (sommeil, repos, activité physique régulière et modérée, etc). Pour aider le pharmacien d'officine à enrichir ses connaissances sur le sujet, il existe un diplôme universitaire sur le thème « Conseils en Nutrition et Micronutrition à l'Officine ». Cette formation permettrait de mettre en place des conseils nutritionnels et micronutritionnels adaptés aux besoins du patient à travers des entretiens individuels, ce qui positionne le pharmacien au centre de la prévention primaire et secondaire de nombreuses pathologies.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Gérard P, Pot B, Bruley des Varannes S, Quénéhervé L, Bellaïche M, Mosca A, et al. Des micro-organismes et des hommes. La revue des Microbiotes. Rev Microbiotes. 2015;1:4-12.
2. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. 2017;81.
3. Rambaud J-C, Buts J-P, Corthier G, Flourié B. Flore microbienne intestinale. Physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext. France; 2004. 247 p.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Environmental Chemicals, the Human Microbiome, and Health Risk: A Research Strategy. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018. 122 p.
5. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal. Un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
6. Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. Nat Commun. 2015;6:7486.
7. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. 2010;464:59-65.
8. Almeida A, Mitchell AL, Boland M, Forster SC, Gloor GB, Tarkowska A, et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. Nature. 2019;568:499-504.
9. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, Díaz LE, Gómez-Martínez S, Marcos A. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. Nutrients. 2020;12.
10. De Filippis F, Pellegrini N, Laghi L, Gobbetti M, Ercolini D. Unusual sub-genus associations of faecal *Prevotella* and *Bacteroides* with specific dietary patterns. Microbiome. 2016;4:57.
11. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 2011;473:174-80.
12. Fonty G, Chaucheyras-Durand F. Les écosystèmes digestifs. Lavoisier. 2007. 384 p.
13. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. FEMS Microbiol Rev. 2004;28:405-40.
14. Pajot P, Glavieux V. Ce microbiote qui nous veut du bien. La Recherche. févr 2018;532:48.
15. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic

fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129.

16. Drago L, Panelli S, Bandi C, Zuccotti G, Perini M, D'Auria E. What Pediatricians Should Know before Studying Gut Microbiota. *J Clin Med*. 2019;8:1206.
17. Patricia M. Heavey, Ian R. Rowland. The Gut Microflora of the Developing Infant: Microbiology and Metabolism. *Microb Ecol Health Dis*. 1999;(2):75-83.
18. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17:13-25.
19. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010;34:S16-22.
20. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:5-16.
21. Veiga P, Juste C, Lepercq P, Saunier K, Béguet F, Gérard P. Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. *FEMS Microbiol Lett*. 2005;242:81-6.
22. Calmels N. Qu'est-ce que les vitamines ? - Laboratoire Nutergia [Internet]. [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/les-nutriments/vitamines.php>
23. Waugh A, Grant A, Cosserat J. Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Traduction de la 13e édition. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux, France; 2019. 592 p.
24. Ectors F. Physiologie humaine. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2015. 743 p.
25. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Médecine/Sciences*. 2016;32:961-7.
26. Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, Geuking MB, Lawson MA, Wyss M, et al. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun*. 22 sept 2015;6:8292.
27. Herath M, Hosie S, Bornstein JC, Franks AE, Hill-Yardin EL. The Role of the Gastrointestinal Mucus System in Intestinal Homeostasis: Implications for Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:248.
28. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30:492-506.
29. Bansal T, Alaniz RC, Wood TK, Jayaraman A. The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:228-33.
30. Dabard J, Bridonneau C, Phillipe C, Anglade P, Molle D, Nardi M, et al. Ruminococcin A, a New Lantibiotic Produced by a *Ruminococcus gnavus* Strain Isolated from Human Feces. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67:4111-8.

31. Blottiere HM, Buecher B, Galmiche J-P, Cherbut C. Molecular analysis of the effect of short-chain fatty acids on intestinal cell proliferation. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:101-6.
32. Recommandations Dermatite atopique de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 20 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
33. Marniquet M-E, Barbarot S. Dermatite atopique de l'enfant et de l'adolescent. *Rev Fr Allergol.* 2020;60:469-75.
34. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PloS One.* 2011;6:e17520.
35. Dermatitis ETFoA. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz.* 1993;186:23-31.
36. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med.* 2019;8:444.
37. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, Sanchez Viera M, Xiang LF, et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:2038-47.
38. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2009;136:S247-51.
39. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2015 [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
40. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4:1.
41. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84-92.
42. Dermato-Info. la dermatite atopique [Internet]. dermato-info.fr. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>
43. MIEUX VIVRE L'ECZÉMA | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fondationeczema.org/>
44. K. Abbas A, H. Lichtman A, Pillai S. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 6e édition. Elsevier Masson; 2020. 336 p.
45. Kobayashi N, Takahashi D, Takano S, Kimura S, Hase K. The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2345.

46. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio S-P, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:135-48.
47. Kolopp-Sarda M-N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab.* 2016;2016:39-47.
48. Goldberg R, Prescott N, Lord G, MacDonald T, Powell N. The unusual suspects - Innate lymphoid cells as novel therapeutic targets in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12:271-83.
49. Surana NK, Kasper DL. The yin yang of bacterial polysaccharides: lessons learned from *B. fragilis* PSA. *Immunol Rev.* 2012;245:13-26.
50. Deo SS, Mistry KJ, Kakade AM, Niphadkar PV. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2010;27:66-71.
51. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *The Lancet.* 1999;353:196-200.
52. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic Stromal Lymphopoietin: To Cut a Long Story Short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3:174-82.
53. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, Botti F, Mapelli M, Meller S, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:413-22.
54. 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;12:95.
55. Manetta J. Micronutrition et nutrithérapie. 2e édition. Sparte. 2020. 484 p.
56. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018;9:1459.
57. 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.* 2007;56:661-7.
58. Lee M-J, Kang M-J, Lee S-Y, Lee E, Kim K, Won S, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:1310-9.
59. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na Y-C, Kim HS. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:852-60.
60. Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:198-206.

61. Sun M, Wu W, Liu Z, Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017;52:1-8.
62. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol*. 2016;38:1167-76.
63. Riché D, Chos D. Micronutrition, santé et performance. De Boeck Supérieur. Bruxelles, Belgique; 2008. 372 p.
64. PiLeJe Laboratoire | Microbiotes, Micronutrition, Phytothérapie & Nutrition [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/>
65. Que sont les vitamines ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines>
66. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. *J Inorg Biochem*. 2019;195:120-9.
67. Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Biochimie de Harper, 6e édition. De Boeck Supérieur. Louvain-la-Neuve; 2017. 840 p.
68. Les probiotiques sont-ils utiles à notre flore intestinale ? avec l'UFC-Que Choisir [Internet]. Institut national de la consommation. 2020 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.inc-conso.fr/content/les-probiotiques-sont-ils-utiles-notre-flore-intestinale-avec-lufc-que-choisir>
69. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. 1995;125:1401-12.
70. Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol IJMM*. 2010;300:57-62.
71. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D, Ruzafa-Costas B, Genovés-Martínez S, Chenoll-Cuadros E, et al. Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:37-43.
72. Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, González-Segura Alsina D, Villegas Iglesias V. Effect of synbiotic supplementation on children with atopic dermatitis: an observational prospective study. *Eur J Pediatr*. 2018;177:1851-8.
73. Seité S, Zelenkova H, Martin R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:25-33.
74. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, Ahn K, Al-Hammadi S, Agarwal A, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease

Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.

75. Rusu E, Enache G, Cursaru R, Alexescu A, Radu R, Onila O, et al. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Exp Ther Med.* 2019;18:926-31.

76. Mihály J, Gamlieli A, Worm M, Rühl R. Decreased retinoid concentration and retinoid signalling pathways in human atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2011;20:326-30.

77. Park K. Role of Micronutrients in Skin Health and Function. *Biomol Ther.* 2015;23:207-17.

78. Maarouf M, Vaughn AR, Shi VY. Topical micronutrients in atopic dermatitis-An evidence-based review. *Dermatol Ther.* 2018;31:e12659.

79. Kim MJ, Kim S-N, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8.

80. Kim JE, Yoo SR, Jeong MG, Ko JY, Ro YS. Hair zinc levels and the efficacy of oral zinc supplementation in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:558-62.

81. Ilves M, Palomäki J, Vippola M, Lehto M, Savolainen K, Savinko T, et al. Topically applied ZnO nanoparticles suppress allergen induced skin inflammation but induce vigorous IgE production in the atopic dermatitis mouse model. *Part Fibre Toxicol.* 2014;11:38.

82. Ewing CI, Gibbs AC, Ashcroft C, David TJ. Failure of oral zinc supplementation in atopic eczema. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45:507-10.

83. Schlichte MJ, Vandersall A, Katta R. Diet and eczema: a review of dietary supplements for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6:23-9.

84. Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay DN. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:447-52.

85. Vitamine B3 - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b3-pp-niacine.html>

86. Proksch E, Nissen H-P, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol.* 2005;44:151-7.

87. Lee JH, Jeon Y-J, Choi JH, Kim HY, Kim T-Y. Effects of VitabridC12 on Skin Inflammation. *Ann Dermatol.* 2017;29:548-58.

88. Jaffary F, Faghihi G, Mokhtarian A, Hosseini SM. Effects of oral vitamin E on treatment of atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2015;20:1053-7.

89. Jafarinia M, Sadat Hosseini M, Kasiri N, Fazel N, Fathi F, Ganjalikhani Hakemi M, et al. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol Off J Can Soc Allergy Clin Immunol*. 2020;16:36.
90. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*. 2020;12:1185.
91. Prévenir l'hyperperméabilité intestinale - Laboratoires COPMED [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/content/69-lhyperpermeabilite-intestinale-source-de-nombreuses-pathologies>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Léa CARLUER

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DES DIRECTEURS DE THÈSE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21300071

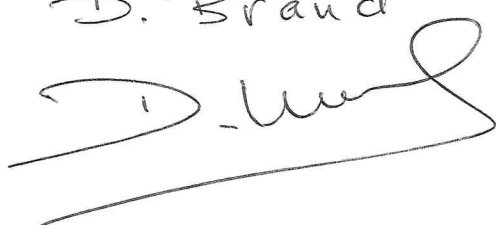
N° Thèse : 9

Nom et Prénom : CARLUER Léa

Sujet : RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE –
MICRONUTRITION ET PROBIOTIQUES

Tours, le : 18 mars 2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

D. Brand


Vu et Transmis :

Le Doyen




TITRE DE LA THÈSE

RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA DERMATITE ATOPIQUE –
MICRONUTRITION ET PROBIOTIQUES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'existence de bactéries dans nos intestins est une information connue. Elles constituent ce que l'on appelle le microbiote intestinal. Mais savez-vous que celui-ci peut être impliqué dans la dermatite atopique ? En étroite relation avec le système immunitaire, le moindre déséquilibre du microbiote intestinal peut faire basculer la balance vers un état pro-inflammatoire favorable à cette dermatose inflammatoire chronique. C'est pourquoi intervenir localement sur la peau mais aussi au sein du tube digestif grâce à la micronutrition permet de rééquilibrer le terrain atopique. Discipline en plein essor, la micronutrition s'invite de plus en plus à l'officine notamment avec les probiotiques, ce qui nécessite une qualification du pharmacien dans ce domaine.

Comment le microbiote intestinal est impliqué dans les manifestations allergiques cutanées ? Comment la micronutrition peut réguler cet état inflammatoire décrit dans la dermatite atopique ?

Ce sont deux problématiques que nous allons retrouver dans cette thèse. Deux parties présenteront les généralités sur le microbiote intestinal et la dermatite atopique. Une troisième partie traitera du lien entre le microbiote intestinal et la survenue de la dermatite atopique en relation avec le système immunitaire. Enfin, la quatrième partie présentera l'enjeu de la micronutrition, en particulier l'usage des probiotiques et de certains micronutriments qui ont montré des résultats encourageants dans l'amélioration des symptômes.

MOTS-CLÉS

Microbiote intestinal – Dermatite atopique – Allergies – Immunité – Micronutrition –
Probiotiques – Prébiotiques

JURY

PRESIDENT : M. **LANOTTE Philippe**, Pharmacien, Praticien Hospitalier, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS

MEMBRES :

- M. **BRAND Denys**, Directeur de thèse, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie – TOURS
- Mme **BURGAUD Sylvie**, Pharmacienne d'officine – TOURS
- Mme **BERNARD Clotilde**, Pharmacienne d'officine – PARIS
- M. **POUPET Cyril**, PhD, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS

Soutenue le 28 février 2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours