

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Microbiome cutané et maladies cutanées inflammatoires : un dialogue permanent ?



→ O. DEREURE

Département de Dermatologie,  
CHRU de MONTPELLIER.

**L**e microbiome cutané ainsi que l'immunité cutanée innée – couple dont on commence à peine à entrevoir l'équilibre délicat et l'implication dans les maladies inflammatoires mais aussi tumorales cutanées – font l'objet depuis quelques années d'une activité de recherche (et de publications) intense encore majoritairement descriptive mais qui pourrait évoluer sur un mode plus explicatif dans un avenir proche, en attendant que des cibles et des interventions thérapeutiques soient définies.

L'exemple le plus achevé et le mieux connu des interactions microbiome/immunité innée/affections cutanées inflammatoires reste encore à ce jour celui de la dermatite atopique.

## Le microbiome cutané

Le terme de microbiome (ou microbiote) désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques (le plus souvent), pathogènes facultatifs ou obligatoires : bactéries (bactériome), virus (virome), parasites (parasitome) et espèces fongiques (mycome). Les deux principaux microbiomes concernent le tube digestif et le revêtement cutané. Ils dépassent très largement l'hôte en termes de séquences génomiques totales, d'où le terme de "second génome" employé par certains auteurs.

Le microbiome – et notamment le bactériome commensal – est en équilibre permanent avec l'**immunité innée** qui constitue une première ligne de défense **rapide** mais **peu spécifique** et sans mémoire immunitaire, en particulier contre les agents pathogènes microbiens ou non, exogènes ou endogènes, par reconnaissance de "profils" moléculaires dangereux communs à diverses classes d'agents. L'immunité innée fait intervenir toute une série de barrières – physique, biologique (microbiome lui-même) et chimique (peptides antimicrobiens naturels tels que les  $\beta$ -défensines, les cathélicidines, la prodermicidine...) – mais plus spécifiquement une machinerie en trois temps : reconnaissance de danger par des récepteurs spécialisés intracellulaires (NLR) ou membranaires (TLR)/transmission du signal/réponse effectrice. Elle est liée essentiellement aux macrophages et aux kératinocytes. Les effecteurs peuvent être des cellules NK,

des macrophages activés ou encore des molécules telles que les cytokines et les peptides antimicrobiens (PAM).

L'**immunité adaptative** assure quant à elle une défense plus lente mais **plus efficace** car **plus spécifique** contre les agents pathogènes, liée aux lymphocytes T et B, et fait preuve de mémoire au contraire de l'immunité innée. Les interactions entre ces trois éléments sont complexes et en cours de décryptage. Il est très intéressant de constater que non seulement les éléments symbiotiques ou commensaux du microbiome cutané échappent à la réponse innée, mais qu'ils peuvent aussi contribuer à renforcer son efficacité en la maintenant active par une stimulation permanente, notamment *via* des composants des parois bactériennes et *via* certains PAM.

En ce qui concerne le bactériome, les techniques microbiologiques, historiquement basées sur les cultures, ont beaucoup évolué et reposent désormais sur la biologie moléculaire (notamment sur l'amplification de l'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S des ribosomes bactériens). Appliquées à la peau, ces techniques novatrices et surtout très puissantes, qui ne sont pas soumises à une sélection des germes par leur vivacité en culture, ont permis de mettre en évidence une grande diversité de germes jusqu'à présent insoupçonnée, avec des répartitions différentes selon les zones. Trois profils ou regroupements écologiques bactériens majeurs ont ainsi été définis (zones sèches vs humides vs sébacées), très similaires selon les indivi-

## MISES AU POINT INTERACTIVES

des sur une même zone. Divers facteurs externes et internes influencent cette bactériosphère cutanée. Par ailleurs, le bactériome n'est pas seulement présent dans les follicules pileux et à la surface de l'épiderme, mais aussi plus en profondeur dans le derme et l'hypoderme, mettant fin à l'illusion de la "préservation" de ces zones.

Les virus sont également représentés, mais leur analyse est plus délicate car il n'y pas de culture simple possible ni de séquence consensus analogue de l'ARNr bactérien. Force est de se tourner vers les techniques plus lourdes mais très puissantes de la métagénomique fonctionnelle utilisant le séquençage à haut débit et des méthodes de soustraction. Le virome cutané semble également très diversifié (HPV, polyomavirus – notamment MCPyV –, bactériophages...), mais sa connaissance ainsi que la compréhension de son rôle éventuel en physiologie ou dans les maladies inflammatoires cutanées restent très préliminaires.

### Dermatite atopique et microbiome cutané

L'analyse des relations entre le microbiome cutané et le bactériome de la dermatite atopique (DA) notamment est passée d'abord par une phase descriptive qui a utilisé les techniques de culture puis, plus récemment, par une phase moléculaire. Cette analyse a montré que, sur un plan "statique", il existe une colonisation chronique de la peau des atopiques par *S. aureus*. Celui-ci est présent chez 90 % des patients sur peau lésionnelle et non lésionnelle même à distance des lésions, avec récemment une augmentation du pourcentage des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Sur un plan "dynamique", on observe une réduction importante de la diversité bactérienne au cours des poussées, en particulier sur les zones "bastions", avec une augmentation parallèle du pourcentage de *S. aureus* et

de *S. epidermidis*, et une diminution très significative des autres espèces habituellement présentes (*Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*...).

Cette augmentation parallèle des deux espèces de staphylocoques peut être liée soit à un mécanisme compensatoire, les *S. epidermidis* tentant de contrôler la prolifération des *S. aureus* par un effet de concurrence sur les niches écologiques ou par la production de peptides antimicrobiens (PAM), soit à une vraie coprofilation pathologique. Une rediversification bactérienne est ensuite observée quand la poussée régresse avec le traitement local, avec restauration des espèces présentes à l'état de base. Il est très intéressant de constater que cette réduction de la diversité précède l'apparition des poussées cliniques et que la réapparition de la diversité précède également leur disparition.

Même si une peau saine est manifestement caractérisée par une diversité bactérienne normale, il est impossible de dire actuellement si cette réduction de la diversité est la cause ou la conséquence des poussées, et donc de décider quel est le phénomène initial. Quel que soit ce dernier, il est en revanche possible qu'un véritable cercle vicieux impliquant la réduction de la diversité bactérienne cutanée, la présence excessive de *S. aureus* et la pérennisation des phénomènes inflammatoires se mette en place.

Un autre concept intéressant a été élaboré récemment dans la DA, celui du biofilm bactérien constitué d'un agglomérat de bactéries associé à un feu-trage de polysaccharides sous forme de microbilles ± coalescentes. On retrouve apparemment un tel biofilm constitué de *S. aureus* dans les infundibulums des glandes eccrines dans la DA, réalisant une véritable occlusion sudorale susceptible d'être à l'origine du classique prurit thermo-induit. Cette véritable "miliaire eccrine infraclinique" pourrait également être responsable d'une insen-

sibilité relative aux antibiotiques (ATB) systémiques et d'une activation locale de l'immunité innée via les TLR2, avec production de cytokines pro-inflammatoires (notamment de TNF $\alpha$  et de médiateurs pruritogènes).

La restauration d'un équilibre et d'une diversité du bactériome cutané semble donc primordiale, mais les moyens d'y parvenir ne sont pas évidents : antibiothérapie séquentielle systémique ou topique, lutte contre les biofilms, bains ou gel de Dakin dilué, exploitation des propriétés antibactériennes des UV... Dans tous les cas, une réduction de la charge bactérienne est en effet obtenue, mais la recolonisation est rapide et l'influence sur le cours de la maladie n'est pas évidente.

De nouveaux concepts ont alors vu le jour pour tenter d'agir sur les anomalies du microbiome cutané et de l'immunité innée dans la DA : restaurer l'activité probablement déficitaire des TLR par l'emploi d'agonistes locaux, utilisation d'anticorps anti-IL23 dans les formes "intrinsèques" (essai en cours), applications topiques de peptides antimicrobiens de synthèse (céragénines), inhibiteurs des toxines de *S. aureus*, emploi de textiles antibactériens...

### Autres maladies cutanées inflammatoires

Dans les autres affections cutanées inflammatoires, les investigations et les concepts ne sont pas aussi aboutis que pour la DA, car la recherche a été nettement plus tardive et moins développée.

Dans l'acné, on peut citer la classique intervention de *Propionibacterium acnes*, qui entraîne une libération de certaines enzymes (lipase, protéase, hyaluronidase) et donc d'acides gras irritants, mais également de cytokines chimiotactiques engendrant une activation des PNN et du Ct, tandis qu'on constate des anomalies

## MISES AU POINT INTERACTIVES

de l'immunité innée avec stimulation de l'expression et activation de TLR2 et 3. Par ailleurs, il ne s'agit pas vraiment de modifications quantitatives de *P. acnes*, mais plutôt de modifications qualitatives avec, au contraire de la DA, une diversification des souches sur peau acnéique – contre une seule souche sur peau normale – dont certaines hébergent des gènes de virulence (résistance aux ATB, enzymes lytiques...). Enfin, il existe, semble-t-il, une association avec d'autres bactéries dans le follicule pileux (*Streptococcus epidermidis*, *Staphylococcus epidermidis*, gram -, etc).

Dans la rosacée, le rôle des *Demodex* est bien connu mais les mécanismes qui le sous-tendent – éventuellement liés au

départ à des modifications d'origine génétique du comportement cutané car la part génétique dans la rosacée n'est pas négligeable – commencent à s'éclaircir avec entre autres :

- rupture de la barrière cutanée et exacerbation de la réponse inflammatoire à des stimuli variés mais normalement peu agressifs (par augmentation de l'expression de TLR2 en réponse à la chitine);
- rôle de “véhicule” de certaines bactéries intestinales agressives qui dégradent les tissus et accentuent la réponse inflammatoire;
- anomalies de l'immunité cutanée innée (altérations de l'expression de TLR2, taux élevés de la protéase kallikréine 5 (KLK5) et expression anormale de la cathélicidine LL-37).

Dans le psoriasis, les données descriptives sont encore conflictuelles et en cours d'étude, mais il semble là aussi exister des modifications du bactériome et du virome sur les lésions et la peau périlésionnelle, avec retour à la normale, notamment après un traitement anti-TNF $\alpha$ . La question “cause ou conséquence” se pose dans les mêmes termes que pour la DA.

---

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.