

MISES AU POINT INTERACTIVES

Microbiome cutané et dermatite atopique : un second génome ?



→ O. DEREURE

Département de Dermatologie,
CHRU MONTPELLIER.

La physiopathologie de la dermatite atopique, affection fréquente qui peut toucher jusqu'à 25 % des enfants et 7 % des adultes dans les pays industrialisés, reste un puzzle complexe même si sa compréhension progresse très rapidement depuis plusieurs années. Elle fait intervenir à l'évidence des facteurs intrinsèques et extrinsèques, notamment des allergènes de l'environnement qui interagissent avec un terrain particulier de nature génétique lequel perturbe tant la barrière cutanée (résultats de mutations de la filaggrine notamment) que la réponse immunitaire avec un déséquilibre de l'immunité adaptative au profit des lymphocytes TH2, une hyperproduction d'IgE et la production de certaines cytokines telles IL4, IL5 et TSLP.

Diverses théories ont fleuri au fil du temps pour expliquer ce déséquilibre en dehors du terrain génétique, en particulier "hygiéniste" avec diminution

des stimuli infectieux habituels en raison d'un environnement hypersécurisé dans les pays les plus avancés sur le plan socioéconomique. La distinction DA intrinsèque vs extrinsèque en fonction de l'importance relative des facteurs intrinsèques (génétiques) et extrinsèques (influence de l'environnement) reste en partie d'actualité, même s'il faut probablement se garder d'une modalisation simpliste voire manichéenne qui n'a pas grand sens en pratique.

Dans ce schéma général qui se précise peu à peu, est venu se glisser récemment un troisième partenaire, intermédiaire (à tous les sens du terme) entre l'intrinsèque et l'extrinsèque, le **microbiome cutané** mais aussi l'immunité cutanée innée, couple dont on commence à peine à entrevoir le rôle majeur dans les poussées de la maladie, mais peut-être aussi dans sa physiopathologie globale.

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 et espèces fongiques (mycome). Les deux principaux microbiomes concernent le tube digestif et le revêtement cutané, et dépassent très largement l'hôte en masse génomique totale d'où le terme de "second génome". Le microbiome, notamment commensal, est en équilibre avec l'immunité innée qui constitue une première ligne de défense **rapide** mais **peu spécifique** contre les agents pathogènes par reconnaissance

de "profils" dangereux communs à diverses classes d'agents, liée essentiellement aux macrophages et aux kératinocytes. 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 contrairement à l'immunité innée. Les interactions entre ces trois éléments sont complexes et en cours de décryptage.

En ce qui concerne le bactériome, les techniques microbiologiques, historiquement basées sur les cultures, ont beaucoup évolué et reposent désormais sur la biologie moléculaire basée sur l'amplification de l'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S des ribosomes bactériens. Appliquées à la peau, ces techniques ont permis de mettre en évidence une grande diversité de germes, avec des répartitions différentes selon les zones (sèches vs humides vs sébacées) mais assez similaires selon les individus 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.

MISES AU POINT INTERACTIVES

Le virome cutané semble également très diversifié (HPV, polyomavirus notamment MCPyV, bactériophages...), mais sa connaissance ainsi que la compréhension de son rôle éventuel restent très préliminaires.

L'immunité naturelle est constituée de toute une série de barrières : physique, biologique (microbiome lui-même) et chimique (peptides antimicrobiens naturels tels β -défensines, cathélicidines, pro-dermcidine, etc.), et est mise en activité par la reconnaissance de certains motifs moléculaires communs à une famille pathogène par des récepteurs spécialisés intracellulaires (NLR), ou membranaires (TLR). Les éléments symbiotiques ou commensaux du microbiome cutané échappent à cette réponse innée, mais peuvent contribuer à son efficacité en la maintenant active par une stimulation permanente.

Dermatite atopique et microbiome cutané

Les raisons qui peuvent pousser à s'intéresser au microbiome cutané dans la DA sont en fait multiples : anomalies de la barrière cutanée, quasi constantes dans la DA et qui autorisent une pénétration transépidermique plus facile des micro-organismes ; fréquence particulière des surinfections bactériennes et virales ; prévalence importante "classique" de *S. aureus* sur la peau des atopiques ; progrès majeurs des techniques microbiologiques ; meilleure compréhension de l'importance de l'immunité innée cutanée et des relations microbiome/immunité innée/immunité adaptative modulant l'inflammation cutanée.

L'analyse des relations avec le microbiome cutané, notamment le bactériome, passe d'abord par une phase descriptive qui a utilisé les techniques de culture puis, plus récemment, moléculaires. Cette analyse a montré que, sur un plan statique, il existe une colonisation

chronique de la peau des atopiques par *S. aureus* présent chez 90 % des patients sur peau lésionnelle et non lésionnelle, avec récemment une augmentation du pourcentage des SARM.

Sur un plan dynamique, on observe une réduction importante de la diversité bactérienne au cours des poussées, surtout sur les zones "bastions" avec augmentation parallèle du pourcentage de *S. aureus* et *S. epidermidis* et une diminution des autres espèces (*Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*...). Cette augmentation parallèle des deux espèces de staphylocoques peut être liée soit à un mécanisme compensatoire pour contrôler la prolifération des *S. aureus*, soit à une vraie coprofilation pathologique.

Une rediversification bactérienne est ensuite observée sous traitement local, avec restauration des espèces présentes à l'état de base. Il est très intéressant de constater que cette réduction de diversité précède l'apparition des poussées cliniques, et que la réapparition de la diversité précède leur disparition. Par ailleurs, on observe une surreprésentation d'espèces rares (*Rothia*) quel que soit l'état cutané. Même si une peau saine est manifestement caractérisée par une diversité bactérienne normale, il est impossible de dire actuellement si cette réduction de diversité est cause ou conséquence des poussées et donc de décider quel est le phénomène initial. Il est en revanche possible que, quel que soit ce dernier, un véritable cercle vicieux impliquant la réduction de la diversité bactérienne cutanée se mette en place.

Un concept intéressant a été élaboré récemment dans la DA, celui du biofilm bactérien. Ce biofilm est un agglomérat de bactéries associé à un feutrage de polysaccharides sous forme de microbilles $\pm$ 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 qui pourrait être à l'origine du classique prurit thermo-induit. Cette véritable miliaire eccrine infraclinique pourrait également être responsable d'une insensibilité relative aux ATB systémiques et d'une activation locale de l'immunité innée via les TLR2, avec production de cytokines pro-inflammatoires, notamment de TNF α et de médiateurs pruritogènes.

Le microbiome non bactérien a été peu étudié dans la DA, et aucun lien conceptuel n'a vraiment été établi avec la maladie et ses poussées. Toutefois, il est classiquement observé une probable prédominance de certaines espèces de *Malassezia* (*M. globosa*, *M. sympodialis*...) dans les lésions inflammatoires chroniques de l'extrémité cervico-céphalique (*head and neck dermatitis*), une surreprésentation d'autres espèces mycosiques (levures) et une densité plus importante de *Demodex* sur la peau inflammatoire et d'allure normale des atopiques sans qu'on puisse vraiment préciser l'existence de liens avec les poussées. En ce qui concerne le virome, aucune étude spécifique n'a été menée, et tout reste à découvrir.

Le partenaire du microbiome cutané, l'immunité innée, ne fonctionne pas normalement dans la DA. Mais, là encore, il est difficile de dire s'il s'agit de causes ou de conséquences des modifications du bactériome, et un cercle vicieux auto-aggravé est là aussi parfaitement envisageable. Globalement, l'immunité innée est moins efficace ou d'efficacité "déviée" dans la DA par divers mécanismes : inefficacité de la barrière cutanée physique par altération de la couche cornée (mutations de la filaggrine, des protéines de type SPR de l'enveloppe cornée), altérations fonctionnelles ou mutation inactivatrice du TLR2 à l'origine d'une sensibilité particulière aux bactéries (prolifération anormale de *S. aureus* +++), altérations des NLR, anomalies des peptides antimicrobiens

(réduction des cathélicidines, défensines, dermcidine, etc. peut être liée à la production de cytokines TH-2 dépendantes, ou encore activation excessive à l'état de base mais induction moins efficace en cas d'agression). Par ailleurs, les anomalies des peptides antimicrobiens pourraient participer à l'altération de la barrière physique.

Implications thérapeutiques potentielles

La restauration d'équilibre et d'une diversité du bactériome cutané semble donc primordiale, mais les moyens d'y parvenir ne sont pas évidents : antibio-

thérapie séquentielle systémique ou topique, lutte contre les biofilms, bains ou gel de Dakin dilué, exploitation des propriétés antibactériennes des UV, etc. 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 se sont alors fait 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), appli-

cations topiques de peptides antimicrobiens de synthèse (céragénines), inhibiteurs des toxines de *S. aureus*, emploi de textiles antibactériens... L'exploration du rôle des virus (bactériophages notamment) sera peut-être une piste prometteuse et probablement non restreinte à la DA. Ces innovations sont d'autant plus nécessaires que le niveau de preuve de l'impact des traitements antibactériens actuels sur le cours de la DA est jugé "moyen" selon la célèbre base de données Cochrane... Peut (et doit...) mieux faire !

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