Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Dermatite atopique, microbiote, probiotiques : quoi de neuf ?

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR E. AMSLER
Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Le 6 décembre, au cours des dernières journées Dermatologiques de Paris, les laboratoires MAYOLY SPINDLER ont organisé un symposium satellite sur le thème Dermatite atopique, microbiote, probiotiques : quoi de neuf ? animé par les Prs F. Boralevi, F. Joly-Gomez et J. P. Lacour. En voici les principaux points forts.

Microbiote et dermatite atopique : où en est-on ?

D'après la communication du Pr Franck Boralevi (Bordeaux).

Le terme de microbiote ou microbiome remplace désormais le terme de flore microbienne. Il correspond à l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique comme la peau ou le tube digestif par exemple. Il représente environ 1 à 2 kg du poids corporel d'un être humain et comporte 10^{13} à 10^{14} bactéries, ce qui est supérieur au nombre total de cellules humaines. Le microbiote est constitué de champignons, de virus, de phages et de bactéries principalement de 5 types : Actinobactéries, Protéobactéries firmicutes, Bacteriodetes et Verrucomicrobia.

Le microbiote digestif a différents rôles comme la modulation du système immunitaire, l'interaction avec la barrière intestinale, la production de vitamines aidant à la digestion, la protection contre des pathogènes… Il a également une action centrale par l'intermédiaire de métabolites absorbés dans la circulation générale. Son impact dépasse le tube digestif, ce qui amène aujourd'hui à considérer le microbiote intestinal comme un "deuxième cerveau". Le microbiote intestinal est impliqué dans de nombreuses affections inflammatoires qui ont comme dénominateur commun la diminution de la diversité bactérienne ou la perte de bactéries commensales comme *Faecalibacterium prausnitzzi* ou *Akkermansia muciniphila*.

Au niveau cutané, le microbiote représente 10^6 bactéries/cm^2 de peau et est composé de plus de 500 espèces différentes dont la représentation varie selon les sites cutanés et les individus, constituant ainsi une carte d'identité microbienne propre à chacun. Dans la peau normale, le microbiote joue un rôle essentiel de compétition avec les bactéries pathogènes et de modulation cellulaire.

Dans la dermatite atopique (DA) où la barrière cutanée est altérée, il existe une dysbiose responsable d'un déficit de production des peptides antimicrobiens, d'une colonisation par le staphylocoque doré, d'une pénétration microbienne et d'une inflammation Th2 prédominante. Il a également été mis en évidence des variations du microbiome cutané à l'occasion des poussées de DA [1] avec une perte majeure de diversité microbienne au profit du staphylocoque (***fig. 1***).

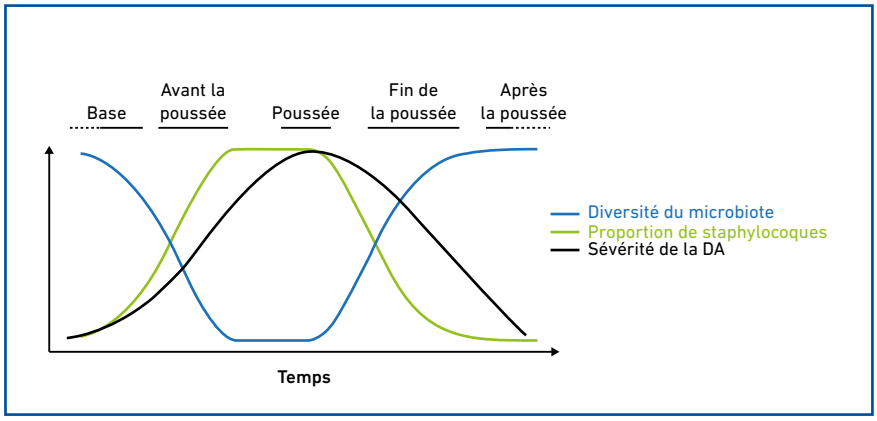

Fig. 1 : Variations du microbiome cutané au cours de la DA.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Comment moduler ou agir sur le microbiote ?

D'après la communication du Pr Francisca Joly-Gomez (Clichy).

Les êtres humains hébergent plusieurs microbiotes : cutané, vaginal, pulmonaire et aussi digestif. Ce dernier est l'écosystème le plus complexe du corps humain. Nous vivons en parfaite tolérance et harmonie avec notre écosystème mais un déséquilibre ou une dysbiose (rupture d'harmonie) du microbiote intestinal peut survenir et entraîner des pathologies.

Selon la définition de la FAO (Food and Agriculture Organization) et de l'OMS, les probiotiques sont des "*microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte*". Ce sont des bactéries que l'on classe selon leur famille, genre, espèce et souche. On distingue essentiellement des *Bacteroidetes*, des *Actinobacteria* et des *Firmicutes*. Les principaux effets santé des probiotiques sont la digestion du lactose, la modulation du système immunitaire, l'inhibition des pathogènes, la modification du microbiote intestinal et l'intégrité de la barrière intestinale.

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires de nature oligosaccharidique qui ne sont pas digérés dans l'intestin grêle de l'homme mais fermentés dans le côlon. Ils stimulent sélectivement la croissance et/ou l'activité de quelques bactéries de la flore colique normale (comme les bifidobactéries et lactobacilles).

L'alimentation joue aussi un rôle dans la modulation du microbiote. Certains aliments à base de lait permettent un apport en probiotiques naturels, comme le kéfir, les yaourts ou le fromage. Les aliments fermentés comme la choucroute, la pâte miso, que certains décrivent comme des "super aliments", peuvent être également considérés comme des probiotiques naturels. D'autres aliments sont quant à eux des prébiotiques naturels : artichaut, chicorée, lait maternel, lait de vache par exemple.

La transplantation de microbiote fécal est une révolution en gastroentérologie. La colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* est la première cause de diarrhée infectieuse nosocomiale causée par la réduction de diversité intestinale avec les antibiotiques. La transplantation du microbiote fécal, en cas d'infection récidivante à *Clostridium difficile*, vise à inonder le tube digestif d'un patient atteint avec les bactéries d'un sujet sain et permet la guérison dans plus de 94 % des cas. De nombreuses études s'intéressent aujourd'hui aux applications de la transplantation du microbiote fécal à d'autres maladies inflammatoires digestives comme la rectocolite hémorragique.

Du nouveau dans la DA légère à modérée : un probiotique par voie orale

D'après la communication du Pr Jean-Philippe Lacour (Nice).

La première étude sur l'intérêt des probiotiques dans la DA est une étude finlandaise publiée en 2001 [2] qui a montré l'intérêt préventif des probiotiques administrés en fin de grossesse et lors des 6 premiers mois de vie sur la survenue d'une DA. Ces premiers résultats encourageants n'ont pas été confirmés par la suite par d'autres études mais il s'agissait d'études de faibles effectifs, non randomisées le plus souvent, donc avec des résultats difficilement comparables car effectués avec des souches différentes et dans des pays différents.

En 2018, il a été publié dans le *JAMA Dermatology* un article rapportant les résultats d'une étude espagnole monocentrique, contrôlée *versus* placebo, en double aveugle [3]. Ce travail a évalué l'intérêt de l'administration d'une association à part égale de 3 différentes souches de probiotiques (*Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus casei*) à la dose de 10^9 CFU par gélule (Probiolog Derma) sur les symptômes d'une population pédiatrique atteinte de dermatite atopique légère à modérée.

L'étude avait 2 objectifs : déterminer si cette association de probiotiques était efficace pour améliorer le SCORAD dans la DA de l'enfant et diminuer le nombre de jours d'utilisation de dermocorticoïdes. Les enfants inclus étaient âgés de 4 à 17 ans et atteints de dermatite atopique légère à modérée (SCORAD 20 à 40). Les patients avaient déjà été traités par des dermocorticoïdes et suivaient un régime méditerranéen de haute qualité. Les critères d'exclusion étaient représentés par l'existence d'un traitement systémique (corticoïdes, méthotrexate ou anti-TNF) dans les 3 mois précédents, la prise d'antibiotiques dans les 2 semaines précédentes, une intolérance au gluten et/ou au lactose et une infection bactérienne.

Les patients ont été randomisés en 2 groupes : un groupe probiotique recevant 1 gélule par jour contenant 10^9 CFU de l'association des 3 souches et un groupe placebo. Tous pouvaient utiliser des dermocorticoïdes (méthylprednisolone), des

émollients et un antihistaminique par voie orale. Les critères de jugement principaux étaient les variations du SCORAD entre l'inclusion et la semaine 12 et la durée d'utilisation des dermocorticoïdes pendant les poussées au cours des 12 semaines. Une poussée était définie par l'aggravation de la DA conduisant à l'utilisation de dermocorticoïdes pendant au moins 3 jours consécutifs. Les critères de jugement secondaires étaient définis, quant à eux, par les variations des valeurs plasmatiques de différentes cytokines (IL4, IL5, IL10, IL13) entre l'inclusion et la semaine 12 et des taux des éosinophiles, des IgE et de la LDH.

50 patients ont été inclus (26 dans le groupe probiotique et 24 dans le groupe placebo). Les résultats objectivent une diminution significativement ($p < 0,001$) plus importante du SCORAD dans le groupe probiotique que dans le groupe placebo à 12 semaines (moins 83 % *versus* 24 %) (***fig. 2***). L'amélioration portait également sur la surface corporelle atteinte, sur l'intensité des lésions avec respectivement une diminution de 98 % *versus* 41 % (***fig. 3***) et de 78 % *versus* 12 %.

Le score IGA objectivait quant à lui un nombre beaucoup plus important d'enfants quasi blanchis à 12 semaines comparativement au groupe placebo. Une différence significative était notée entre les 2 groupes en faveur du probiotique pour le nombre de jours d'utilisation des dermocorticoïdes, tant pour traiter les poussées (OR : 0,63 ; IC 95 % : 0,51-0,78 ; $p < 0,001$) que pour le nombre total de jours d'utilisation (OR : 0,77 ; IC 95 % : 0,65-0,91 % ; $p < 0,003$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les différents biomarqueurs entre l'inclusion et S12. Aucun événement indésirable n'était noté dans les 2 groupes.

Cette étude a mis en évidence une efficacité de la combinaison de probiotiques contenue dans Probiolog Derma en traitement adjuvant de la DA modérée de l'enfant en permettant une réduction du SCORAD, une diminution du recours aux dermocorticoïdes et une réduction significative de l'étendue et de l'intensité des lésions.

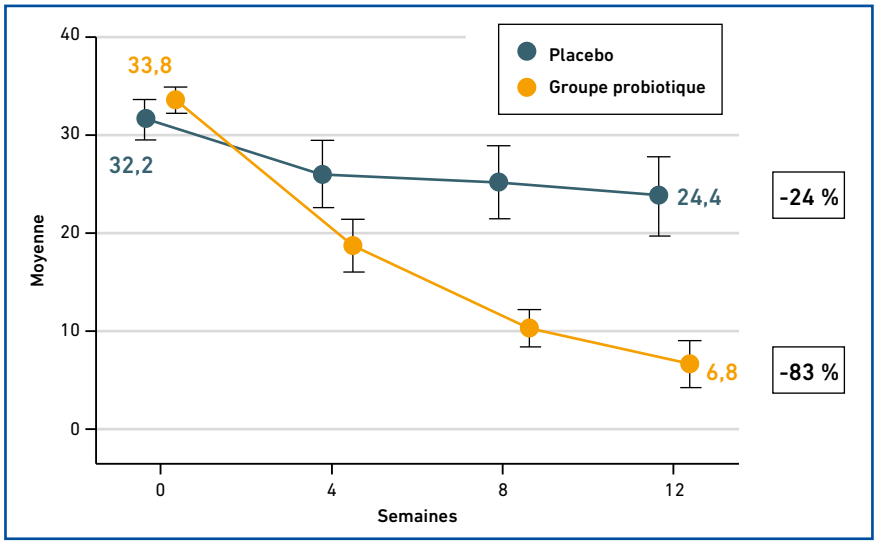

Fig. 2 : Résultats sur le SCORAD.

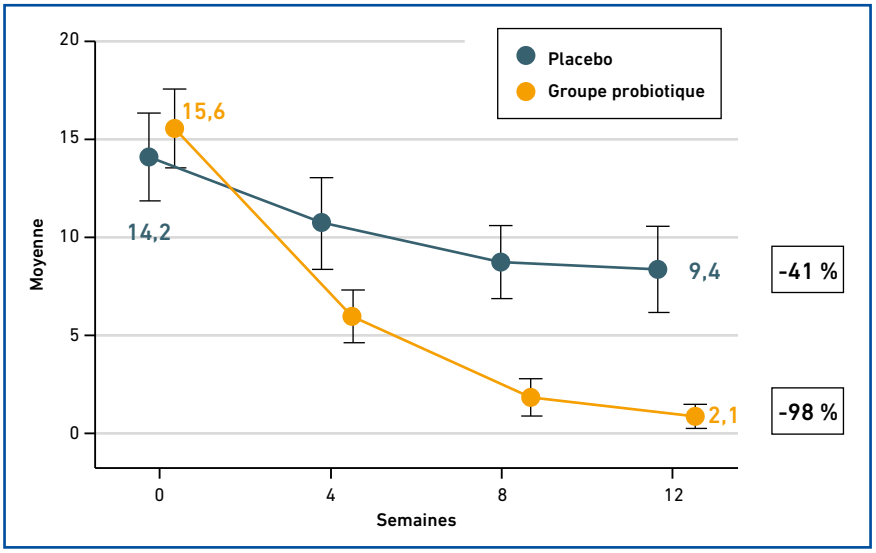

Fig. 3 : Résultats sur la surface atteinte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kong HH, Oh J, Deming C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Gen Res*, 2012;22:850-859
2. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001;357:1076-1079.
3. Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D *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: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2018;154:37-43.