

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

L'axe intestin-peau



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Comme l'intestin, la peau est une interface entre l'organisme et le milieu extérieur. Ces deux organes exercent une fonction de barrière essentielle à l'homéostasie. Ils forment les premières lignes de défense du système immunitaire (SI) avec un réseau vasculaire dense et une innervation riche leur conférant des rôles cruciaux dans l'immunité et le système neuroendocrine. Il existe une intime connexion bidirectionnelle entre l'intestin et la peau. La santé gastro-intestinale est reliée à l'homéostasie cutanée : on parle dès lors de l'axe intestin-peau. En cas de dermatose, l'intestin perméable (*leaky gut*) et la peau perméable (*leaky skin*) sont deux barrières essentielles devenues poreuses. L'augmentation de la perméabilité de l'épiderme et de la barrière intestinale est due aux interactions augmentées des allergènes et des pathogènes avec les récepteurs inflammatoires des cellules immunitaires [1].

La contribution du microbiote intestinal (MI) a été identifiée dans des pathologies cutanées telles que l'acné, la dermatite atopique (DA), le psoriasis et la rosacée [2].

De nouvelles perspectives thérapeutiques émergent en dermatologie avec des interventions nutritionnelles, des prébiotiques et des probiotiques. En effet, les probiotiques *per os* sont utiles non seulement pour une meilleure santé digestive mais aussi pour la prise en charge de maladies inflammatoires. Nous en apportons la preuve par des études cliniques récentes qui élargissent notre arsenal thérapeutique en dermatologie.

■ Le microbiome intestinal

Le rôle du MI, en tant que déterminant important de la santé humaine et des maladies, a émergé en recherche médicale. Un déséquilibre dans la balance du MI est impliqué dans l'obésité, le diabète de type 2, l'atopie et les maladies inflammatoires intestinales ; les mécanismes biochimiques sont connus. Les relations entre le MI et son rôle potentiel dans la pathogénie des dermatoses constituent un domaine de recherche que l'on commence seulement à comprendre [2].

L'intestin fournit la résidence pour une vaste communauté de bactéries avec leur génome et leurs métabolites nommés le microbiome intestinal. À la fois dans l'intestin et la peau, un équilibre harmonieux dans leur microbiote est important pour maintenir l'homéostasie. Le microbiome fournit de grands bénéfices à l'hôte, comme l'éducation du système immunitaire, la protection contre les pathogènes, la décomposition des métabolites et la maintenance d'une barrière fonctionnelle [1].

La peau et l'intestin ont beaucoup de similitudes, ne serait-ce qu'anatomiquement entre les jonctions serrées des entérocytes et celles des kératinocytes. Il reste à comprendre comment la peau et

l'intestin communiquent et influencent leur santé réciproque. Ils opèrent comme des organes neuro-immuno-endocrines et participent à une communication essentielle avec le système nerveux, le SI et le système endocrine.

C'était en 1930, il y a déjà 91 ans, que Stokes et Pillsbury évoquaient pour la première fois l'axe cerveau-intestin, attribuant la dépression à un MI altéré, faisant le lit des maladies de peau inflammatoires.

■ Le microbiome cutané

Le microbiote cutané (MC) comprend la totalité des microorganismes à la fois à la surface et dans la peau. On a retrouvé des bactéries commensales dans les annexes cutanées (glandes sudorales et sébacées) ainsi que dans le derme, voire dans l'hypoderme. Ce MC comporte des germes permanents et transitoires avec de grandes variations interpersonnelles et temporelles [3].

Quatre phyla prédominent, à savoir *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*. Les trois principaux genres sont les *Corynebacteria*, *Propionibacteria* et *Staphylococci*.

Le microbiote varie selon trois microenvironnements de la peau :

- les zones humides, dans lesquelles on retrouve des *Corynebacteria* et des *Staphylococci* ;
- les zones grasses, où se concentrent plutôt des *Propionibacteria* ;
- les zones sèches, qui abritent une population mixte.

Beaucoup de conditions cutanées sont associées à un déséquilibre du microbiome cutané.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Mode de communication de l'intestin vers la peau

L'intestin communique avec la peau de plusieurs manières :

● L'absorption des nutriments a un effet direct sur la peau

La prise de caroténoïdes est corrélée à une couleur jaune-orangé de la peau et la supplémentation en bêta-carotène a été étudiée dans la prévention des coups de soleil. Par ailleurs, la prise orale de vitamine E peut être délivrée dans la peau, spécialement à travers les glandes sébacées.

● L'absorption des nutriments stimule un changement hormonal

Les protéines de lait sont associées à une augmentation de la sécrétion d'insuline et seraient responsables des poussées d'acné. *L'insulin-like growth factor 1* (IGF-1) active les glandes sébacées à produire plus de médiateurs inflammatoires et de sébum, déclenchant une aggravation de l'acné. Par ailleurs, la consommation de carbohydrates raffinés (glucides) avec un index glycémique (IG) élevé peut accroître la concentration d'IGF-1 et augmenter le risque acnéique [4].

● L'influence du MI sur le système immunitaire

Le MI interagit avec le SI et éduque les cellules T régulatrices, conduisant à une inflammation n'importe où dans le corps. Elles semblent jouer un rôle important dans les maladies de peau inflammatoires et les maladies auto-immunes.

● La modulation du microbiome intestinal et son influence sur le SI local

Le MI et les cellules intestinales interagissent et libèrent des métabolites qui peuvent avoir des effets à distance sur la peau. Des études préliminaires ont sug-

géré que des modifications du MI et les médiateurs inflammatoires dérivés du microbiote pouvaient avoir un impact sur une inflammation chronique et sur le risque de maladies cardiovasculaires, d'obésité et de diabète. Il y a de plus en plus d'évidences que des médiateurs dérivés de l'intestin peuvent aussi communiquer avec la peau. Ce sont, d'une part, les lipopolysaccharides (LPS), issus des bactéries gram-, qui joueraient un rôle dans l'acné inflammatoire, et d'autre part, les acides gras à chaînes courtes (AGCC) comme le butyrate, l'acétate et le propionate, qui sont issus de la fermentation des carbohydrates fermentescibles par certaines bactéries du MI. En particulier, le butyrate améliore la fonction de barrière épithéliale et diminue sa perméabilité; c'est aussi un carburant des colonocytes. Ces AGCC interagissent avec des récepteurs cutanés et affectent directement la peau en modifiant les bactéries commensales cutanées. Ils peuvent moduler l'inflammation : les acnéiques ont des niveaux plus bas dans le sang que les patients sains.

Le microbiote intestinal associé à des pathologies cutanées

1. Acné vulgaire

● Physiopathologie

L'acné vulgaire (AV) est une maladie multifactorielle dont les principaux facteurs sont une prédisposition génétique, la composition du microbiome cutané, le statut hormonal et immunologique de l'hôte, la production de sébum, l'alimentation, la déficience du facteur de *transcription factor forkhead box protein O1* (FOXO1) et la dérégulation de l'IGF-1 [1].

La *Western diet* [4] est enfin reconnue comme responsable de l'acné. Elle est caractérisée par trois classes d'aliments : les produits laitiers animaux, les sucres à index glycémique (IG) élevé et

les acides gras saturés (AGS) incluant les AG trans et la déficience en AG polyinsaturés oméga-3.

Cette alimentation active des voies de signalisation métabolique dérivées des nutriments telles :

- la voie de l'insuline et de l'IGF-1 qui suppriment l'activité de FOXO1 ;
- la voie de la *kinase mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC 1).

Cette diète provoque une hyperséborrhée et une modification de la composition du sébum (synthèse augmentée d'acides gras et de triglycérides) qui stimule la prolifération de *Cutibacterium acnes* par le biais d'une stimulation incontrôlée du *sterol regulatory element binding protein 1* (SREBP-1) [4].

● Microbiome cutané [5-6]

L'acné vulgaire est la première dermatose pour laquelle une dysbiose cutanée (DC) a été liée à la pathologie [7]. Grâce à la métagénomique (séquençage et analyse de l'ADN des bactéries), on comprend mieux les interactions du microbiome de l'hôte qui affectent à la fois l'homéostasie de l'immunité innée et celle de l'immunité adaptative et qui semblent être le facteur central de l'AV [5]. Celle-ci est caractérisée par la prédominance de certaines souches de *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*) avec des phénotypes plus virulents pouvant être pro-inflammatoires. On constate aussi une augmentation de l'abondance de *Staphylococcus epidermidis*. Cette DC, qui est un déséquilibre de la biodiversité des bactéries, contribue à l'immunobiologie de l'acné.

● Microbiome intestinal

Les acnéiques ont une diversité moindre de leur MI avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* [8]. L'hypochlorhydrie de l'estomac est souvent retrouvée. La conséquence sera une mauvaise diges-

tion des protéines qui arriveront telles quelles dans le côlon, non hydrolysées en acides aminés, et favoriseront une flore de putréfaction avec des gaz malodorants. Cette flore colonique peut remonter dans l'intestin grêle pour y pulluler et provoquer un SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*).

Un régime riche en graisses réduit les niveaux des bactéries intestinales. Il augmente la concentration des LPS qui contribuent au développement d'une inflammation systémique en affaiblissant l'intégrité de l'épithélium du côlon et de la fonction de barrière, en diminuant l'épaisseur de la couche de mucus et en augmentant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

● Intérêt des probiotiques dans l'acné

Kober et Bowe, dans un article de 2015, recensent toutes les études sur les effets de probiotiques oraux sur la régulation immunitaire, l'acné et le photovieillement [9]. Mais une étude de 2016 [10] est allée plus loin avec des biopsies cutanées et a permis d'évaluer la supplémentation d'une souche de *Lactobacillus rhamnosus* SP1 sur l'expression des gènes cutanés impliqués dans la voie de signalisation de l'insuline et sur l'amélioration de l'acné. Il s'agit d'une étude randomisée, menée en double aveugle contre placebo chez 20 adultes acnéiques pendant 12 semaines. Un groupe de 10 personnes reçoit le probiotique, l'autre groupe reçoit le placebo. Deux biopsies cutanées ont pu être réalisées avant le début du traitement et une autre à la fin des 12 semaines de traitement. Le groupe probiotique a montré une réduction de 32 % du gène de l'IGF-1 et une augmentation de 65 % du facteur de transcription FOXO1 au niveau des zones d'acné avec une amélioration significative des lésions d'acné. Ce traitement sûr a été bien toléré. Il semble que les probiotiques améliorent la résistance à l'insuline grâce à des effets métaboliques directs ou en corrigeant la dysbiose intestinale (DI).

Par ailleurs, les probiotiques appliqués localement dans des cosmétiques améliorent la barrière cutanée et augmentent secondairement les peptides antimicrobiens (PAMs).

2. Dermatite atopique

Les interactions hôte-microbiome peuvent déterminer le statut de la dermatite atopique (DA). *Staphylococcus aureus*, ayant une présence accrue dans le MC, joue des rôles clés dans le développement et l'établissement de la DA. Son augmentation aura pour conséquence une stimulation de l'immunité, une inflammation, une altération de la barrière cutanée *via* des protéases et des céramidases, et un risque de surinfection [3]. Il pourrait altérer l'activité suppressive des cellules Treg [11]. L'inflammation est conduite par le mécanisme des cytokines de la voie Th2. Par ailleurs, 30 % des Caucasiens ont une mutation sur le gène de la filaggrine qui code pour une protéine cruciale dans la régulation de l'homéostasie épidermique : cette mutation aggrave la sécheresse cutanée.

Le MI doit contribuer au développement, à la persistance et à la sévérité de la DA *via* des mécanismes immunologiques, métaboliques et neuroendocrines. Une moindre diversité est trouvée chez les nouveau-nés à risque de développer une DA, avec une prévalence accrue de *Clostridia* et de *Faecalibacterium prausnitzii*. Cette DI précède l'apparition de la DA, ce qui évoque un rôle causal potentiel. D'ailleurs, la prise de probiotiques par voie orale (lactobacilles et bifidobactéries) au 3^e trimestre de la grossesse a eu une efficacité préventive dans la survenue de la DA. De nouvelles analyses (microbiome, métagénomique, métabolomique) seront des outils prometteurs pour comprendre l'étiologie et la prévalence croissante de la DA.

3. Psoriasis

Il existe une association fréquente entre le psoriasis et les maladies inflamma-

toires de l'intestin. Une DI spécifique a été plusieurs fois retrouvée dans le psoriasis avec une diminution d'*Akkermansia muciniphila* (comme dans l'obésité, le diabète, les maladies cardiométaboliques et l'inflammation de bas grade) alors que les *Firmicutes* et les *Actinobacteria* sont augmentées. Par ailleurs, il y a une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie bénéfique qui produit du butyrate inhibant la voie de l'inflammation du facteur de transcription NF-kB [12].

Les dysbioses cutanée et intestinale doivent contribuer au psoriasis en facilitant la translocation bactérienne des LPS dans le sang. Cet inflammagène maintient une inflammation systémique de bas grade. Le MI peut lier un dialogue entre le système nerveux et le SI *via* la sécrétion de neurotransmetteurs par les bactéries (dopamine, sérotonine et GABA). Des transplantations de microbiote fécal pourraient constituer un nouveau traitement du psoriasis en attendant des probiotiques plus spécifiques [13].

4. Rosacée

Un lien entre une DI et la rosacée a été évoqué depuis longtemps, car les signes digestifs sont souvent associés. En effet, une association significative a été retrouvée avec les maladies inflammatoires digestives : la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est augmentée dans la rosacée ainsi que celle du SIBO. Le traitement de ce dernier par la rifaximine s'est accompagné d'une réduction significative des lésions cutanées pendant 9 mois [14].

Nouvelles approches thérapeutiques

Le traitement de la DI sera la priorité (antibiotique et/ou antifongique selon l'agent causal) ainsi que la prise en charge de la perméabilité digestive avec 3 g/jour de L-glutamine. Des enzymes digestives à large spectre de Ph per-

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

mettront de pallier l'achlorhydrie et les insuffisances biliaires et pancréatiques majorées par le stress.

La supplémentation en oméga-3 (2 g/j) améliorera toutes les dermatoses inflammatoires, celle en précurseurs spécialisés des résolvines (SPM) permettra de mettre fin à la phase inflammatoire.

Les probiotiques *per os* peuvent influencer la composition du MI et exercer des effets immunomodulateurs.

Les carences en vitamines, minéraux et antioxydants (dépistées par la biologie fonctionnelle) seront complémentées.

■ Conseils nutritionnels

Un régime enrichi en fruits, légumes et poissons est recommandé, de type diète méditerranéenne.

Les probiotiques, issus de la fermentation bactérienne (yogourt, kéfir, choux fermentés, choucroute, cornichons, kimchi, miso), permettront d'augmenter les bifidobactéries bénéfiques, lesquelles diminuent avec l'âge.

Les prébiotiques, composés non digestibles (principalement des fibres) qui seront métabolisés par les bactéries intestinales, vont moduler la composition et/ou l'activité du MI. Ils servent à

le nourrir (poireau, asperge, salsifis, riz, avoine, racines de chicorée, oignon, ail, cœur d'artichaut et banane).

■ Conclusion

La notion de l'axe intestin-peau n'est plus à démontrer. Les nouveaux outils diagnostiques seront plus précis pour affiner le rôle d'une diversité bactérienne intestinale et cutanée amoindrie dans la genèse des maladies de la peau. La prise en charge du MI et de la perméabilité intestinale commence à faire ses preuves dans le traitement des maladies inflammatoires cutanées.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE PESSEMIER B, GRINE L, DEBAERE M *et al.* Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*, 2021;9:353.
2. VAUGHN AR, NOTAY M, CLARK AK *et al.* Skin-gut axis: the relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J Dermatol*, 2017;6:52-58.
3. BOHBOT JM, DE BELILOVSKY C. Microbiotes, peau, dermatite atopique et psoriasis. *La Revue des microbiotes*, 2017;7:4-7.
4. MELNIK BC. Linking diet to acne metabolism, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015;8:371-388.
5. O'NEILL AM, GALLO RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018;6:177.
6. LEE YB, BYUN EJ, KIM HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med*, 2019;8:987.
7. DI DOMIZIO J, PAGNONI A, HUBER M *et al.* Le microbiote cutané: le poids lourd sort de l'ombre. *Rev Med Suisse*, 2016;12:660-664.
8. DENG Y, WANG H, ZHOU J *et al.* Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:783-790.
9. KOBER MM, BOWE WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne and photoaging. *Int J Womens Dermatol*, 2015;1:85-89.
10. FABBROCI G, BERTONA M, PICAZO O *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises Skin expression of genes implicated in insulin signaling and improves adult acne. *Benef Microbes*, 2016;7:625-630.
11. LEE SY, LEE E, PARK YM *et al.* Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018;10:354-362.
12. VISSER MJE, KELL DB, PRETORIUS E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019;9:7.
13. CHEN G, CHEN ZM, FAN XY *et al.* Gut-Brain-Skin axis in psoriasis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021;11:25-38.
14. PARODI A, PAOLINO S, GRECO A *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008;6:759-764.

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