



## LES RENCONTRES DERMATOLOGIQUES

PIERRE FABRE AFRIQUE SUBSAHARIENNE

14 ET 15 OCTOBRE 2021



# Avancée physiopathologique et rôle du microbiote cutané dans la dermatite atopique

Pr AHOGO K CÉLESTIN

Dermatologie pédiatrique

Dermatopathologie



## LES RENCONTRES DERMATOLOGIQUES

PIERRE FABRE AFRIQUE SUBSAHARIENNE  
14 ET 15 OCTOBRE 2021



# PRÉAMBULE

## REMERCIEMENTS ET FÉLICITATIONS AU LABORATOIRE **PIERRE FABRE**

- BELLE INITIATIVE
- PERTINENCE : THÈMES
- LA MOBILISATION



## LES RENCONTRES DERMATOLOGIQUES

PIERRE FABRE AFRIQUE SUBSAHARIENNE  
14 ET 15 OCTOBRE 2021



# PLAN

INTRODUCTION

**I- MICROBIOME ET PEAU**

**II- MICROBIOME CUTANÉ ET DERMATITE ATOPIQUE**

**III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES**

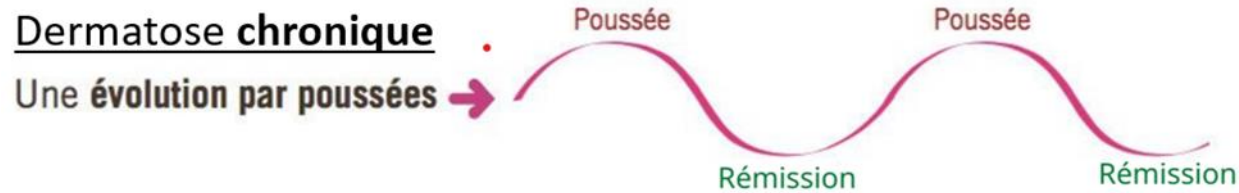
CONCLUSION



# INTRODUCTION

## Dermatite atopique

- Dermatose inflammatoire prurigineuse



## Manifestations atopiques

Asthme, rhinite allergique, conjonctivite allergique

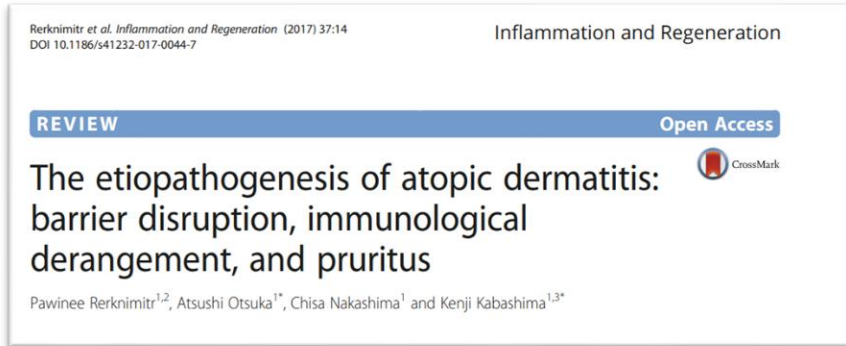
succession temporelle ==) Marche atopique  
==) phénotype atopique

30 dernières années : Prévalence DA X 2 ou 3

## DA : un fardeau mondial

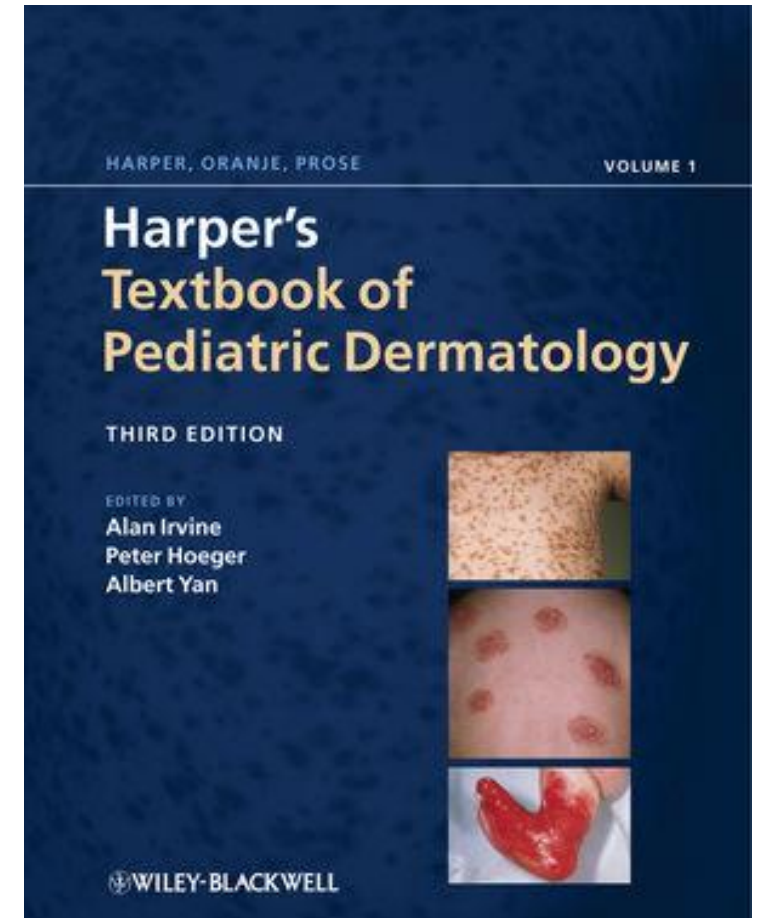
nombreuses avancées: thérapeutique / **physiopathologique**

# INTRODUCTION



## Un effet cumulatif du terrain génétique de l'inflammation et des facteurs environnementaux

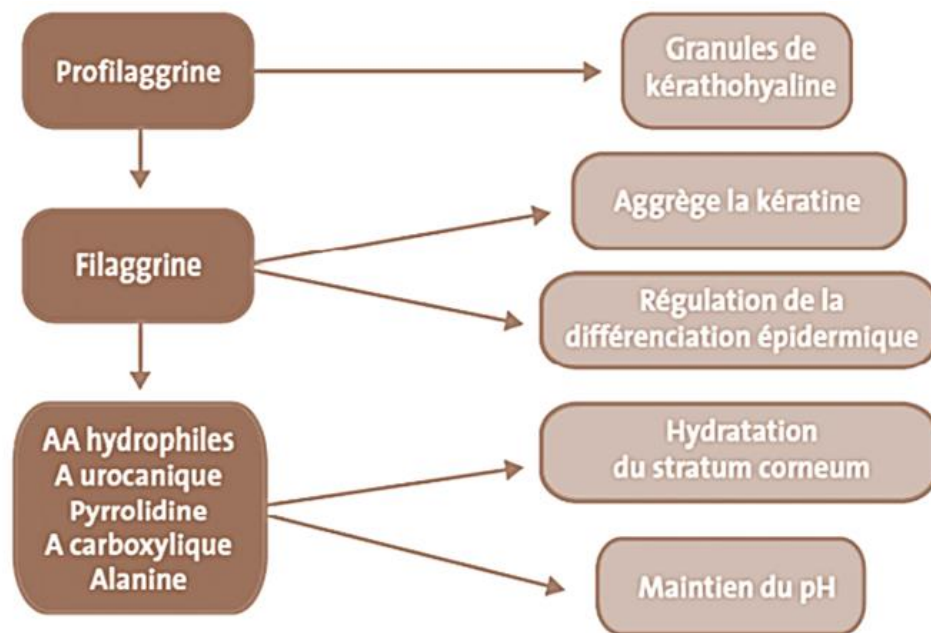
- Anomalies de la barrière cutanée
- Anomalies immunologiques
- **Microbiome cutané +++**



## INTRODUCTION

# ANOMALIES BARRIÈRE CUTANÉE

- **Barrière cutanée défectueuse: peau lésée ou saine**
  - ↓ céramides    ↑ perte transepidermique en eau ( TEWL)
- **Mutation de la filaggrine ( 30%) +++**



**Diminution expression: involucrine, cornéodesmosine , tight junctions .....**

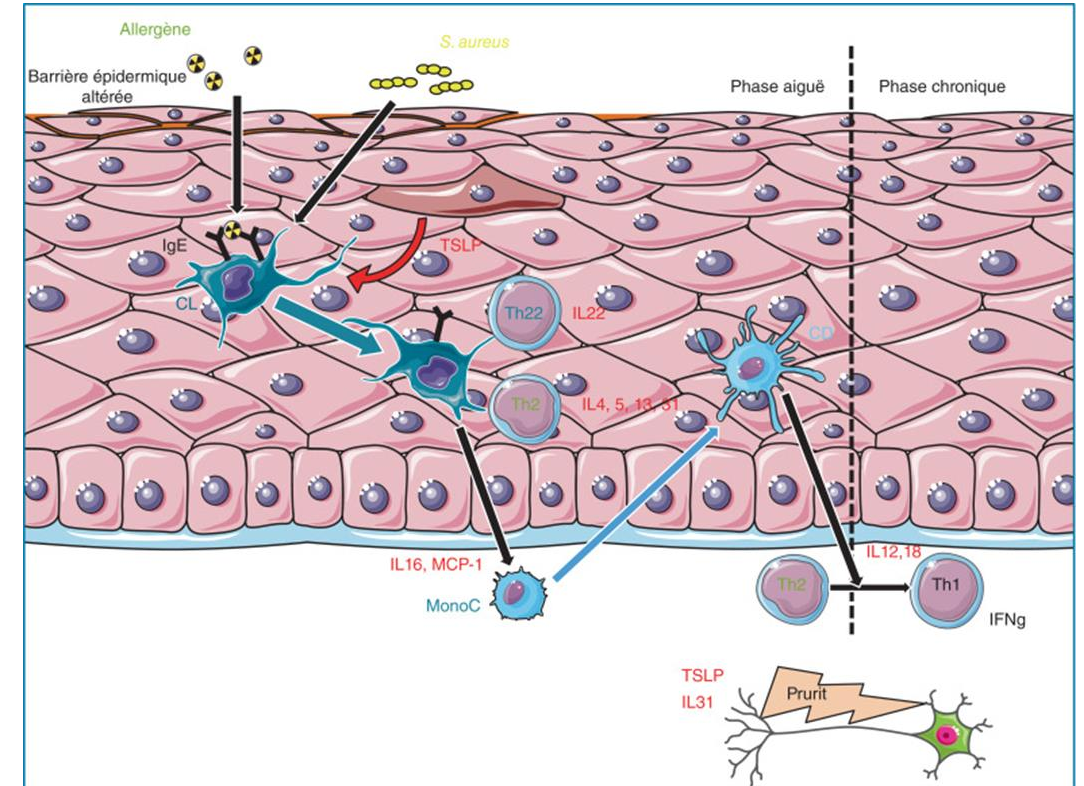
## INTRODUCTION ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES

### Phase aigue de l'inflammation

- Au contact allergènes ==) activation des cellules de Langerhans ( le taux ↑ DA)
- Polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 ( Production d'IL4, 5, 9,13,31) et Th22 ( IL22) .

### Phase chronique

- Activation type th1 ( Interferon γ et IL12)



# INTRODUCTION

- Anomalies barrière cutanée : Mutation filaggrine +++
- Anomalies Immunologiques : LTh2 +++++, IL4, IL5, IL13, IL31

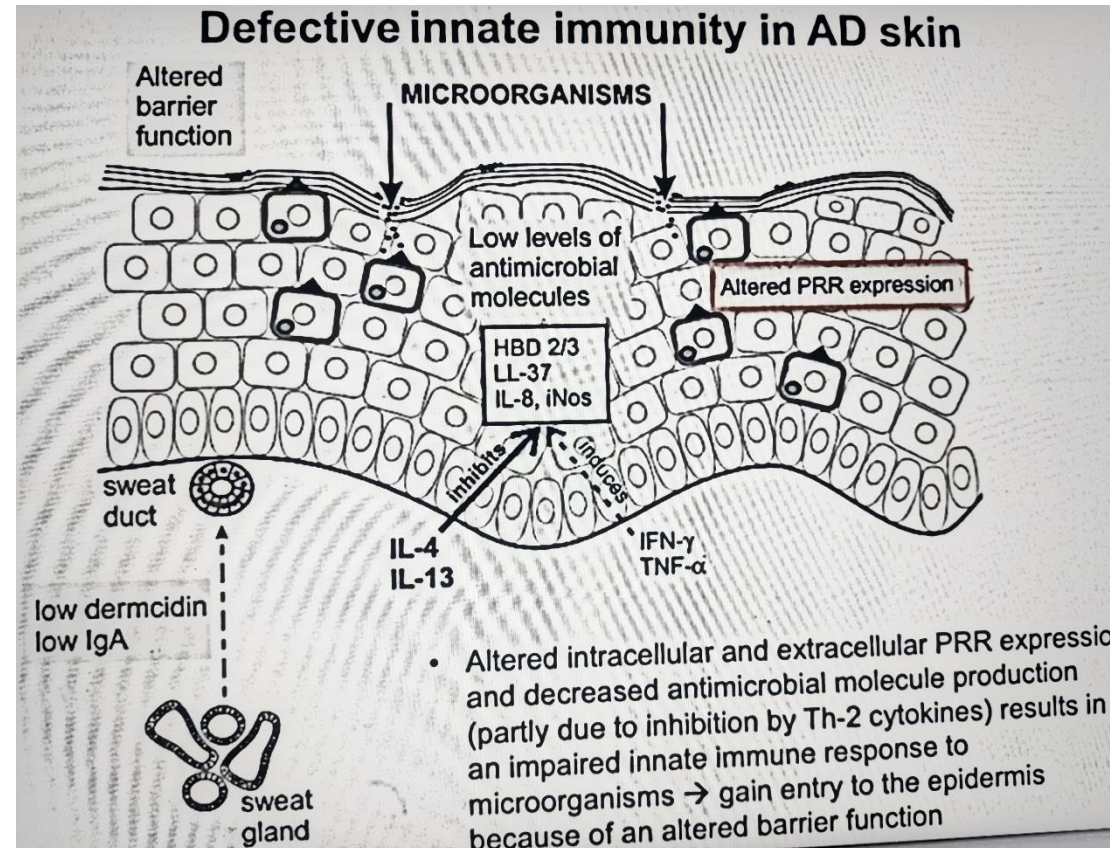
Inside Out or Outside In: Does Atopic Dermatitis Disrupt Barrier Function or Does Disruption of Barrier Function Trigger Atopic Dermatitis?

Nanette B. Silverberg, MD; Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH



# INTRODUCTION

## Déficit de l'immunité innée : Pattern Recognition Receptors ( PRR)



# I- MICROBIOME ET PEAU

- Années 2000: Essor biologie Moléculaire /Séquencer ADN, Génomique
  - Pas de géant connaissance du **Microbiote +++**
- **Microbiote intestinal:** largement étudié
  - Contribution biotransformation des aliments
  - Réduction du développement flore pathogène
  - Participation production de vitamines essentielles et à l'extraction de nutriments non digérables

# I- MICROBIOME ET PEAU

- Les dernières avancées en microbiologie et en immunologie  
==) meilleure compréhension **microbiote cutané**.
- **Ses nombreux effets positifs pour notre santé**
  - Via le développement de notre système immunitaire
  - En tant que barrière contre les agents pathogènes

# I- MICROBIOME ET PEAU

**Microbiome : un poids lourd sort de l'ombre**



# I- MICROBIOME ET PEAU

## Précision sémantique

- **Microbiote** : Ensemble des germes sur notre peau
  - Bactéries, virus, champignons, parasites....
- **Microbiome** : Germes, Environnement, Interaction entre les germes, leur génome

# I- MICROBIOME ET PEAU

**Quand les microorganismes deviennent nos alliés !**



Does the Microbiome Matter?

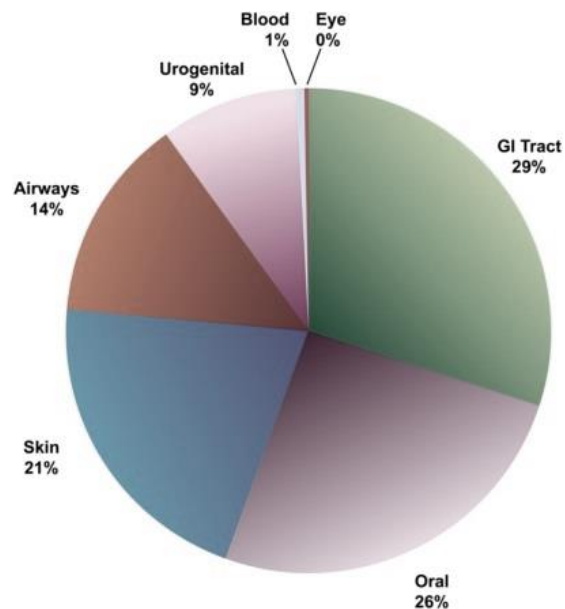
---

The Microbiome:  
What Do We Know Now?

# I- MICROBIOME ET PEAU

## Microbiote cutané : second génome

- **100 milliards de bactéries à fleur de peau**
  - Densité de  $10^7/\text{cm}^2$  de peau
  - le microbiome chez l'humain : 1,5 kg
- **50 % des cellules du corps humain : cellules microbiennes**

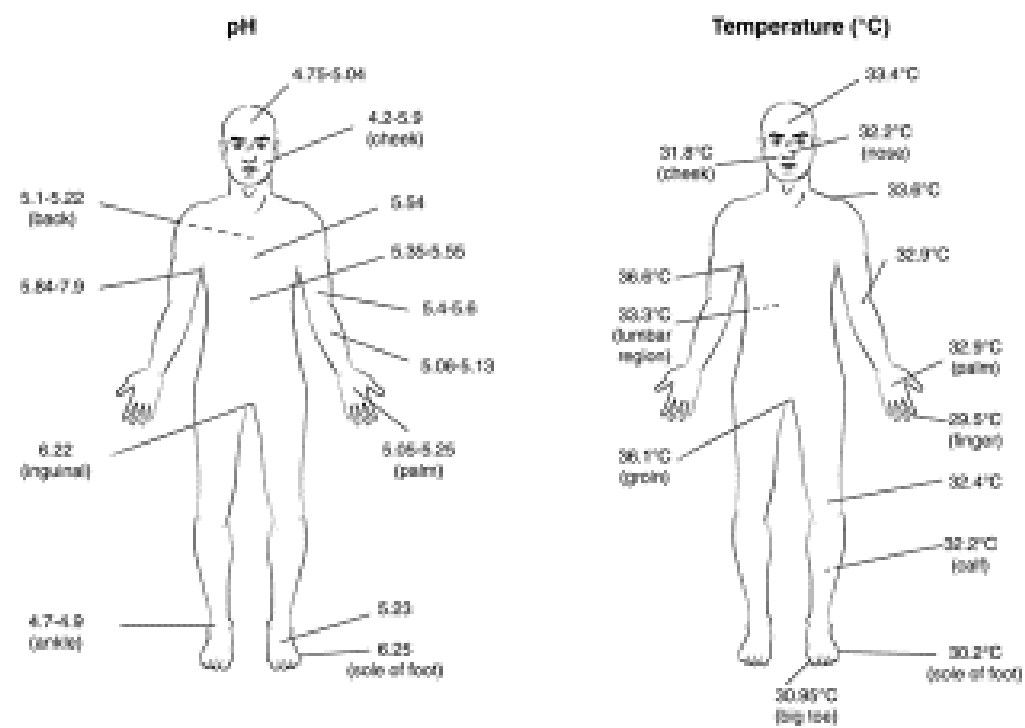


The NIH HMP Working Group et al.  
Genome Res. 2009;19:2317-2323



# I- MICROBIOME ET PEAU

## Le microbiote cutané: un écosystème complexe

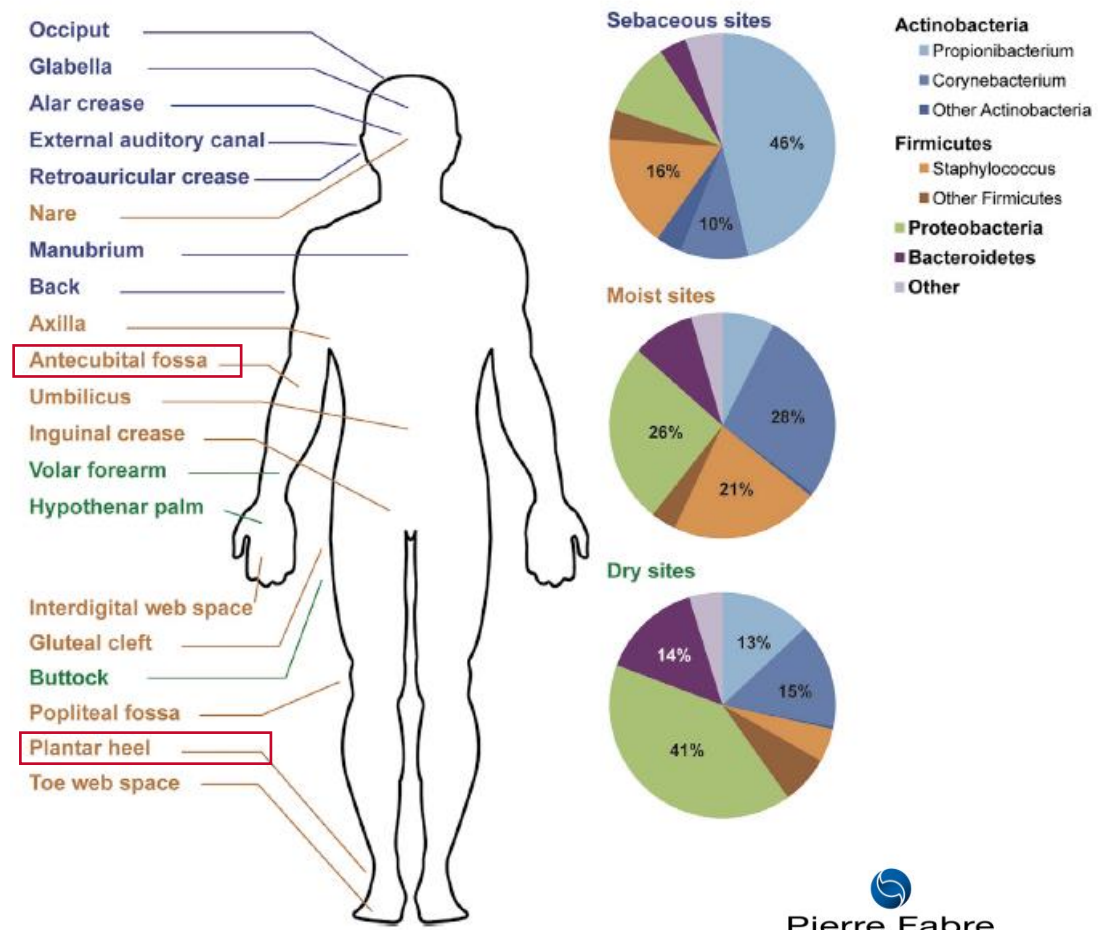






# I- MICROBIOME ET PEAU

## Le microbiote cutané: un ecosystème complexe



Rev Genomics Hum Gen, 2012

# I- MICROBIOME ET PEAU

## Biogéographie cutanée++++ ( Niches écologiques )

- **Groupe « Aisselle et Aine »**
  - Zones humides
    - Staphylococcus
    - Corynebacterium
- **Groupe « Tête et Tronc »**
  - Zones seborrheiques
  - Cutibacterium
- **Groupe « Mains et Fesses »**
  - Zones sèches
    - Proteobacteria
    - Mélange de différents phyla bactériens

# I- MICROBIOME ET PEAU

## Facteurs de variation du microbiote cutané

### Microbiote : Biocapteur microenvironnement

- Reflet de l'hôte
  - Génétique
  - Âge
  - Sexe
  - État de santé
  - Éventuelles pathologies
  - Contaminations avec des pathogènes
- L'environnement
  - Pratiques d'hygiène
  - Cosmétiques

Kong et al. J Invest Dermatol 2017

# I- MICROBIOME ET PEAU

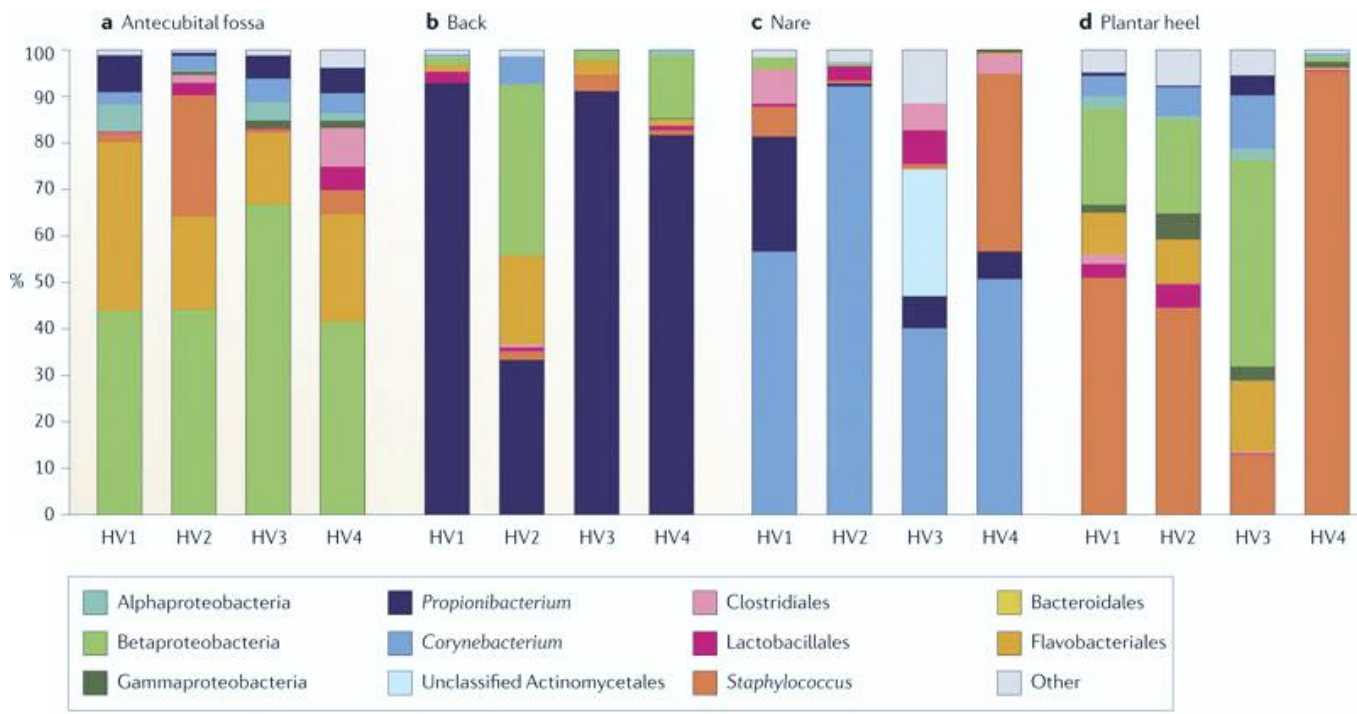
## Variabilité inter-individuelle

Distribution microbienne pour 4 sites du corps de 4 individus (HV1, HV2, HV3 et HV4)

Unique en son genre

Chaque individu :  
propre signature microbienne

Second génome ++++



Nature Reviews | Microbiology

Kong et al, Genome Res 2012

# I- MICROBIOME ET PEAU

## Rôle du microbiote cutané ?

### Du commensalisme au mutualisme

- Micro-organismes pas juste pour profiter de l'hôte
- **Rôle dans le maintien de la santé de l'hôte**
  - Renforcer sa barrière cutanée
  - Lutte contre germes pathogènes

➔ **Partenariat gagnant-gagnant ++++**

## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE





## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



« Avatars » d'un emballage médiatique et scientifique !

Dermatol Ther (Heidelb) (2020) 10:53–61  
<https://doi.org/10.1007/s13555-020-00352-4>



REVIEW

### A Calm, Dispassionate Look at Skin Microbiota in Atopic Dermatitis: An Integrative Literature Review

Pengjie Wan · Ji Chen

## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



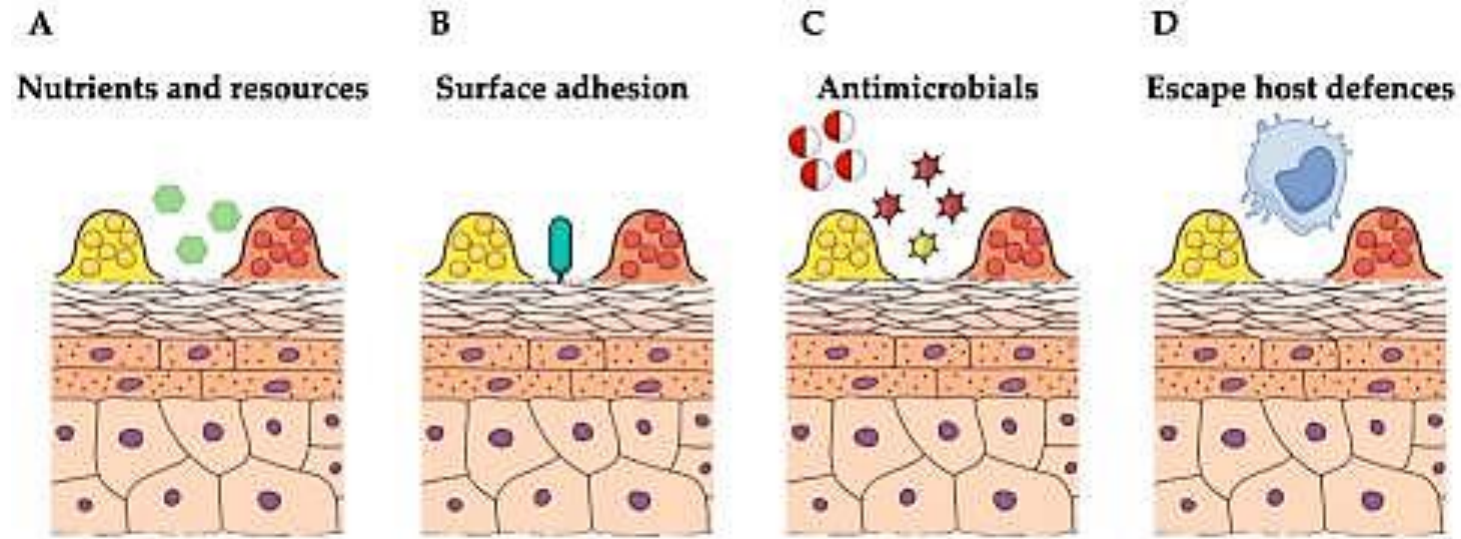


## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

### Hôte : 2 mécanismes protection

- Compétition : nutriments / espace disponible
- Bactériocines (substances antimicrobiennes)

→ réduction prolifération bactéries pathogènes



## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



### Interactions négatives

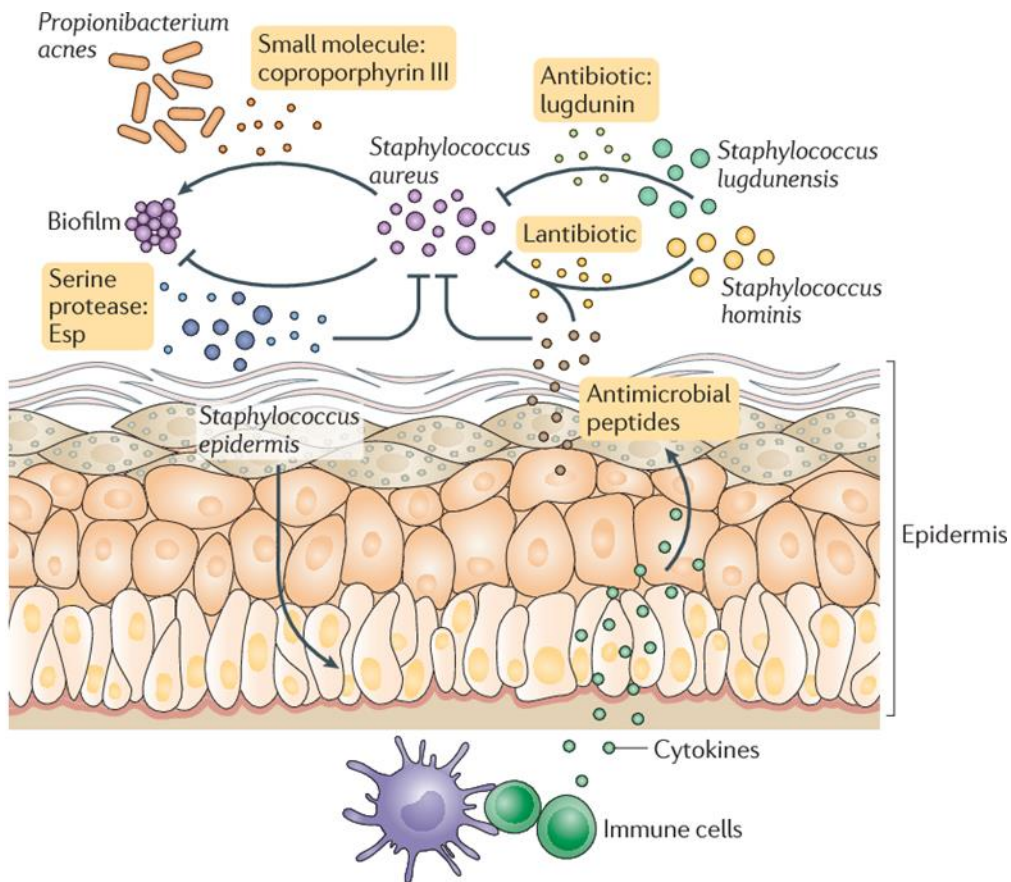
- **Parasitisme** : Au bénéfice de l'un
- **Amensalisme** : Action inhibitrice , destruction de l'un
- **Compétition** : lutte pour les ressources et l'espace

### Interactions positives

- **Protocoopération** : Positive sans dépendance de la survie de l'un ou l'autre
- **Commensalisme** : Au bénéfice de l'un sans léser l'autre
- **Mutualisme** : relation bénéfique à la fois pour le Germe et l'hôte



## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



### Nombreuses interactions: Commensaux / Staph Aureus

- *S Epidermidis* ==) serines protéases ==) destruction membranes
- *S Aureus* ==) arrêt formation du Biofilm
- Effet ↑ si serines associés aux peptides antimicrobiens
- Lantibiotic : peptides antimicrobiens (*S.hominis*)

==) action synergique avec peptides antimicrobien LL37 (Keratinocytes) et peptides antimicrobiens

(*S ugdunensis*)

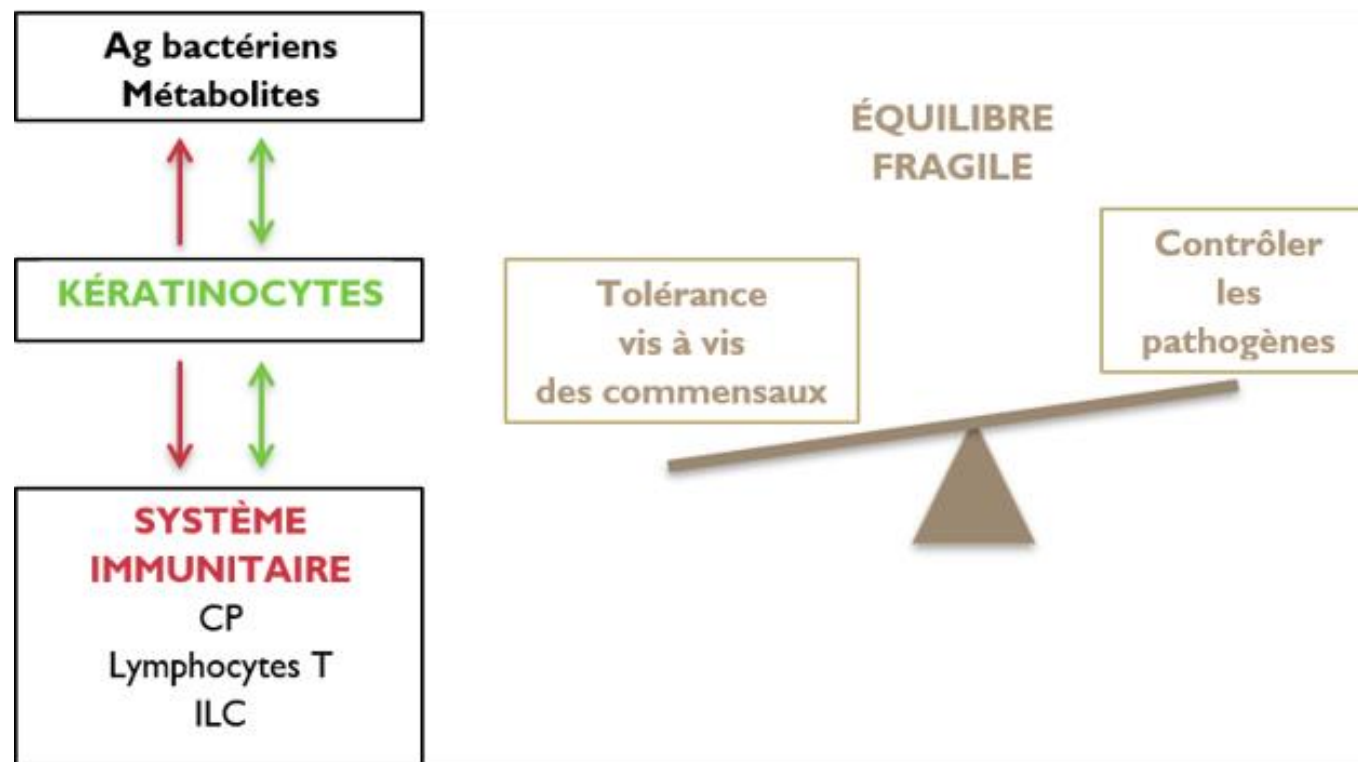
==) ↓ **colonisation s aureus**

- *C Acnes*: coproporphyrine III → Biofilm par *S Aureus*



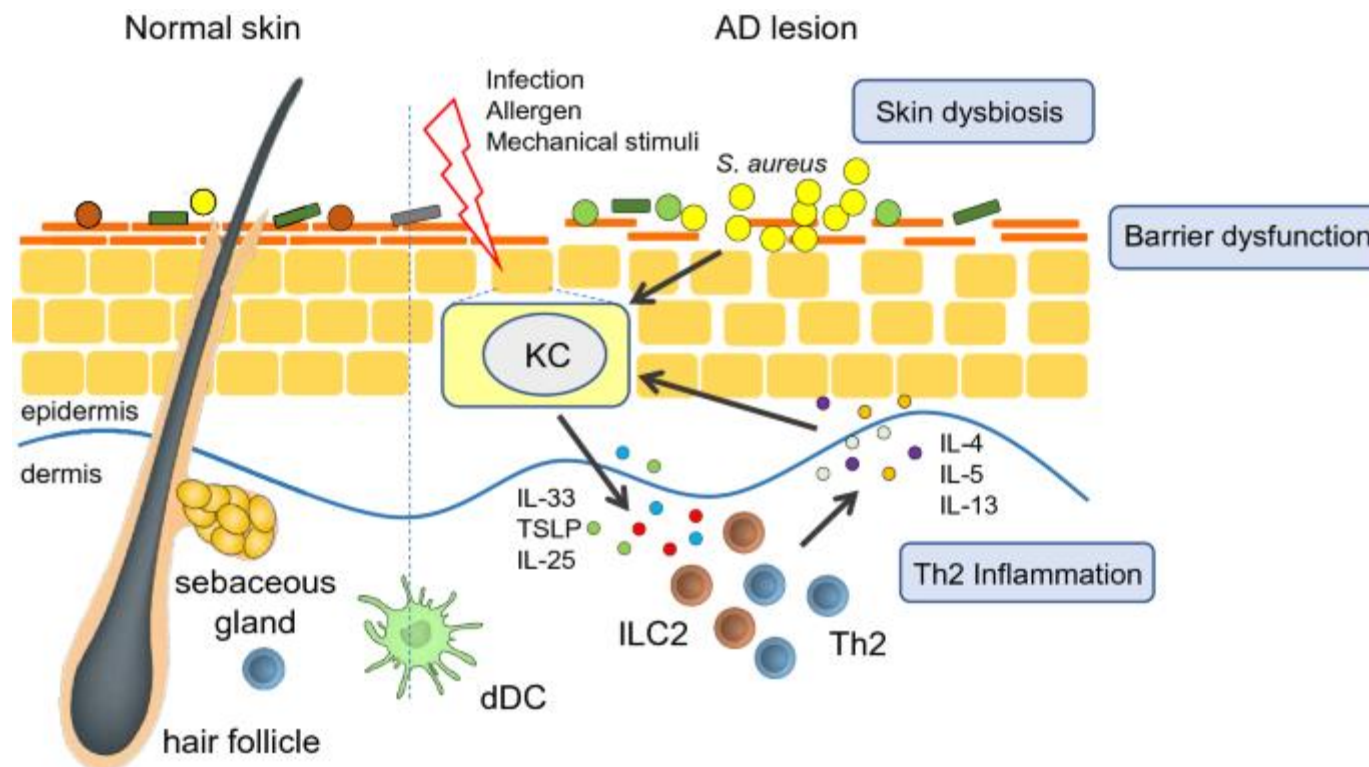
## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

### Interaction microbiome # système immunitaire



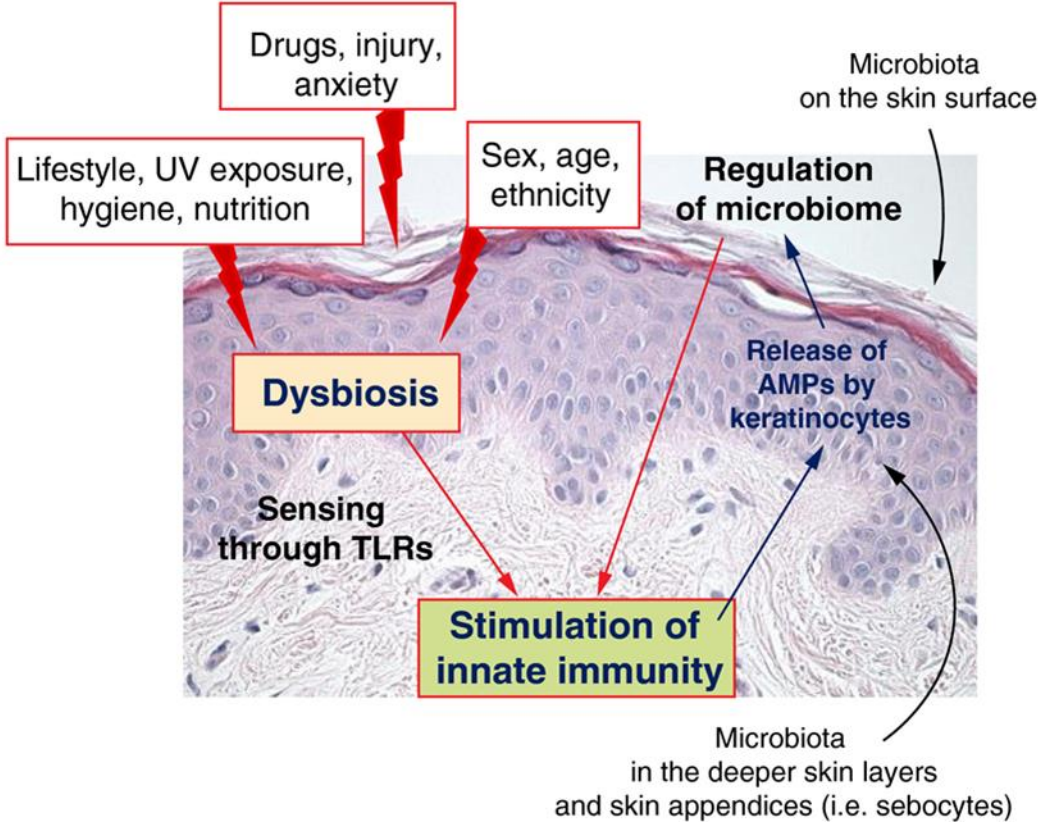
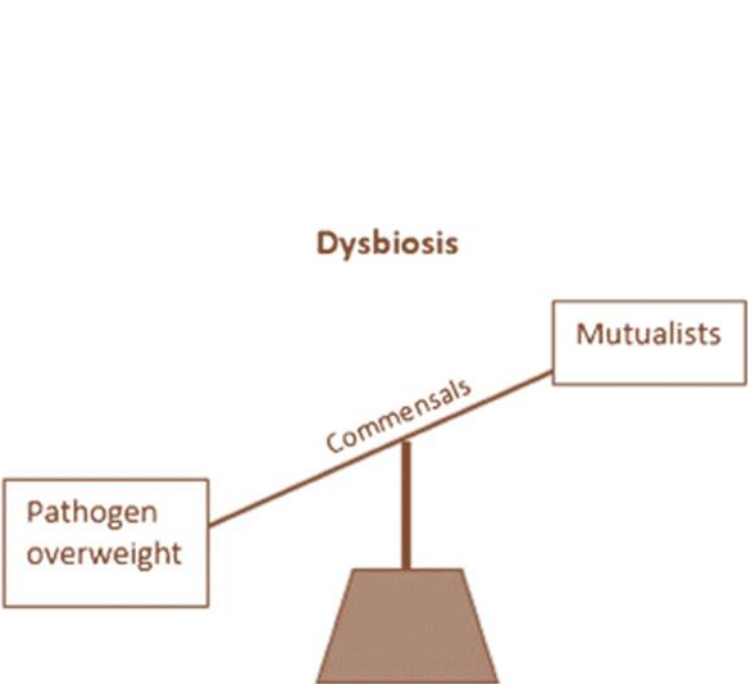
## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

### Interaction microbiome # système immunitaire





# II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



# II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE





International Journal of  
Molecular Sciences

MDPI

Review

Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis

Jowita Sroka-Tomaszewska and Magdalena Trzeciak 

Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4130

4 of 16

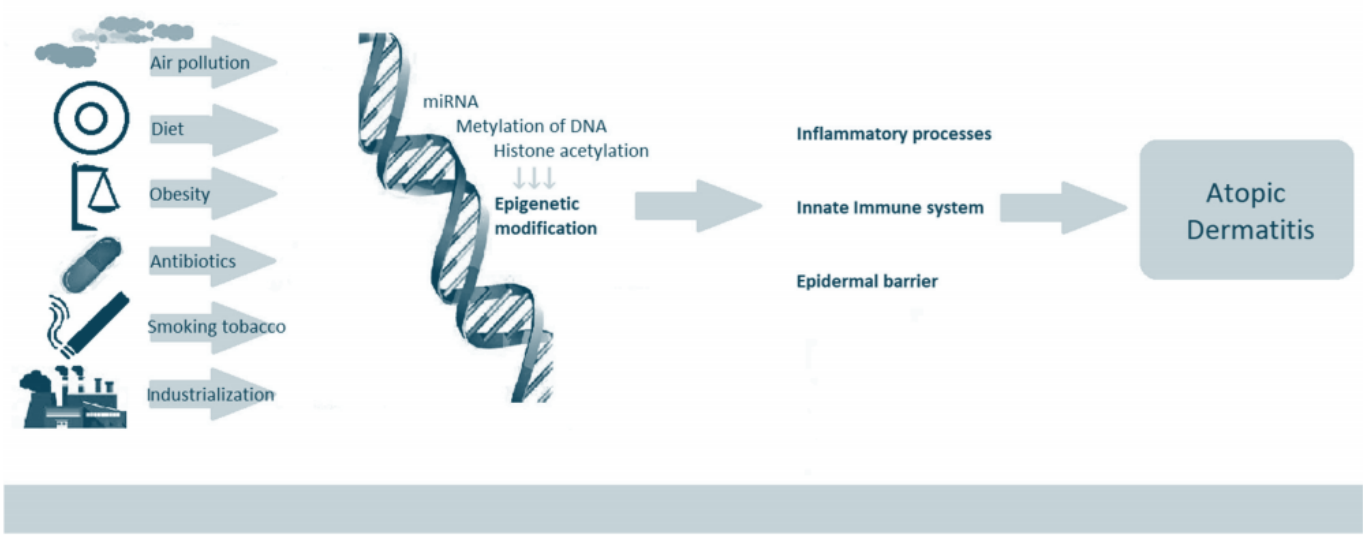
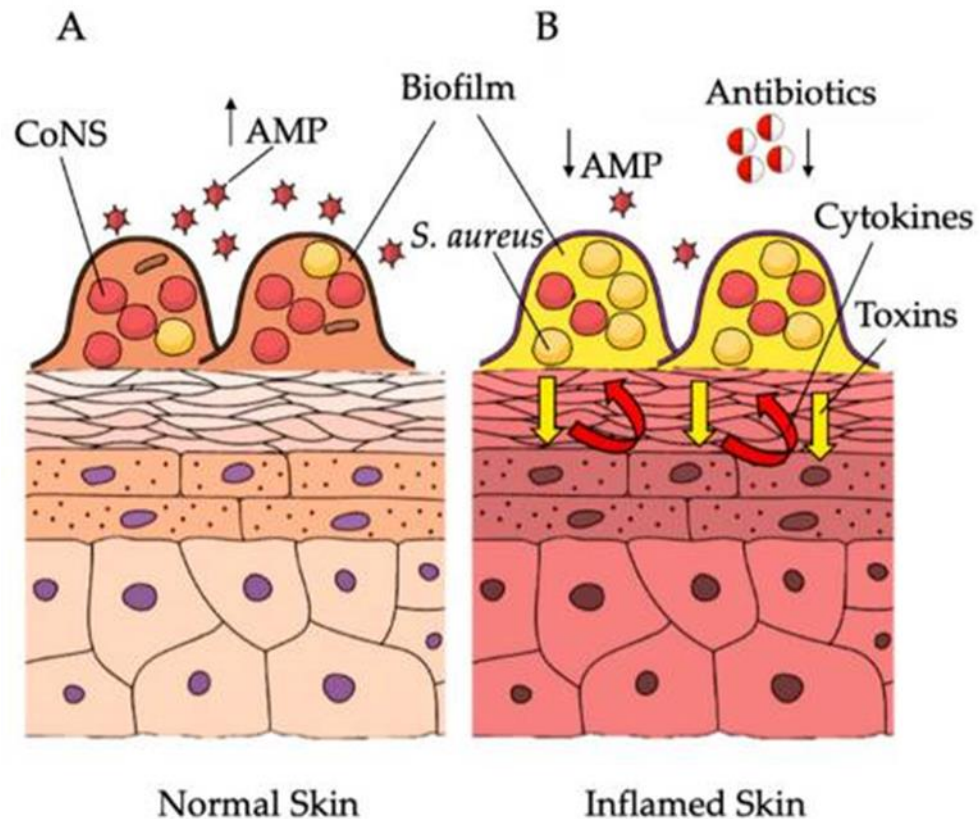


Figure 1. Epigenetic regulations dependent on environmental factors.





## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



### Variation microbiome cutané

#### Peau saine

- *S Coagulase negative* +++
- Production de peptides antimicrobiens

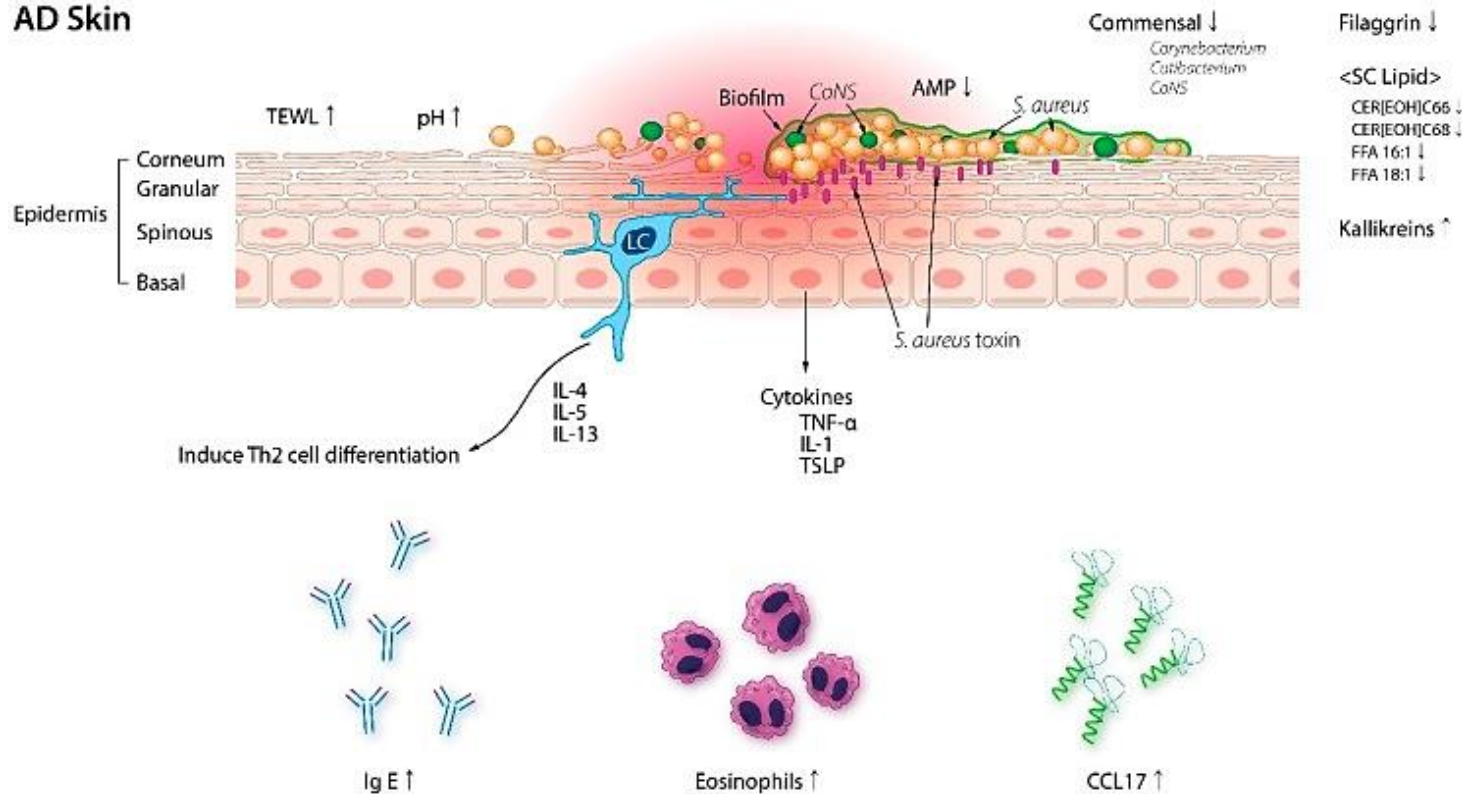
#### Peau atopique

- *S Aureus* ++++
- Production de peptides antimicrobiens
- Cytokines Proinflammatoires +++



## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

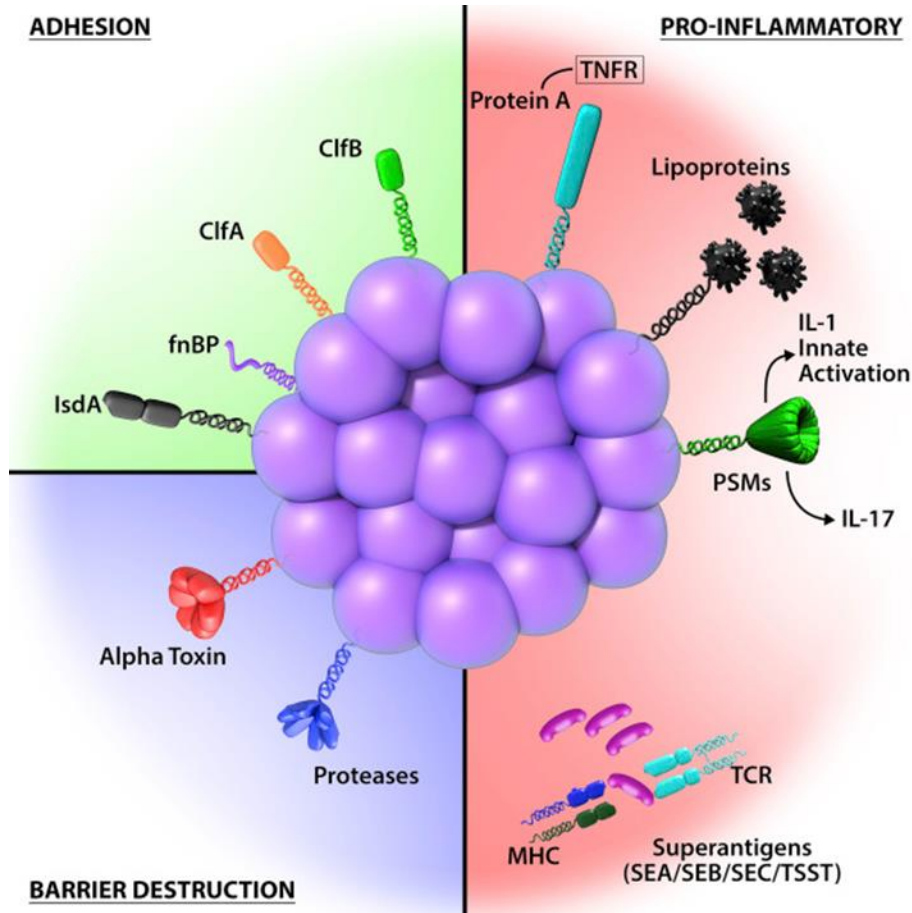
### AD Skin



↓ Filaggrine ==) ↓ Facteurs Naturels d'hydratation (NMF) / ↓ Acide urocanique ...  
pH ↑

- Si PH ↑ ==) ↑ Activité Kallikréines ==) Destruction des cornéodesmosomes ==) Production cytokines : IL-1, TSLP ==) ↓ Peptides anti-microbiens ==) colonization par **S. Aureus**

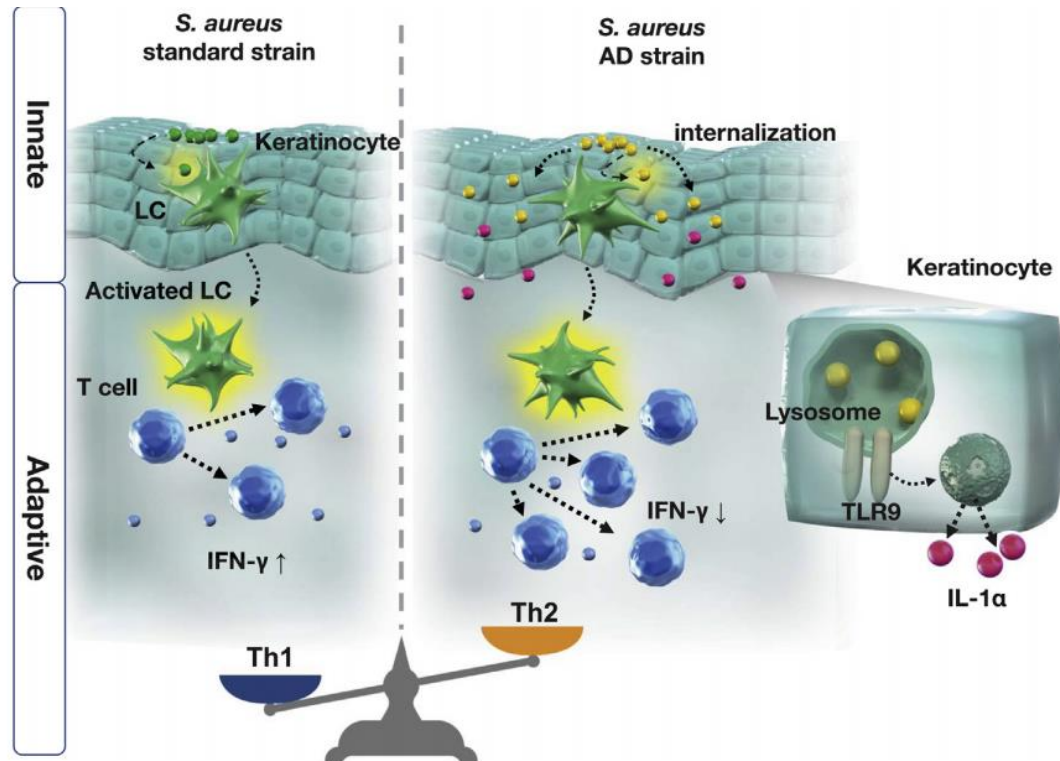
## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



### S. Aureus

- **Mécanismes adhésion ( Molecules)**
  - Facteurs d'agglutination A et B
  - Protéine de liaison à la fibronectine ( FnBP)
- **Mécanismes de destruction barrière cutanée**
  - Alpha Toxine
  - Productions dizaine protéases
  - Stimulation protéases endogènes Kallikreines
- **Mécanismes pro-inflammatoires**
  - Protéine A ==) réponse inflammatoire keratinocytaire via le récepteur TNF
  - Superantigènes : enterotoxines (A,B,C ), TSST-1 ==) Cytokines
  - Phenol-Soluble-Modulins ( PSM) ==) keratinocytes ==) IL8, IL1B ==) inflammation TH17

## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

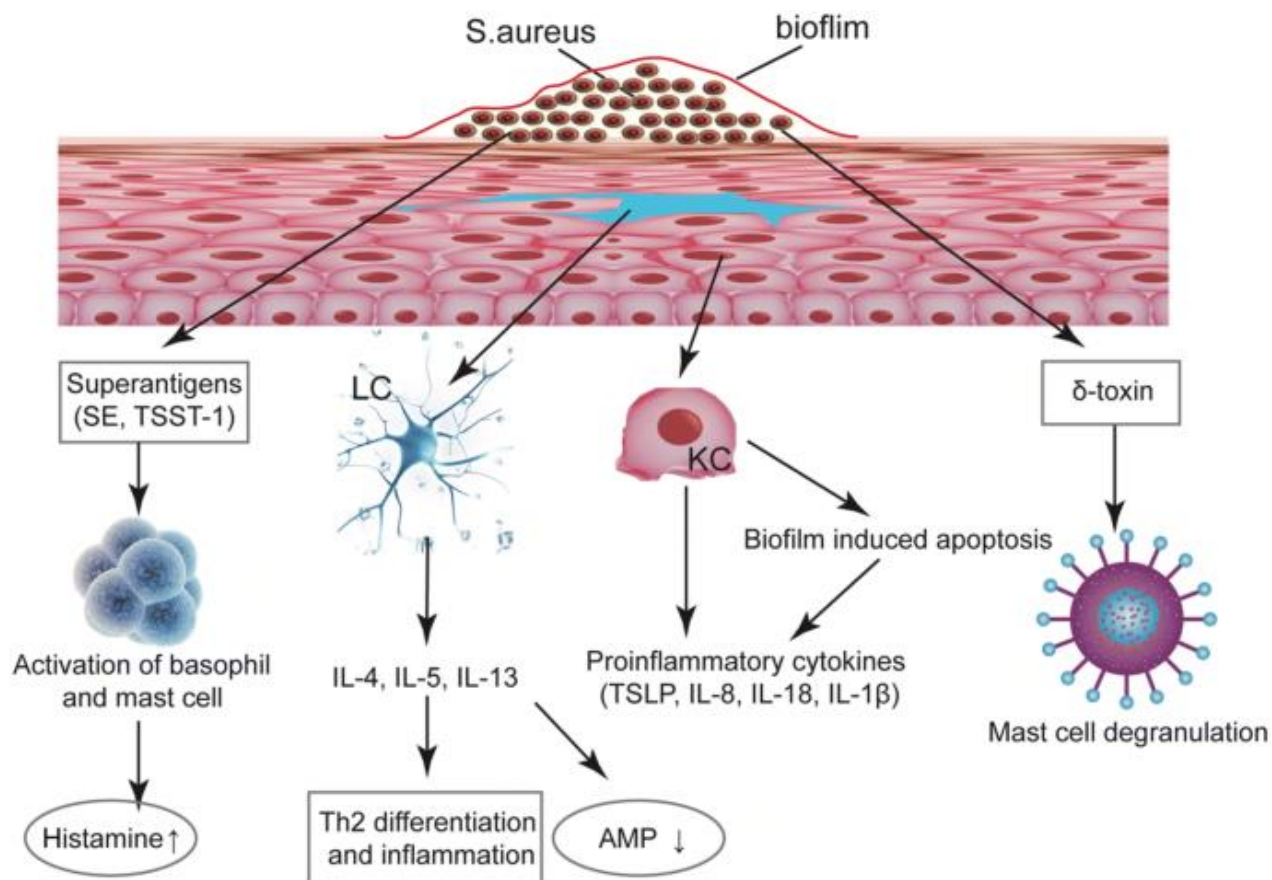


### S. Aureus

- **Action: Immunité innée et adaptative**
  - DA: Stimulation cellules dendritiques par *S. Aureus*
  - ==) deviation response immunitaire vers le type Th2
  - DA. *S Aureus* ==) pénétrer les keratinocytes (lysosome)  
==) **production IL 1 via le recepeur TLR9**



## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

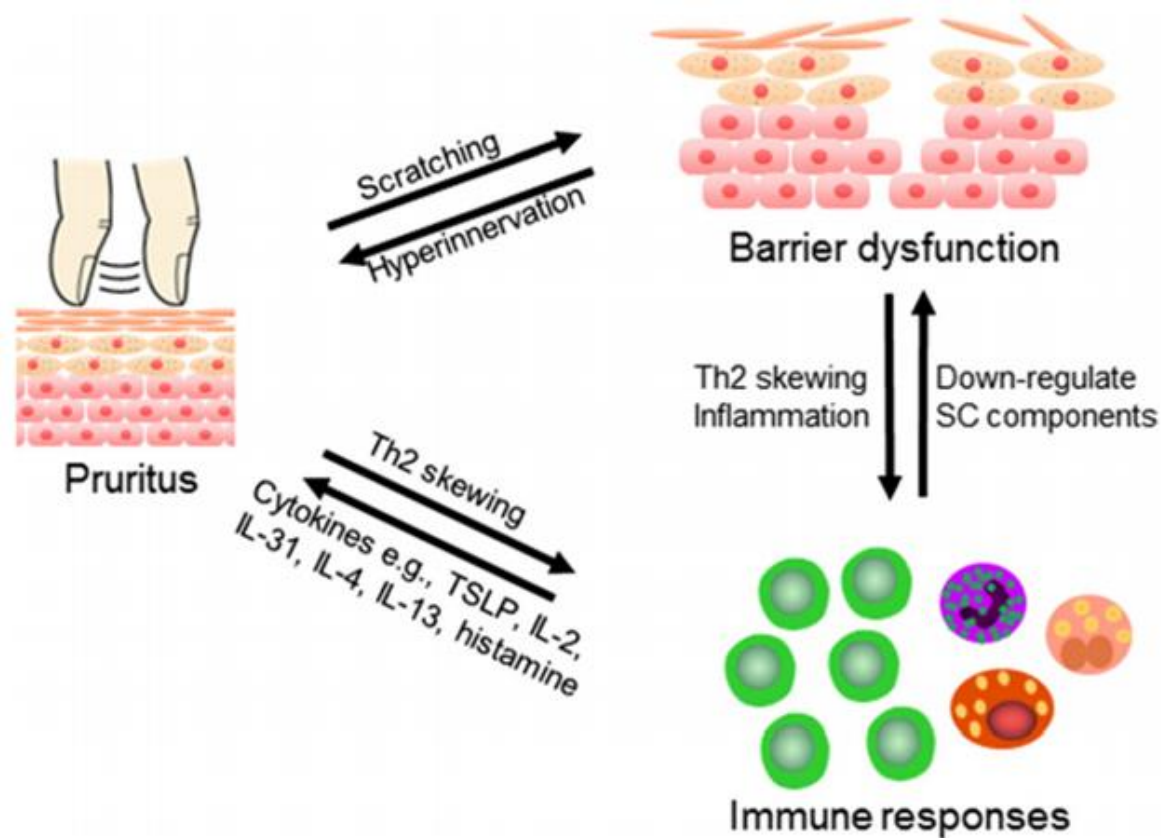


## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

- ❖ **S. Aureus:** Halototérant  
==> occlusion sudorale (Biofilm)
- **prurit thermo-induit :** Dermatite atopique



## II- RÔLE DU MICROBIOME CUTANÉ DANS LA DERMATITE ATOPIQUE



### Prurit

- Grattage d peau ==) Dommages keratinocytaires.
- ↑ processus inflammatoire
  - libération cytokines : TSLP, IL31
  - recrutement des PNE via chimiokines

### **S. Aureus:** Halototérant

==) occlusion sudorale (Biofilm)



## III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

- Entre les années 1950 et 2000
  - Approche médicale : hygiéniste
  - Nombreuses maladies : Mauvaises habitudes d'hygiène
  - Prise en charge thérapeutique
  - A grand renfort **d'Antibiotiques ++++**



## III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

**Frapper fort ++++**



## III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

**Viser juste ++++**



### III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

- Depuis une dizaine d'année
  - Santé cutanée (et intestinale!): Microbiome diversifié et équilibré.
- Microbiome cutané équilibré: **Garde du corps naturel**
- Ainsi, la communauté dermatologique
  - ==) Aborder les atopies: perspective plus biologique que par le passé

## III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

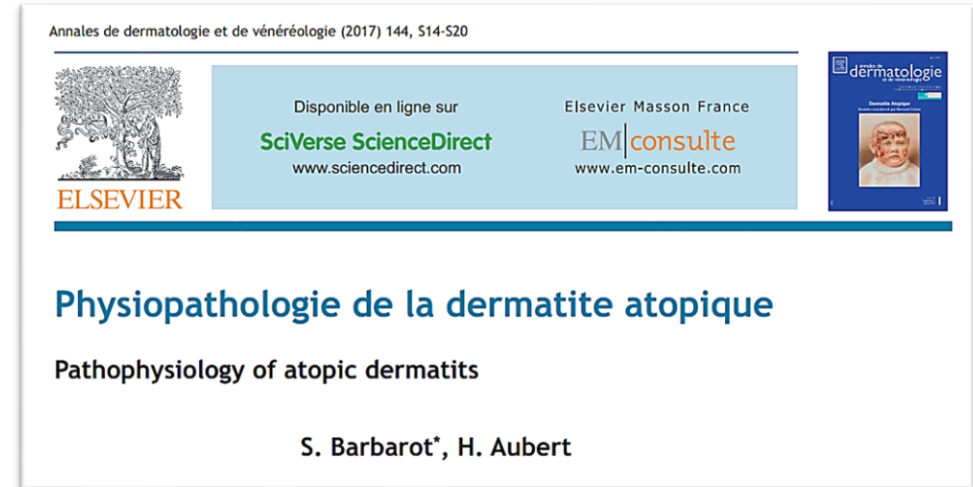
### Microbiome : nouveaux concepts

- **Probiotiques** : Produit avec Microorganisme
- **Prébiotiques** : Composés qui stimule la croissance du microorganisme
- **Postbiotiques** : composés produit par des microorganismes vivants pour stimuler d'autres micro-organismes
- **Symbiotiques** : combinent Prébiotiques et postbiotiques

### Cosmétique probiotique / Cosmétique prébiotique

### III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTHIQUES

- Application *Roseomonas mucosa* / peau DA ==)
  - Diminution colonisation S. Aureus
  - Amélioration réponse immunitaire innée / - Amélioration fonction barrière
- Hydrolats *vitreoscilla filiformis* :  
réponse similaire
- *Aquafilus dolomiae* :  
Propriétés anti-inflammatoires  
==) production IL-10 / Diminue la stimulation  
LCD4+ induite pas le S Aureus







## III- IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- Perspectives thérapeutiques
  - Cible / Microbiome cutané
  - Protéines paroi cellulaires *S. Aureus*
  - Facteurs de virulence
- Immunothérapie basée sur le microbiome



# CONCLUSION

## TAKE HOME MESSAGES !!!

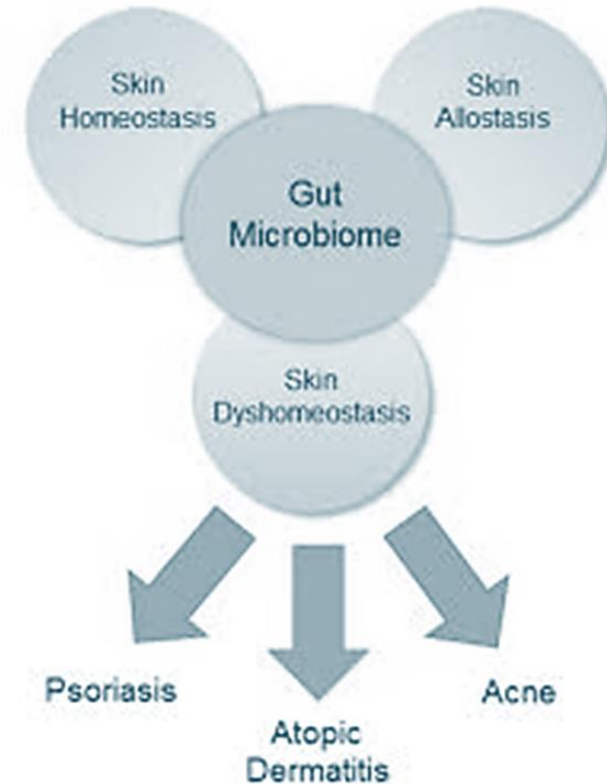
- **Dysbiose:** Rôle dans la dermatite atopique
    - Interactions : microbiome- système immunitaire
    - Kératinocyte : Cytokines , TSLP peptides antimicrobiens
    - Interactions: commenseaux / S. Aureus ==) peptides antimicrobiens ( Lantibiotics)
  - Rôle de S. Aureus ==) super antigènes , toxines
    - kératinocytes, cellules dendritiques , mastocytes
- ==) Adhésion (fibronectine...)
- ==) Destruction de la barrière ( protéases)
- ==) Pro-inflammatoires ( enterotoxines )

# CONCLUSION

## TAKE HOME MESSAGES !!!

- **Microbiome** : Terreau fertile pour l'avenir de la dermatologie
- Etude microbiote cutané ==) perspectives intéressantes
- En 3 mots-clés : Protection / Modulation / Personnalisation

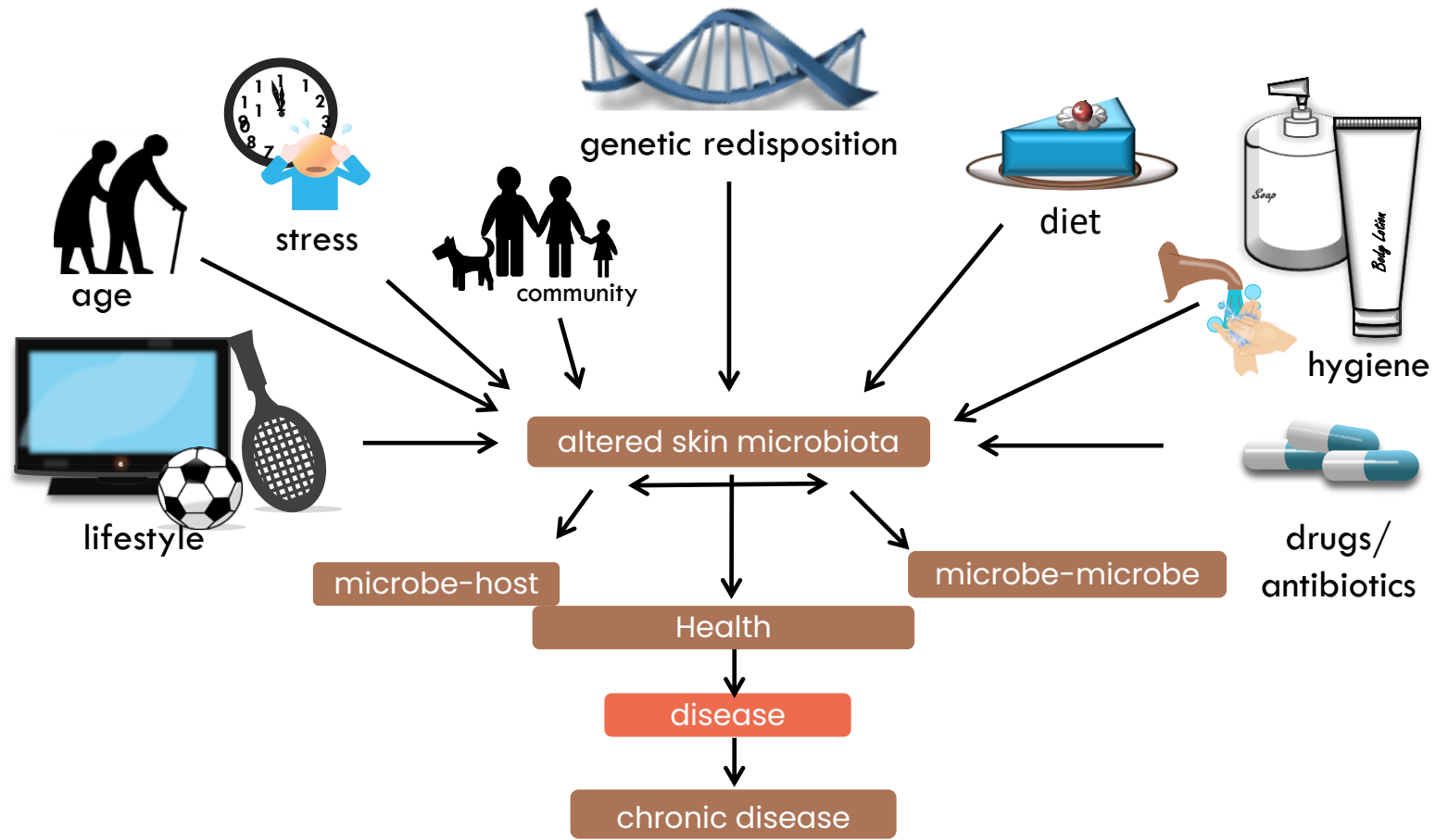
==) avancée Physiopathologie de maladies inflammatoires  
(Dermatite atopique, Acné, Psoriasis)





# CONCLUSION

Nous sommes dans une nouvelle approche physiopathologique des maladies inflammatoires cutanées





## LES RENCONTRES DERMATOLOGIQUES

PIERRE FABRE AFRIQUE SUBSAHARIENNE

14 ET 15 OCTOBRE 2021



# MERCI POUR VOTRE ATTENTION