

# Allergies

LE RÔLE DES MICROBIOTES



BIOCODEX   
*Microbiota Institute*

# Sommaire

## **1 • ASTHME**

---

- p3** Asthme et microbiote respiratoire : ménage à deux
- p5** Les secrets de la flore nasale

## **2 • LES ALLERGIES ALIMENTAIRES**

---

- p6** Allergie aux œufs : le microbiote intestinal précoce en jeu
- p7** Nos microbes signent-ils nos allergies alimentaires ?

## **3 • RHINITE ALLERGIQUE**

---

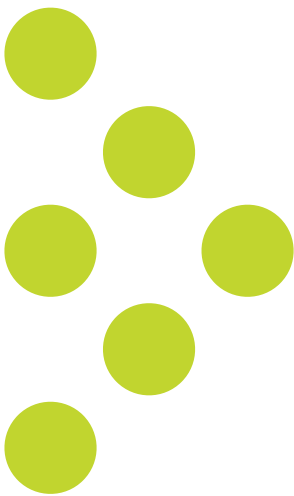
- p9** *Ruminococcus gnavus*, une bactérie qui ne nous veut pas que du bien
- p10** Rhinite allergique : des premiers mois de vie déterminants

## **4 • LA DERMATITE ATOPIQUE**

---

- p12** Émollients et dermatite atopique : des bienfaits validés
- p14** Haro sur le staphylocoque doré !
- p15** Parole d'expert : Pr Michel Gilliet

# 1 ● ASTHME



**C**onsidéré comme un enjeu majeur de santé publique, l'asthme voit sa prévalence augmenter depuis la fin du 20<sup>e</sup> siècle et concerne toutes les générations, en particulier les enfants. La maladie provoque des gênes respiratoires plus ou moins importantes selon le degré de sévérité. Heureusement, il existe des traitements des crises aiguës ainsi que des traitements de fond, qui assurent aux asthmatiques une meilleure qualité de vie. L'origine de cette inflammation chronique des bronches est multifactorielle : éléments génétiques, immunologiques et environnementaux. Les recherches et les avancées se multiplient, en particulier sur le rôle des différents microbiotes *a priori* impliqués - pulmonaire, nasal, intestinal... - dans son apparition et son évolution. Les premiers résultats laissent envisager, dans les années à venir, de nouvelles pistes préventives et thérapeutiques.

## Asthme et microbiote respiratoire : ménage à deux

**Longtemps négligé car supposé stérile chez les personnes en bonne santé, l'appareil respiratoire, en particulier pulmonaire, s'avère d'une grande richesse bactériologique. De plus en plus d'études l'impliquent dans le développement de l'asthme. Objectif : identifier de nouvelles perspectives thérapeutiques.**

Si le microbiote intestinal a fait l'objet d'un nombre important de recherches ces dernières années, les autres communautés microbiennes (respiratoire, entre autres) n'ont pas autant attiré la curiosité des chercheurs. Et pour cause ! Le pensant stérile chez les personnes saines, les scientifiques l'ont écarté de leur champ d'étude. Cette idée reçue a volé en éclat en 2010 grâce à de nouvelles techniques très

pointues d'analyse génétique<sup>1</sup> : dès lors, il a été établi que les bronches et les poumons de personnes saines hébergent naturellement une véritable flore bactérienne (principalement des *Protéobactéries*, des *Firmicutes* et des *Bactéroidetes*) qui les protège des infections et des allergies. Comme le microbiote intestinal, cette flore interagit en continu avec le système immunitaire. C'est un pas important vers la compréhension du microbiote respiratoire, dont le rôle sur l'immunité pulmonaire est encore méconnu et dont l'étude est complexe : sa composition peut en effet varier selon la qualité et le type de prélèvement (expectoration, aspiration, lavage bronchiolo-alvéolaire...).



<sup>1</sup> Madan JC, Koestler DC, Stanton BA, et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. *mBio* 2012;3



### De nombreux facteurs impliqués

Dès la naissance<sup>2</sup>, le microbiote respiratoire est façonné par de multiples facteurs : climat, zone géographique, habitat, cohabitation avec des animaux de la ferme ou domestiques, mode d'accouchement, prise d'antibiotiques avant l'âge de deux ans. Une liste à laquelle s'ajoute la prise éventuelle d'antibiotiques par la mère jusqu'à vingt-et-un mois avant la naissance, l'alimentation... Globalement, l'amélioration des conditions de vie dans les pays développés sauve des vies mais participe par ailleurs à la progression de l'asthme<sup>3</sup>. Le développement de l'hygiène en particulier perturbe la maturation du système immunitaire en raison d'une restriction des contacts avec les microbes. Pour comprendre plus finement l'impact du microbiote respiratoire sur le système immunitaire et la survenue de l'asthme, des chercheurs ont provoqué chez des souris un déséquilibre microbien – autrement appelé dysbiose – en les exposant très tôt à des allergènes<sup>4</sup> (en l'occurrence des acariens). Résultat : une perturbation du développement de leur système immunitaire et une altération de ses fonctions, deux éléments favorisant

la survenue d'un asthme allergique à plus ou moins long terme.

### Microbiote et sévérité de la maladie

Si la transposition à l'Homme ne se fait pas de manière exacte, on sait toutefois qu'une colonisation par certaines bactéries avant l'âge d'un an peut générer un asthme infantile et, *a minima*, des sifflements respiratoires persistants<sup>5</sup>. Selon d'autres études<sup>6</sup>, les personnes saines ont un microbiote respiratoire différent de celui des asthmatiques, tant en termes de richesse que de diversité (notamment, une baisse des *Bactéroidetes* et une hausse des *Protéobactéries* chez l'asthmatique). Cette différence dépend de la sévérité de l'asthme, qui peut être léger, modéré ou sévère. De manière inattendue comparativement à ce qui est observé dans d'autres pathologies, le microbiote respiratoire est plus riche et plus varié en cas d'asthme modéré que chez une personne saine. Quant à elle, la flore d'un asthmatique sévère souffrant par ailleurs d'une obstruction grave des bronches est moins variée que celle d'un asthmatique sévère qui n'en est pas atteint. Les relations entre microbiote et exacerbation d'asthme (crise prolongée), souvent associée à des infections respiratoires virales, restent à identifier.



### CHIFFRES CLÉS

#### L'ASTHME EN CHIFFRES

**235 millions**  
de cas dans le monde  
(estimation OMS)

**383 000**  
décès dans le monde en 2015  
(estimation OMS)

**4 millions**  
de cas en France  
(Source : Santé Publique France)

**Près de 63 000**  
hospitalisations en France  
tous âges confondus, dont  
2/3 concernent les enfants  
de moins de 15 ans  
(Source : Santé Publique France)



2 Gilliland 3<sup>rd</sup> MG, Erb-Downward JR, Bassis CM, et al. Ecological succession of bacterial communities during conventionalization of germ-free mice. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:2359–66

3 Barnig C, Martin C. *Asthma and the microbiome*. *Revue des Maladies Respiratoires* (2018) 35, 103–115

4 Gollwitzer ES, Saglani S, Trompette A, et al. Lung microbiota promotes tolerance to allergens in neonates via PD-L1. *Nat Med* 2014;20:642–7

5 Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487–95

6 Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578



### De nouvelles pistes thérapeutiques

La relation de cause à effet aujourd'hui admise entre déséquilibre du microbiote respiratoire et survenue de l'asthme - même si on ignore encore si la dysbiose en est la cause ou la conséquence - ouvre de nouvelles pistes de réflexion. À la clé : des stratégies inédites de prévention et de prise en charge pour cette affection sous-diagnostiquée et sous-traitée, selon l'OMS<sup>7</sup>. C'est notamment le cas chez les personnes âgées si la maladie survient après soixante ans : la concomitance d'autres troubles liés à l'âge rend le diagnostic difficile<sup>8</sup>. Les pré- et probio-

tiques, qui interagissent avec la flore intestinale, pourraient aider à réguler la réponse immunitaire dans l'asthme même si les relations entre ces deux microbiotes restent elles-mêmes à mieux comprendre. Un traitement antibactérien - voire une transplantation de microbiote respiratoire, comme cela se fait avec succès avec le microbiote intestinal - pourrait contribuer à préserver et/ou restaurer la flore respiratoire et contrer ou limiter l'évolution de l'asthme. Ces hypothèses devront être vérifiées par de futures études mais les possibilités, nombreuses, sont prometteuses.

## Les secrets de la flore nasale

**Que le microbiote respiratoire soit impliqué dans une maladie respiratoire comme l'asthme semble logique... encore faut-il le prouver ! Certaines études sur le microbiote nasal s'emploient à montrer son influence sur l'évolution de l'asthme et viennent apporter une pierre à l'édifice.**

Si le microbiote des voies respiratoires basses (bronches et poumons) a d'ores et déjà été associé au développement de l'asthme<sup>9</sup>, le microbiote nasal a peu été exploré dans cette optique jusqu'à présent. Pour y remédier, une équipe de chercheurs américains a travaillé sur le sujet. Son ambition ? Identifier la composition du microbiote nasal de personnes atteintes et la comparer à celle d'individus sains pour y déceler des indices quant à son rôle dans la maladie. Pendant un an, des prélèvements ont été réalisés au niveau du nasopharynx (à l'extrémité de la cavité nasale) de personnes âgées de 10 à 73 ans, dont certaines présentaient un asthme exacerbé, d'autres une forme stable et d'autres enfin étaient non-atteintes<sup>10</sup>.

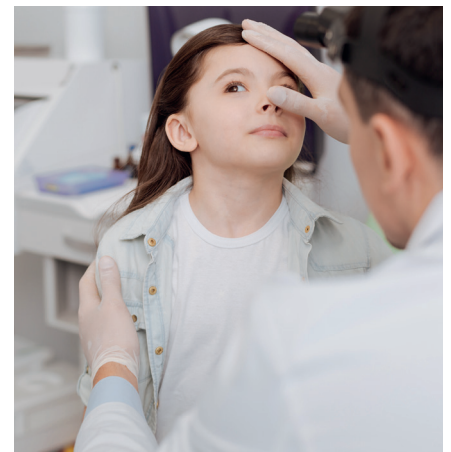
### Des microbiotes singuliers

L'hypothèse de départ a été confirmée : les microbiotes nasaux de chaque groupe ont des compositions

significativement différentes. Par rapport au groupe témoin, celui des personnes asthmatiques est plus riche en deux familles de bactéries (*Bactéroidetes* et *Protéobactéries*). Quatre espèces ont été globalement davantage relevées chez les personnes asthmatiques : certaines déjà associées à des maladies inflammatoires localisées (mais jamais à l'asthme), d'autres déjà signalées dans d'autres affections respiratoires ; d'autres enfin plus connues pour leur rôle dans la vaginose. Les microbes retrouvés différaient également selon que la forme de la maladie était exacerbée, ou stable au contraire.

### Des biomarqueurs à portée d'écouvillon

Cette étude est l'une des plus grandes menées à ce jour sur la corrélation entre microbiote nasal et asthme. Ses résultats - à consolider par de futures analyses - sont un pas important pour la recherche et sont cohérents avec les données recueillies pour l'étude des voies aériennes basses. De quoi suggérer que le microbiote nasal, dont les prélèvements sont bien plus faciles à réaliser et moins invasifs qu'un examen de l'intérieur des bronches (bronchoscopie), peut être utilisé pour appréhender le



rôle du microbiote respiratoire dans la pathogenèse de l'asthme et son évolution. Les bactéries identifiées pourraient en effet faire l'objet d'analyses plus poussées pour préciser leurs rôles respectifs et être envisagées comme un outil simple de dépistage et de surveillance de l'asthme. De nombreuses pistes à explorer à l'avenir sur le plan scientifique.

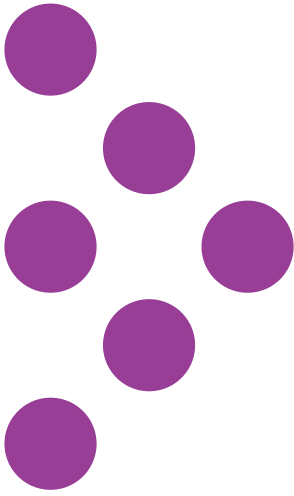
7 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/>

8 Di Lorenzo G., Di Bon D. et al. *Immunological and non-immunological mechanisms of allergic diseases in the elderly: biological and clinical characteristics*. *Immunity & Ageing* (2017) 14:23 DOI 10.1186/s12979-017-0105-4

9 Gilstrap DL, Kraft M. *Asthma and the host-microbe interaction*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131:1449-50.e3

10 Fazlollahi M, Lee TD, Andrade J et al. *The Nasal Microbiome in Asthma*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018), doi:10.1016/j.jaci.2018.02.020

## 2. LES ALLERGIES ALIMENTAIRES



**P**our l'Organisation Mondiale de la Santé, les allergies alimentaires sont placées au quatrième rang des maladies chroniques mondiales. En France, elles touchent actuellement 3,5 % de la population générale, et presque 10 % des enfants. Au même titre que l'asthme, la dermatite atopique ou la rhinite - ces autres allergies qui se sont multipliées ces dernières décennies - elles trouvent leur origine dans la combinaison de facteurs environnementaux, sociétaux et médicaux. L'étendue du spectre des réactions allergiques allant de simples rougeurs (ou érythèmes) jusqu'au décès oblige à les prendre très au sérieux. Du fait de sa connexion au système immunitaire, l'étude du microbiote intestinal pourrait apporter des éléments de compréhension et des pistes de prévention autres que la suppression de l'allergène responsable ou la désensibilisation, quand cette dernière est possible.

### Allergie aux œufs : le microbiote intestinal précoce en jeu

Juste derrière l'allergie au lait de vache, celle aux œufs figure sur la deuxième marche du podium des allergies alimentaires de l'enfant. Elle touche près de 10 % des enfants allergiques de moins de trois ans. Si les variations du microbiote intestinal précoce ont d'ores et déjà été associées, dans la littérature scientifique, à la sensibilisation ou au développement d'allergies à certains aliments, qu'en est-il pour celles aux œufs ?

La hausse très rapide de l'incidence des allergies alimentaires, incompatible avec la temporalité de l'évolution génétique, oblige les chercheurs à élargir leur réflexion pour mieux comprendre les processus en jeu. Alors que les allergies, comme d'autres pathologies, sont revues à l'aune des connaissances croissantes sur



le microbiote ces dernières années, certains travaux récents portent spécifiquement sur le lien entre microbiote intestinal précoce et allergie aux œufs. Une première. En étudiant des enfants âgés de trois à seize mois au recrutement, 46 % d'entre eux se sont révélés allergiques aux œufs<sup>11</sup> exclusivement et 71 % avaient une sensibilisation aux œufs. Des analyses de selles ont permis de caractériser leurs microbiotes intestinaux et ont été complétées par des tests sanguins et cutanés pour suivre l'évolution de leur sensibilisation/allergie. Régulièrement suivis jusqu'à l'âge de huit ans, la plupart des enfants allergiques n'étaient plus malades quelques années plus tard.

<sup>11</sup> Fazlollahi M., Chun Y., Griechin A. & al. *Early-life gut microbiome and egg allergy*. Allergy. 2018;1-10



### Le microbiote intestinal des allergiques : entre surprise et continuité

Ce suivi au long cours montre que le microbiote intestinal précoce des enfants allergiques aux œufs est plus diversifié que celui du groupe témoin. *A priori* étonnant au regard de ce que dit la littérature, relais de la thèse parfois inverse sur d'autres pathologies comme l'obésité. Mais de précédents résultats concernant l'asthme et le microbiote respiratoire étaient comparables<sup>12</sup>. De quoi alerter les chercheurs, qui connaissent les origines communes entre les deux allergies, et qui ne se contentent pas de la seule diversité microbienne pour expliquer le rôle du microbiote dans la maladie. Le microbiote intestinal des enfants allergiques aux œufs est par ailleurs composé de familles de bactéries distinctes par rapport à celui des enfants sains, certaines (*Lachnospiraceae* et *Streptococcaceae*) étant plus importantes chez les premiers. D'autres, comme des bactéries lactiques dont les effets

protecteurs vis-à-vis de l'allergie ont déjà été observés chez l'animal, étaient plus présentes chez les seconds. Des analyses génétiques approfondies ont aussi permis aux chercheurs de relever que certaines des bactéries présentes dans le microbiote intestinal des allergiques aux œufs modifiaient le métabolisme de la purine - des molécules présentes dans l'organisme très impliquées dans certaines réactions biologiques et déjà associées à l'allergie aux arachides chez les enfants<sup>13</sup>.

### Le rôle des bactéries résidentes à éclaircir

A l'issue des huit ans de l'étude, l'allergie aux œufs avait disparu chez 60% des enfants initialement touchés. Les chercheurs n'ont toutefois pas relevé de différence significative dans le microbiote intestinal précoce selon que l'allergie s'est éteinte ou a persisté. Ce résultat reste à confirmer par des études plus larges, qui devront aussi explorer le rôle des bactéries résidentes. Quoi qu'il en soit, les découvertes déjà

réalisées ouvrent déjà la voie à une stratégie préventive ou thérapeutique de cette allergie très répandue.



12 Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al. *Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma.* J Allergy Clin Immunol. 2011;127:372-381. & Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. *Asthma associated differences in microbial composition of induced sputum.* J Allergy Clin Immunol. 2013;131:346-352

13 Kong J, Chalcraft K, Mandur TS, et al. *Comprehensive metabolomics identifies the alarmin uric acid as a critical signal for the induction of peanut allergy.* Allergy. 2015;70:495-505

## Nos microbes signent-ils nos allergies alimentaires ?

**Les premiers mois de vie sont essentiels au bon développement du système immunitaire du nouveau-né. Il est étroitement lié à la composition du microbiote intestinal, lui-même dépendant de facteurs tels que le mode d'accouchement, les sécrétions du tube digestif, l'environnement, l'alimentation... Alors que les allergies alimentaires sont de plus en plus corrélées à des déséquilibres du microbiote intestinal, les chercheurs espèrent comprendre leur survenue en étudiant les premiers instants de vie.**

Dans le sillon de l'hypothèse hygiéniste qui consiste à penser que l'excès d'hygiène des dernières années est en partie à l'origine de l'explosion des allergies dans le monde industrialisé, on admet désormais qu'un système immunitaire moins exposé à des micro-organismes dans la très petite enfance peut conduire à des allergies plus tard dans

### POINTS- CLÉS

#### L'HYPOTHÈSE HYGIÉNISTE

Théorie qui tend à établir une relation de causalité entre l'excès d'hygiène et le développement d'allergies.

#### Cet excès occasionnerait :

- ❖ un défaut de la balance Th1/Th2, deux lignées de cellules immunitaires (lymphocytes)
- ❖ une domination des Th2 qui oriente l'immunisation vers des réactions de type allergique

#### Les partisans de cette théorie avancent que :

- ❖ les populations infectées à un haut degré par les parasites présentent une fréquence très basse d'asthme et de rhinites allergiques
- ❖ les enfants contaminés par des agents infectieux tôt dans l'enfance font moins d'allergies par la suite
- ❖ les enfants vivant à la campagne et en contact permanent avec les animaux de ferme ont moins d'allergie que ceux de la ville.

(Source : ANSES)

## 2 • LES ALLERGIES ALIMENTAIRES

la vie<sup>14</sup>. Cette problématique, très vive dans les pays industrialisés, a un écho assez préoccupant au Japon où l'incidence des allergies chez les enfants de trois ans est passée de 8,5 % en 2004 à 16,7 % à Tokyo en 2014<sup>15</sup>. Face à cet enjeu de santé publique, les scientifiques locaux se mobilisent.

### Au Japon, on sait que tout (ou presque) se joue avant l'âge d'un an

Certains d'entre eux se sont intéressés à la première année de vie dans le but d'y trouver une sorte de « signature microbienne » chez les nourrissons ayant développé des allergies alimentaires avant l'âge de deux ans<sup>16</sup>. Dans leurs hypothèses, ces chercheurs ont été très attentifs aux deux moments-clés de l'évolution du microbiote intestinal : la période de lactation (en général jusqu'à neuf mois après la naissance),

durant laquelle la flore est dominée par les bactéries lactiques (*Bifidobacterium*) ; puis celle du sevrage, pendant laquelle le microbiote se diversifie, devient plus abondant, et tend vers celui de l'adulte<sup>17</sup>. Pendant ces périodes se développe la tolérance aux antigènes alimentaires - des macromolécules extérieures à l'organisme provenant d'aliments et capables de déclencher une réaction immunitaire *via* la production d'anticorps. Toute altération du processus peut alors engendrer des allergies chez les enfants<sup>18</sup>. Pour cette étude prospective menée auprès de 56 nourrissons, l'équipe japonaise a analysé les selles à un mois, deux mois, six mois et un an : quatorze ont développé des allergies alimentaires avant l'âge de deux ans - voire avant un an pour dix d'entre eux. En corrélant ces résultats aux analyses de microbiotes,

les chercheurs ont remarqué que pendant la phase de lactation, et dès l'âge de deux mois, certaines bactéries productrices d'acides lactiques étaient déjà bien moins présentes chez les enfants ayant développé des allergies alimentaires avant l'âge de deux ans. De quoi attribuer un rôle protecteur à certaines espèces, présentes en particulier dans le lait maternel et provenant du microbiote intestinal de la mère, selon certaines études<sup>19</sup>. Les chercheurs ont aussi noté des différences notables au niveau de bactéries qui assimilent le lactate (*Veillonella*) et sous-représentées chez les enfants allergiques.

14 Feehley T, Stefa AT, Cao S et al. *Microbial regulation of allergic responses to food*. *Semin Immunopathol* 2012;34: 671-88

15 <http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/allergy>

16 Tanaka M., Yuki Korenori Y., Washio M. et al. *Signatures in the gut microbiota of Japanese infants who developed food allergies in early childhood*, *FEMS Microbiology Ecology*, 93, 2017

17 Bergström A, Skov TH, Bahl MI et al. *Establishment of intestinal microbiota during early life: A longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants*. *Appl Environ Microb* 2014;80:2889-900

18 Ling Z, Li Z, Liu X et al. *Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants*. *Appl Environ Microb* 2014;80:2546-54

19 Jost T, Lacroix C, Braegger CP et al. *Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding*. *Environ Microbiol* 2014;16:2891-904



### Lactation et sevrage au cœur du processus de l'allergie

Lors du sevrage, le microbiote intestinal des enfants atteints d'allergies (alimentaires et autres) était marqué par la présence plus abondante de certains types d'entérobactéries - l'une des plus importantes familles de bactéries - et celui des enfants avec allergies alimentaires par deux espèces de *Clostridium* dont le mode d'action devra faire l'objet de recherches plus précises. La diversité bactérienne des enfants allergiques était par ailleurs significativement plus basse que chez les enfants sains. Ce que les chercheurs interprètent comme

un signe d'apparition imminente de l'allergie. Finalement, ces résultats - montrant que des altérations très précoces du microbiote intestinal pendant la lactation et le sevrage peuvent induire des allergies alimentaires - concordent globalement avec ceux de précédentes études réalisées dans d'autres pays. Reste à savoir si c'est la dysbiose qui génère la pathologie (l'allergie), ou bien l'inverse. Grâce aux résultats de cette recherche, le microbiote intestinal de la mère, source de bactéries productrices d'acides lactiques et protectrices, constitue une piste de prévention des allergies alimentaires infantiles.

### CHIFFRES CLÉS

#### LES ALLERGIES ALIMENTAIRES EN CHIFFRES

**1 à 3 %**

des adultes sont touchés par des allergies alimentaires et 4 à 6 % des enfants dans le monde (données OMS)

**75 %**

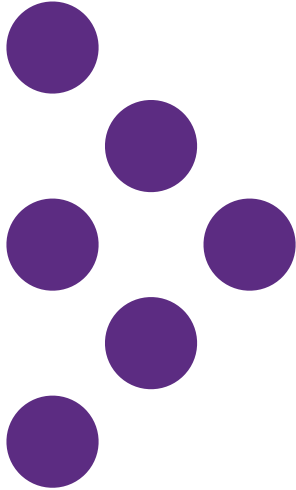
des allergies alimentaires infantiles sont dues à un petit nombre d'aliments : œufs, cacahuètes, lait, poisson, noix, noisettes et amandes (données OMS)

**Plus de 30 %**

des enfants concernés sont allergiques ou intolérants au lait de vache en France (Source : ANSES)



# 3. RHINITE ALLERGIQUE



**P**lus encore que l'asthme, auquel elle est fortement associée, la rhinite allergique est la manifestation la plus courante et la plus constante de l'allergie respiratoire. Éternuements répétés, nez qui coule et/ou bouché durablement, yeux irrités : voici les principaux symptômes de cette pathologie, qui touche 25 % de la population générale en France et un demi-milliard de personnes dans le monde<sup>20</sup>. Comme toute allergie, sa composante héréditaire est importante et les symptômes qu'elle provoque sont induits par une réaction excessive du système immunitaire confronté à des allergènes (acariens, pollens, poils de chats). Les dysbioses au niveau des microbiotes intestinal et ORL ont par ailleurs déjà été associées à ces troubles respiratoires. Reste à mieux comprendre à quel moment elles surviennent et quelles bactéries les génèrent. Une étape nécessaire pour concevoir des traitements alternatifs et/ou complémentaires aux prises en charge classiques actuelles (évitement de l'allergène, médicaments et désensibilisation), comme pourrait l'être le rééquilibrage des microbiotes...

## Ruminococcus gnavus, une bactérie qui ne nous veut pas que du bien



Nombreuses sont les recherches visant à identifier les bactéries responsables des dysbioses, elles-mêmes génératrices de maladies. Dans ce domaine, un nouveau pas vient d'être franchi : déjà impliquée dans la dysbiose intestinale, la bactérie *Ruminococcus gnavus* vient en effet d'être associée à des maladies allergiques – en particulier respiratoires - chez les nourrissons. Une découverte importante à l'heure où l'OMS prédit de nouvelles augmentations de la prévalence de certaines allergies respiratoires dans les prochaines années<sup>21</sup>.

Même si la recherche portant sur les microbiotes et l'impact de leurs déséquilibres sur la santé progresse grâce aux technologies de pointe d'analyse génétique, beaucoup reste à découvrir et à comprendre. Et si la dysbiose du microbiote intestinal est considérée comme un facteur déterminant dans le développement d'allergies chez les très jeunes enfants<sup>22</sup>, les bactéries spécifiquement en cause dans ce processus demeurent méconnues. Les études en la matière sont d'autant plus difficiles à réaliser que les communautés microbiennes sont en interaction

constante avec l'organisme - donc sensibles à de multiples paramètres. C'est pourquoi des recherches portant sur les mêmes sujets ont parfois des résultats divergents – voire contradictoires – et ne permettent pas d'isoler un facteur unique responsable de certaines maladies. En d'autres termes, le protocole expérimental et la méthodologie adoptée sont essentiels à la pertinence des conclusions.



<sup>20</sup> Ozdoganoglu T, Songu M. *The burden of allergic rhinitis and asthma*. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6(1):11-23

<sup>21</sup> Pawankar R. *Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action*. *World Allergy Organ J* 2014;7:12

<sup>22</sup> Fujimura KE, Lynch SV. *Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome*. *Cell Host Microbe* 2015;17:592–602

### Un protocole expérimental original

Conscients de ces écueils et pour limiter au maximum les biais - notamment génétiques et environnementaux - dans l'identification des microbes impliqués dans les maladies allergiques, des scientifiques ont choisi de mener une étude sur des jumeaux dès leur naissance<sup>23</sup>. Une approche prospective qui permet de « voir » apparaître la maladie et de détecter les changements de microbiote susceptibles d'en être à l'origine. Pour cela, le microbiote intestinal des nourrissons a été caractérisé sur la base d'analyses d'échantillons de selles prélevées à la naissance puis pendant un an. Le suivi des enfants s'est poursuivi quant à lui jusqu'à l'âge de trois ans, stade auquel le microbiote intestinal infantile atteint généralement un équilibre proche de celui observé chez l'adulte<sup>24</sup>. Une période suffisante, donc, pour déceler d'éventuelles corrélations entre les symptômes allergiques et les variations microbiennes.

### Un coupable identifié

Au terme de l'étude, 45,5 % des enfants suivis ont développé des maladies allergiques respiratoires et cutanées. Dès l'âge de deux mois et jusqu'à la fin de la première année de vie, les petits allergiques ont une proportion dans leurs selles de *Ruminococcus gnavus* bien plus élevée que celle relevée chez les enfants sains. Une surabondance qui enrichirait le microbiote intestinal en *Lachnospiraceae* et qui augmenterait la survenue de manifestations allergiques, notamment respiratoires (rhinite, asthme). Plus précisément, *Ruminococcus gnavus* provoque une inflammation du tractus intestinal, elle-même responsable d'une réaction allergique localisée dans les voies respiratoires. Un décryptage inédit qui met en lumière le rôle majeur des microbes dans l'axe poumon-intestin et qui laisse envisager des traitements ciblés et efficaces.



23 Chua H.-H., Chou H.-C., Tung Y.-L. et al. *Intestinal Dysbiosis Featuring Abundance of Ruminococcus gnavus Associates With Allergic Diseases in Infants*; *Gastroenterology* 2018;154:154-167

24 Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, et al. *Human gut microbiome viewed across age and geography*. *Nature* 2012;486:222-227

## Rhinite allergique : des premiers mois de vie déterminants



**Les premiers mois de vie sont décisifs pour la colonisation microbienne, dont celle du nez. Alors que la dysbiose précoce a été associée à l'apparition de certaines pathologies allergiques dès la petite enfance, que sait-on réellement de l'impact du microbiote nasal sur le développement de la rhinite précoce et de la respiration sifflante ?**

La rhinite, et de manière plus générale les troubles respiratoires s'accompagnant d'un sifflement (respiration sifflante, asthme<sup>25</sup>), sont fréquents chez les nourrissons et les enfants<sup>26</sup>. Plusieurs études ont abordé le lien entre microbiote respiratoire et apparition de ces troubles et ont mis en évidence l'influence directe de l'environnement et des modes de vie<sup>27</sup>. Toutefois, le

lien précis entre le microbiote nasal des nourrissons et les pathologies allergiques telles que la rhinite et la respiration sifflante - qui se traduit par l'émission d'un sifflement à l'expiration et/ou l'inspiration - n'avait jamais été étudié sur la durée jusqu'à présent. C'est désormais chose faite, grâce à une étude comparative internationale dont les résultats ont récemment été publiés<sup>28</sup>.

25 Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015;17:704-15

26 Tan TN, Lim DL, Lee BW, Van Bever HP. *Prevalence of allergy-related symptoms in Singaporean children in the second year of life*. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:151-6

27 Schuijjs MJ, Willart MA, Vergote K, Gras D, Deswarte K, Ege MJ, et al. *Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells*. *Science* 2015;349:1106-10

28 Ta L. D., Yap G. C. & al, *Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing*. *J Allergy Clin Immunol* 2018

**Des diversités microbiennes bien distinctes**

L'évolution du microbiote nasal de trois groupes d'enfants a été analysée et comparée très régulièrement sur les dix-huit premiers mois de vie : 23 % d'entre eux étaient atteints de rhinite seule, 28 % cumulaient rhinite et respiration sifflante et les autres étaient en bonne santé. Résultat : leur microbiote nasal a évolué différemment selon qu'ils avaient développé une rhinite ou pas, notamment lorsqu'elle s'accompagnait d'une respiration sifflante. Ces différences ayant été observées très tôt (parfois dès l'âge de trois semaines), et surtout avant l'apparition des symptômes cliniques, les chercheurs en ont déduit que le microbiote nasal jouait un rôle capital dans le développement de la maladie respiratoire. Entrons un peu plus dans les détails : selon la littérature, le microbiote nasal infantile est dominé par trois groupes importants de bactéries (Actinobactéries, Protéobactéries et Firmicutes<sup>29</sup>), ce que confirme l'étude. Autre résultat conforme à la littérature<sup>30</sup> : la diversité bactérienne du microbiote nasal des nourrissons atteints de rhinite (avec ou sans respiration sifflante concomitante) a diminué. La hausse de l'abondance de certaines bactéries a ainsi été reliée soit à la rhinite allergique et à une respiration sifflante concomitante (*Oxalobacteraceae*, *Aerococcaceae*), soit à la composition de la flore saine d'enfants non-atteints (*Corynebacteriaceae* et



colonisation nasale précoce par les bactéries appartenant à la famille des Staphylocoques). En d'autres termes, le microbiote nasal comporte une « signature microbienne » qui traduit la pathologie respiratoire et son niveau de sévérité.

**Un facteur prédictif de la rhinite**

Ces données montrent que certaines des bactéries en cause sont un élément protecteur contre les maladies respiratoires chez le nourrisson<sup>31</sup>. Elles confirment également que des profils distincts de microbiote nasal avant l'âge de dix-huit mois peuvent favoriser le développement précoce de la rhinite allergique et de la respiration sifflante. Autre enseignement : un enfant sur cinq atteint de rhinite lors de l'étude en souffrait toujours à l'âge de cinq ans, tandis que ceux

sans rhinite dans leur toute petite enfance ne l'ont pas développée par la suite. Qu'un enfant souffre ou non de rhinite à l'âge de dix-huit mois a donc une valeur prédictive en la matière. Outre l'instauration de nouvelles stratégies thérapeutiques, ces résultats pourraient permettre de mieux comprendre le rôle du microbiote nasal dans l'asthme, une maladie à laquelle la rhinite est étroitement associée.

29 Bosch AA, de Steenhuijsen Piters WA, van Houten MA, Chu M, Biesbroek G, Kool J, et al. *Maturation of the infant respiratory microbiota, environmental drivers and health consequences: a prospective cohort study.* Am J Respir Crit Care Med 2017;196:1582-90  
 30 Sakwinska O, Bastic Schmid V, Berger B, Bruttin A, Keitel K, Lepage M, et al. *Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients.* J Clin Microbiol 2014;52:1590-4  
 31 Teo SM, Mok D, Pham K, Kusel M, Serralha M, Troy N, et al. *The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development.* Cell Host Microbe 2015;17:704-15

**RHINITE INTERMITTENTE**

Symptômes présents  
 < 4 jours par semaine ou < 4 semaines par an

**RHINITE LEGERE**

(Tous les symptômes suivants)

- Sommeil normal,
- Activités quotidiennes normales,
- Activités professionnelles et / ou scolaires normales,
- Pas de symptômes gênants.

**RHINITE PERSISTANTE**

Symptômes présents  
 ≥ 4 jours par semaine et ≥ 4 semaines par an

**RHINITE MODEREE À SEVERE**

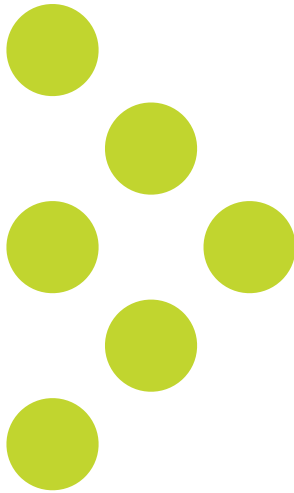
(Un ou plus des symptômes suivants)

- Sommeil perturbé,
- Activités quotidiennes perturbées,
- Activités professionnelles et /ou scolaires perturbées,
- Présence de symptômes gênants.

Catégorisation de la rhinite allergique en fonction des symptômes. Classification ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on asthma – OMS)



# 4 LA DERMATITE ATOPIQUE



**L**a dermatite atopique, que l'on nomme parfois « eczéma atopique », est une maladie inflammatoire, allergique et chronique de la peau. Sa prévalence augmente et c'est la plus fréquente des maladies cutanées. Si elle touche 15 à 20% des bébés et disparaît généralement avant l'âge de quatre ans, elle peut malgré tout perdurer à l'adolescence, voire à l'âge adulte dans un cas sur dix. Peau très sèche et sensible, plaques rouges, lésions, démangeaisons : voici les principaux symptômes de cette maladie qui se manifeste par poussées. Les traitements disponibles visent essentiellement à les faire disparaître et ainsi à assurer de meilleures conditions de vie à ceux qui en sont touchés. Son origine n'est pas totalement identifiée mais la dimension génétique est importante et englobe d'autres allergies comme l'asthme et la rhinite allergique. Comme pour l'asthme et les allergies alimentaires, l'excès d'hygiène - et donc la moindre exposition de l'organisme aux bactéries - participerait à une sur-réaction du système immunitaire. Premier touché : le microbiote cutané, dont la pathologie appauvrit la diversité et dont il faut restaurer l'équilibre pour optimiser les traitements.

## Emollients et dermatite atopique : des bienfaits validés

**Les émoullients - ces substances qui favorisent le relâchement et l'adoucissement de la peau - figurent d'ores et déjà parmi les traitements essentiels de la dermatite atopique. Utilisés pour restaurer la barrière cutanée de la peau, ils le sont aussi comme mesure préventive chez les nourrissons à risque. Or on ne sait pas précisément de quelle manière ils agissent sur le microbiote cutané. Un point important à éclaircir pour améliorer les solutions thérapeutiques.**

Maladie chronique inflammatoire et allergique de la peau, la dermatite atopique se manifeste principalement au cours des six premiers mois de vie<sup>32</sup>. Et les nouveau-nés ne sont pas tous égaux devant elle : les bébés dont les

parents sont eux-mêmes atteints de dermatite atopique ou d'une pathologie allergique comme l'asthme ou la rhinite allergique ont en effet deux - voire trois - fois plus de risque de développer la maladie que les nourrissons sans antécédents familiaux<sup>33</sup>.

### Staphylocoque doré : un ennemi identifié

La peau est continuellement colonisée par des micro-organismes qui forment le microbiote cutané. Mais en cas de dermatite atopique, sa fonction « barrière » est altérée et ne nous protège plus aussi bien des agressions extérieures. Cet état la fragilise, la rend plus vulnérable et sujette à une colonisation microbienne indésirable<sup>34</sup>. En l'occurrence, *Staphylococcus aureus*



*Staphylocoque doré*

32 Bieber T. *Atopic dermatitis*. N Engl J Med. 2008; 358(14):1483±94

33 Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, Svartengren M, Wahlgren CF. *Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years*. Clin Exp Allergy. 2003; 33(9):1226±31

34 Ong PY, Leung DY. *The infectious aspects of atopic dermatitis*. Immunol Allergy Clin North Am. 2010; 30(3):309±21

## 4 LA DERMATITE ATOPIQUE

(ou Staphylocoque doré) joue un rôle capital : des analyses ont montré que, sur la peau des nourrissons atteints de dermatite atopique avec lésions, la bactérie était présente dans plus de 90 % des cas. Un chiffre qui baisse à 78 % pour une dermatite sans lésions, mais qui chute à 10 % si la peau est saine<sup>35</sup>. La densité en *Staphylococcus aureus* serait donc corrélée à la sévérité de la pathologie. Puisque ce n'est toutefois pas systématique, les chercheurs considèrent que la maladie est hétérogène d'un individu à l'autre. D'autres méthodes d'analyse ont permis de mieux caractériser les communautés bactériennes de la peau touchée par cette maladie : certes, la proportion de Staphylocoques dorés augmente pendant les phases de poussées, mais des changements significatifs au cours du traitement et après traitement ont été observés sur d'autres bactéries (classiques ou plus rares)<sup>36</sup>.

### Le rôle des émoullients mieux compris

Efficaces et largement plébiscités dans le traitement de la dermatite atopique chez les nourrissons, les crèmes émoullientes réhydratent la peau altérée, la réparent - en régénérant les tissus abîmés - et réduisent la sévérité de la maladie<sup>37</sup>. En appliquer régulièrement pendant les six premiers mois de vie sur la peau des bébés ayant une forte probabilité de développer la maladie permettrait d'en prévenir les manifestations, même si les résultats divergent d'un individu à l'autre<sup>38</sup>. Pour mieux comprendre l'action préventive de ces émoullients sur la flore cutanée, certains chercheurs les ont étudiés. Ils ont comparé différents paramètres de la peau, suivi le développement de la dermatite atopique et analysé génétiquement des échantillons de peau prélevés à différents endroits du corps, selon que les nourrissons - tous à risque - avaient reçu des émoullients ou pas<sup>39</sup>.

Résultat : la peau des nourrissons traités en amont avait un pH plus bas que celle du groupe témoin (la peau saine a un pH légèrement acide, ce qui contribue à son bon fonctionnement, alors que celui de la peau avec dermatite



atopique est plus élevé<sup>40</sup>, favorisant la colonisation par *Staphylococcus aureus*). La modulation du pH serait donc un levier pour rééquilibrer le microbiote cutané. De manière générale, le genre des bactéries *Streptococcus* a aussi nettement contribué aux différences observées dans les échantillons des deux groupes. La peau des nourrissons traités était d'une richesse et d'une diversité bactérienne plus élevées, ce qui s'apparenterait à une restauration de l'équilibre du microbiote cutané. En particulier, les bactéries *Streptococcus salivarius* étaient plus abondantes. Ces dernières colonisent l'organisme (la bouche, notamment) dès les premiers instants de vie et semblent avoir un rôle protecteur : leur proportion est plus élevée chez les nourrissons sans dermatite atopique que chez ceux qui en souffrent. Un résultat en accord avec ceux d'autres études conduites sur des enfants plus âgés qui ont montré que plus la proportion de *Streptococcus salivarius* était élevée, plus la dermatite atopique était légère.

Ces données confirment bien l'intérêt d'un usage préventif et sur la durée des émoullients chez les nourrissons

à haut risque. Ils apportent des éléments nouveaux sur la manière dont les émoullients agissent, même si les mécanismes en jeu ainsi que l'impact des changements localisés de microbiote cutané sur le développement de la maladie chez ces nourrissons restent à identifier.

- 35 Matsui K, Nishikawa A, Suto H, Tsuboi R, Ogawa H. Comparative study of *Staphylococcus aureus* isolated from lesional and non-lesional skin of atopic dermatitis patients. *Microbiol Immunol.* 2000; 44 (11):945±7
- 36 Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research.* 2012; 22(5):850±9
- 37 Evangelista MT, Abad-Casintahan F, Lopez-Villafuente L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int J Dermatol.* 2014; 53(1):100±8
- 38 Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer toneates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014; 134(4):824±30 e6
- 39 Glatz M, Jo J-H, Kennedy EA, Polley EC, Segre JA, Simpson EL, et al. (2018) Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. *PLoS ONE* 13(2): e0192443
- 40 Rippeke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5(4):217±23

## Haro sur le staphylocoque doré !

**Déséquilibre microbien - ou dysbiose - de la peau, dû en particulier à *Staphylococcus aureus*, et dermatite atopique sont étroitement liés. On sait désormais que la rupture d'équilibre précède l'apparition de la maladie chez certaines personnes. Un pas important pour la recherche fondamentale, et encore davantage pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.**

Depuis la moitié des années 1970, il est établi que la peau des personnes atteintes de dermatite atopique est généralement colonisée par *Staphylococcus aureus* – autrement appelé staphylocoque doré. Hautement pathogène, son nom renvoie souvent à d'épineux problèmes d'infections<sup>41</sup> - la bactérie est en particulier responsable du plus grand nombre d'infections nosocomiales en milieu hospitalier, mais également d'infections cutanées ou alimentaires à la gravité variable. On sait également depuis peu que plus ces bactéries sont nombreuses et appartiennent à certaines souches spécifiques, plus l'infection est sévère<sup>42</sup>. Entre temps, les progrès techniques réalisés en génétique ont permis de mieux décrire la composition de la flore cutanée des personnes atteintes, et notamment de révéler une diversité bactérienne diminuée<sup>43</sup>. Mais jusqu'à présent, on ne savait pas si l'abondance de Sta-

phylocoques dorés était à l'origine de la dermatite atopique ou une conséquence de la dysbiose du microbiote cutané observée.

### ***Staphylococcus aureus*, annonciateur de la maladie**

Un récent essai clinique prospectif vient de montrer que la colonisation par *Staphylococcus aureus* précède l'apparition de la maladie chez les enfants<sup>44</sup>. De quoi conférer à la bactérie son rôle causal dans la survenue de la pathologie, ce qui vient en partie contredire la conclusion d'une autre étude récente<sup>45</sup>, qui incrimine pourtant elle aussi des souches de *Staphylococcus*. Pour arriver à cet épilogue, deux années d'étude ont été nécessaires : les chercheurs ont régulièrement analysé des échantillons de peau prélevés dans les plis du coude et sous les aisselles, des zones classiquement touchées. Premier résultat : un enfant sur quatre a développé une dermatite atopique. Deuxièmement : la proportion de *Staphylococcus aureus* augmente nettement dès l'âge de trois mois chez les nourrissons qui ont déclaré une dermatite atopique par la suite. *A contrario*, d'autres bactéries, moins abondantes chez les nourrissons atteints de dermatite atopique, semblent avoir un rôle potentiellement protecteur<sup>46</sup>.

### **Des méthodes d'éradication**

Des expériences précliniques et *in vitro* ont montré que le Staphylocoque doré pourrait favoriser la maladie chez des personnes prédisposées génétiquement en provoquant des réactions de toxicité et/ou inflammatoires dans les cellules de la peau directement exposées aux microbes<sup>47</sup>. En prolongeant ce raisonnement, les chercheurs ont pensé que la suppression de cette bactérie pourrait être bénéfique dans le traitement de la dermatite atopique. Des traitements relativement efficaces existent déjà - antimicrobiens topiques, antibiotiques, bains d'eau de javel diluée... - mais paradoxalement, on ne sait pas s'ils éliminent vraiment la colonisation par *Staphylococcus aureus* ni

quel est leur impact sur le microbiote cutané. C'est pourquoi, à l'instar de la greffe de flore fécale, la transplantation de microbiote cutané<sup>48</sup> à base de bactéries connues pour agir contre *Staphylococcus aureus* est un protocole émergent. Les premiers essais réalisés sur la peau de personnes atteintes ont entraîné une réduction considérable de la colonisation par le Staphylocoque doré. Gageons que les suivants valideront des débuts encourageants sur une plus longue période et s'accompagneront d'améliorations thérapeutiques.



Staphylocoques dorés mis en culture

41 Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1974; 90:525-30

42 Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Transl Med. 2017; 9(397):eaal14651

43 Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. Genome Res. 2012; 22:850-9

44 Williams MR, Gallo R. *Evidence that Human Skin Microbiome Dysbiosis Promotes Atopic Dermatitis*. J Invest Dermatol. 2017 December; 137(12): 2460-2461

45 Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WH, Murray D, et al. *Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year*. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139:166-72

46 Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. *Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy*. J Invest Dermatol. 2017; 137:2497-504

47 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Munoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. *Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells*. Nature. 2013; 503(7476):397-401

48 Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. *Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis*. Sci Transl Med. 2017; 9(378):eaah4680



**Le Pr Michel Gilliet est professeur à la faculté de biologie et de médecine de l'UNIL (Université de Lausanne) et dirige le Service de dermatologie et vénéréologie du CHUV (Centre hospitalier universitaire vaudois) en Suisse. Il dresse un état des lieux des connaissances actuelles sur la dermatite atopique et les enjeux futurs.**

**Que savons-nous sur les liens entre dermatite atopique et microbiote ?**

Nous savons depuis peu que les bactéries qui composent la flore cutanée ne font pas qu'exploiter leur hôte pour acquérir des nutriments : notre corps les utilise aussi pour se protéger des invasions par les microbes pathogènes afin d'éviter les infections de la peau. Certaines des bactéries qui ne provoquent pas de maladies ont en effet une activité antimicrobienne qui leur permet d'éliminer les bactéries pathogènes.

**L'hypothèse hygiéniste est-elle la seule à expliquer la maladie, qui touche de plus en plus d'individus ?**

Le rôle de la génétique s'avère essentiel dans la prédisposition à la dermatite atopique, mais les facteurs environnementaux sont des éléments déclenchants importants. En effet, l'hypothèse hygiéniste propose que les individus qui ont été peu exposés aux microbes externes ont un risque accru de développer la maladie. L'une des raisons serait que ces individus n'acquièrent pas le microbiote nécessaire pour se protéger de l'invasion par les Staphylocoques dorés. À ce titre, l'accouchement par césarienne est considéré comme un facteur prédisposant : n'étant pas exposée aux microbes vaginaux de la mère, la peau du nourrisson serait dysbiotique dès les premiers mois de vie, et donc plus vulnérable aux Staphylocoques dorés – ce qui augmenterait le risque d'atopie. Des études sur les nourris-



ché, se sont révélées protectrices car elles contiennent des « bonnes » bactéries. Et maintenant que nous avons clairement identifié celles impliquées dans la dermatite atopique, nous pourrions concevoir des produits plus ciblés, donc potentiellement plus efficaces. De nombreux essais sont d'ailleurs en cours...

**D'ici 2050, l'OMS estime qu'une personne sur deux sera atteinte d'une maladie allergique ou plus. Comment agir efficacement ?**

Les récentes avancées technologiques ont ouvert de nouvelles perspectives et voies de recherche. Elles permettent d'aller jusqu'à l'identification des sous-espèces de bactéries et de mieux clarifier le rôle de chacune d'entre elles. Ces progrès ont montré la grande diversité bactérienne de la peau, mais aussi les variations observées d'un individu à l'autre. La dermatite atopique est la pathologie sur laquelle nous avons le plus avancé, notamment en ce qui concerne le rôle spécifique des Staphylocoques dorés. Mais la dysbiose cutanée jouerait un rôle très important dans d'autres maladies cutanées inflammatoires : elle est aussi liée à l'acné vulgaire et à la maladie de Verneuil, une pathologie chronique douloureuse qui évolue par poussées. La dysbiose étant aujourd'hui bien comprise dans la dermatite atopique, les efforts portent désormais sur le développement de stratégies préventives. Trouver des moyens d'agir précocement pour éliminer la maladie et favoriser le bien-être des personnes atteintes est l'enjeu stratégique des prochaines années. En 30 ans, nous avons le temps de faire de grands progrès !

**“ RÉUSSIR À RÉTABLIR L'ÉQUILIBRE MICROBIEN TRÈS TÔT DANS LA VIE DEVIENT L'UNE DES PISTES D'INTERVENTION PRIVILÉGIÉES. ”**

Dans la dermatite atopique, on observe un déséquilibre du microbiote (ou dysbiose) de la peau, lequel occasionne une diminution de certaines bactéries protectrices et une hausse des infections, en particulier par les Staphylocoques dorés. Deux mécanismes en sont à l'origine : d'une part un défaut de la barrière cutanée, ce qui permet la pénétration des bactéries pathogènes ; d'autre part un défaut de la réaction immunitaire, qui déclenche la production d'anticorps et altère la réponse antimicrobienne. Les Staphylocoques dorés envahissent alors la peau, prennent le dessus et déclenchent l'inflammation cutanée : la dermatite atopique survient.

sons ont par ailleurs montré que la dysbiose cutanée pouvait être précoce et qu'elle précédait le développement de la dermatite atopique et d'allergies respiratoires. Réussir à rétablir l'équilibre microbien très tôt dans la vie devient l'une des pistes d'intervention privilégiées. En mettant des nourrissons en contact avec la flore vaginale de leur mère après la naissance, nous réussissons déjà à rétablir l'équilibre du microbiote cutané des nourrissons nés par césarienne. Ce sont des recherches prometteuses mais balbutiantes, et nous ne savons pas encore si cette solution est efficace. A titre préventif, l'application de probiotiques directement sur la peau est aussi explorée. Des crèmes, déjà disponibles sur le mar-

**SITE WEB**

[biocodexmicrobiotainstitute.com](http://biocodexmicrobiotainstitute.com)

