



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 121

L'UTILISATION DU MICROBIOTE EN THERAPEUTIQUE : ACTUALITES SUR L'UTILISATION DU MICROBIOTE CUTANE DANS LE TRAITEMENT DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES DE L'HOMME ET PERSPECTIVES EN DERMATOLOGIE DU CHIEN

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DUCHIER Méline

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2025 - Thèse n° 121

L'UTILISATION DU MICROBIOTE EN THERAPEUTIQUE : ACTUALITES SUR L'UTILISATION DU MICROBIOTE CUTANE DANS LE TRAITEMENT DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES DE L'HOMME ET PERSPECTIVES EN DERMATOLOGIE DU CHIEN

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 14 novembre 2025
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DUCHIER Méline

Liste des enseignants (17/10/2025)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Professeur
Mme	BELLUCO	Sara	Professeur
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BLONDEL	Margaux	Maître de conférences
Mme	BONNET	Jeanne-Marie	Professeur Emérite
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Mme	BRASSARD	Colline	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Professeur
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Mme	CANNON	Leah	Maître de conférences
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHANOIT	Guillaume	Professeur
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benoit	Maître de conférences
Mme	GILOT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
M.	HUMBERT	Alexandre	Maître de conférences stagiaire
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KIM	Mark	Maître de conférences
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Professeur
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
M.	PORPHYRE	Thibaut	Professeur
M.	PORMORGUER	Charles	Maître de conférences stagiaire
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
M.	RACHED	Antoine	Maître de conférences
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences

M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGEANTET	Delphine	Professeur
Mme	STORCK	Fanny	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS

De l'Université Claude Bernard – Lyon I

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Didier PIN

De VetAgroSup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir guidée dans le choix de ce sujet, avoir accepté de diriger ce travail et pour tous vos conseils précieux tout au long de sa réalisation.

Je vous adresse mes sincères remerciements.

A Madame le professeur Zorée DJELOUADJI

De VetAgroSup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté le rôle de second assesseur de ce jury.

Je vous adresse mes remerciements les plus respectueux.

Table des matières

Liste des figures.....	9
Liste des tableaux.....	11
Liste des abréviations.....	13
Introduction	15
Partie 1	17
I. Le microbiote cutané : Composition et fonctions.....	17
1. Composition du microbiote cutané chez l'homme.....	17
a. Méthode d'étude et diversité microbienne : bactéries, virus, champignons et acariens	17
b. Distribution selon les zones cutanées.....	19
c. Facteurs de variation	20
2. Fonctions du microbiote cutané	23
a. Barrière protectrice contre les pathogènes	23
b. Régulation immunitaire	23
c. Homéostasie cutanée	25
(1) Formation de la couche cornée	25
(2) Influence sur la production lipidique	26
Partie 2	29
II. Dermatoses inflammatoires chez l'homme	29
1. Pathogénie des dermatoses inflammatoires	29
a. Pathogénie, facteurs génétiques, environnementaux et rôle du microbiote	30
(1) Dermatite atopique	30
(2) Pemphigus vulgaire et foliacé.....	34
(3) Lupus érythémateux cutanés	36
(4) Dermatomyosite.....	39
(5) Vascularites cutanées	40
(6) Acné (acne vulgaris).....	41
(7) Psoriasis.....	42
(8) Récapitulatif	44
2. Traitements traditionnels et leurs limites.....	46
a. Corticostéroïdes, immunosuppresseurs, antibiotiques	46
b. Autres approches thérapeutiques	50
c. Récapitulatif.....	54
Partie 3	57
1. Intérêt des probiotiques et prébiotiques cutanés	57

b.	Domaine d'utilisation cutanée	58
(1)	Dermocosmétiques : vieillissement cutané et amélioration de la qualité de la peau	58
(2)	Cicatrisation des plaies	60
2.	Utilisation thérapeutique des bactéries commensales cutanées dans les dermatoses inflammatoires	61
b.	Etudes cliniques et expérimentales sur l'utilisation de souches bénéfiques	66
c.	Bactériothérapie topique : limites et perspectives	70
IV.	Dermatoses inflammatoires chez le chien	74
a.	Composition et particularités	75
b.	Facteurs influençant la composition microbienne	78
c.	Présentations cliniques, mécanisme, similarités et différences avec l'homme	83
d.	Traitements actuels	93
V.	Perspectives thérapeutiques chez le chien	94
1.	Transposition des traitements humains au chien	94
a.	Adaptabilité des traitements microbiotiques	94
b.	Innovations et recherches en cours sur les traitements probiotiques topiques	97
	Conclusion	101
	Bibliographie	103

Liste des figures

Figure 1 : Distribution topographique des bactéries en fonction de la nature de la peau (d'après Grice, Segre 2011)	20
Figure 2 : Comparaison des lésions avant (A) et après 30 jours d'application du spray (B) d'après l'étude de (Kim et al., 2023)	98

Liste des tableaux

Tableau I : Tableau comparatif de la pathogénie, de l'influence génétique et environnementale de différentes dermatoses inflammatoires chez l'homme	45
Tableau II : Tableau récapitulatif des traitements de différentes dermatoses inflammatoires	55
Tableau III : Rôles de <i>Staphylococcus epidermidis</i> dans le maintien de l'équilibre cutané	64
Tableau IV : Les différents rôles de <i>Cutibacterium acnes</i> dans le maintien de l'équilibre cutané	65
Tableau V : Comparaison de la dermatite atopique chez l'homme et le chien	86
Tableau VI : Comparaison de la physiopathologie des pemphigus chez l'homme et le chien	88
Tableau VII : Traitements des dermatoses inflammatoires chez le chien	93

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxy-ribonucléique

AIP : Peptide auto-inducteur

ARN : Acide ribonucléique

ARNr 16S : Acide ribonucléique ribosomal 16S

BlyS : B Lymphocyte stimulator ou BAFF (B cell-activating factor)

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DA : Dermatite atopique

DAMPs : Damage-associated molecular patterns

DM : Dermatomyosite

Dsg1/Dsg3 : Desmoglérine 1/ Desmoglérine 3

EM : Erythème Polymorphe

IgG : Immunoglobuline G

JAK : Janus Kinase

LEC : Lupus Erythémateux Cutané

LES : Lupus Erythémateux Systémique

PAM : Peptides antimicrobiens

PdC : Cellules dendritiques plasmacytoïdes

PF : Pemphigus foliacé

PV : Pemphigus vulgaire

SNP : single nucleotide polymorphism

spp. : species plural ou toutes espèces confondues

TEWL : Transepidermal water loss ou perte d'eau trans-épidermique

TSLP : Thymic stromal lymphopoietin ou lymphopoïétine stromale thymique

TLR : Toll like receptors

INTRODUCTION

Chez tous les mammifères, la peau constitue une barrière essentielle entre le milieu interne et l'environnement. Elle protège l'organisme contre les agents pathogènes, les agressions physiques et chimiques, et les pertes hydriques. La peau est également le foyer d'une grande diversité de microorganismes, formant ce que l'on appelle le microbiote cutané. Ce microbiote, composé de bactéries, de virus, de champignons, et de parasites, coexiste en symbiose avec son hôte en bonne santé.

Le microbiote cutané est présent sur toutes les surfaces corporelles exposées, directement ou indirectement, au milieu extérieur, telles que la peau, les voies respiratoires, le système digestif, et le système uro-génital. La peau possède des mécanismes de défense innés, comme la desquamation, un pH acide, des substances antimicrobiennes, une humidité et une température plus basses que celles du reste du corps, et des mécanismes de défense spécifique, comme les lymphocytes T spécifiques, résidents mémoires, effecteurs ou régulateurs. Ces mécanismes permettent de limiter la colonisation par des microorganismes pathogènes tout en favorisant le développement d'un microbiote équilibré.

Le microbiome désigne l'ensemble des microorganismes, tels que les bactéries, les virus, les champignons et les acariens qui vivent dans un environnement spécifique, ainsi que le matériel génétique qu'ils possèdent et l'environnement dans lequel ils interagissent. Il inclut, également, leurs interactions avec leur hôte et entre eux, ainsi que leur influence sur les conditions locales. Les interactions au sein de cet écosystème impliquent le système immunitaire de l'hôte, d'autres microorganismes, et l'environnement extérieur. Ces interactions jouent un rôle crucial dans la protection de la peau et contribuent à son équilibre. Le microbiome est propre à chaque individu. Toutefois, un déséquilibre de ce microbiote, appelé dysbiose, peut survenir et perturber cet équilibre, conduisant à des dermatoses inflammatoires.

Le microbiote cutané est donc l'un des piliers de la santé cutanée chez l'homme et les animaux. La compréhension de ces microbiote et microbiome permettrait leur modulation et leur utilisation pour le traitement des dermatoses inflammatoires. Cette thèse a pour objectif de faire le point sur les recherches récentes concernant la

manipulation du microbiote cutané et son intérêt en thérapeutique, chez l'homme, dans les dermatoses inflammatoires, tout en envisageant des applications potentielles en dermatologie vétérinaire chez le chien.

Pour ce faire, nous analyserons d'abord les méthodes d'étude du microbiote, avant de nous pencher sur les caractéristiques spécifiques du microbiote chez l'homme, ainsi que sur les facteurs influençant ses variations. Nous nous intéresserons ensuite aux maladies inflammatoires cutanée chez l'homme les plus courante et leurs traitements. Enfin, nous explorerons les diverses fonctions du microbiote cutané dans la régulation du système immunitaire de l'hôte et les applications thérapeutiques émergentes.

PARTIE 1

LE MICROBIOTE CUTANE ET SES FONCTIONS

I. Le microbiote cutané : Composition et fonctions

Contrairement aux estimations antérieures qui délimitaient la surface de la peau à environ 2m², la prise en compte des follicules pileux, des glandes sudoripares et des glandes sébacées, donne une surface d'interaction avec les microorganismes d'environ 25m² (Gallo, 2017).

Cette surface cutanée est colonisée par un microbiote complexe, composé de milliards de bactéries, de champignons, de virus et d'acariens, qui coexistent en équilibre avec l'hôte. On estime que la peau héberge en moyenne un million de bactéries par centimètre carré, soit plus de 10¹⁰ cellules bactériennes réparties sur l'ensemble du corps. (Belkaid & Segre, 2014). Selon Byrd et al (Byrd et al., 2018), cette communauté microbienne joue un rôle essentiel dans la protection contre les agents pathogènes, la régulation du système immunitaire et le maintien de l'homéostasie cutanée. La composition de ce microbiote varie en fonction des individus mais aussi des zones corporelles, influencée par des facteurs comme le pH, l'humidité et la production de sébum, chaque région de la peau hébergeant une population microbienne spécifique. Ces interactions complexes illustrent l'importance du microbiote dans la santé de la peau.

1. Composition du microbiote cutané chez l'homme

a. Méthode d'étude et diversité microbienne : bactéries, virus, champignons et acariens

Jusqu'à récemment, les populations bactériennes et fongiques étaient étudiées à l'aide de méthodes de culture bien que moins de 1 % des espèces bactériennes puissent en réalité être cultivées (Grice et al., 2008). Cela nous a conduit, pendant de nombreuses années, à sous-estimer la diversité microbienne dans sa globalité.

Depuis quelques années, le séquençage de l'ARN ribosomique 16S est devenu une méthode de choix pour identifier et classer les micro-organismes, en particulier

les bactéries. Le gène de l'ARN ribosomique 16S est un marqueur génétique universel présent chez toutes les bactéries. Il permet d'identifier la présence de bactéries non cultivables.

Le microbiote cutané de l'homme se forme, principalement, juste après la naissance. Bien que l'environnement du fœtus ait longtemps été considéré comme stérile, cette théorie a été récemment remise en question. Il semble qu'une première colonisation, intestinale et cutanée, ait lieu *in utero* influençant la tolérance du système immunitaire et l'expression de certains gènes via l'épigénétique. Le préfixe « épi- » signifiant « au-dessus de », décrit les nombreux mécanismes qui opèrent au-delà des instructions génétiques codées dans l'ADN, régulant et interprétant son expression. Parmi ces mécanismes, la méthylation de l'ADN est l'une des modifications épigénétiques les plus étudiées.(Y. Zhang et al., 2024)

Mais la majorité de la colonisation cutanée par les microbes se met en place, durant l'accouchement, avec une origine vaginale et fécale lors de naissance par voie vaginale, cutanée, lors de césarienne et se poursuit avec l'influence de l'environnement postnatal. (Gschwind et al., 2018)

La stérilité des couches inférieures de la peau a été remise en question grâce à l'analyse du séquençage de la sous-unité 16S de l'ARN ribosomique (Grice et al., 2008). Lors de cette étude comparative, les chercheurs ont analysé les ARN 16S obtenus via différentes méthodes : écouvillonnage, raclage et biopsies cutanées. Les résultats ont révélé que les couches profondes de la peau ne sont pas stériles. La biopsie cutanée, couplée au séquençage de l'ARNr 16S, offre des résultats plus complets par rapport aux autres méthodes bien que plus invasive.

Sur le plan bactérien, quatre phyla dominant largement la flore cutanée. Les *Actinobacteria* représentent environ 50 % de la population bactérienne totale. Ils regroupent notamment les genres *Cutibacterium* et *Corynebacterium*. Les *Firmicutes* qui comptent pour environ 20 à 25 %, incluent principalement les genres *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Les *Proteobacteria* constituent environ 15 à 20 % du microbiote. Enfin, les *Bacteroidetes*, minoritaires mais présents sur la plupart des sites cutanés, représentent environ 5 à 10 % de la flore bactérienne. (Schommer & Gallo, 2013)

Les bactériophages, qui sont des virus infectant les bactéries, prédominent dans la fraction virale du microbiote cutané. Parmi eux, on observe une plus grande proportion de phages spécifiques des genres *Cutibacterium* et *Staphylococcus*, tandis que ceux de *Streptococcus* et *Corynebacterium* sont moins représentés (Byrd et al., 2018). Les principaux virus cutanés incluent l'*Acheta domestica*, des *Densovirus*, des alphapapillomavirus, divers types de papillomavirus humains, le Polyomavirus de Merkel, le virus du molluscum contagiosum, et bien d'autres encore. (Liu et al., 2015)

En ce qui concerne les eucaryotes, les acariens du genre *Demodex* sont physiologiquement présents sur la peau. *Demodex folliculorum* est plus fréquent que *Demodex brevis*. (Jacob et al., 2019). Les champignons appartenant aux phylums des *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula*, et *Candida* font partie du microbiote cutané physiologique. Les études basées sur la culture montrent que la levure la plus représentée appartient au genre *Malassezia*. (Byrd et al., 2018)

b. Distribution selon les zones cutanées

La peau est composée d'une grande variété de niches, y compris des régions avec une large gamme de pH, de températures, d'humidités et de teneurs en sébum. De plus, les structures cutanées telles que les follicules pileux, les glandes sébacées, les glandes sudoripares, eccrines et apocrines, offrent un environnement spécifique leur permettant d'héberger un microbiote qui leur est propre.

Dans la répartition des différentes bactéries du microbiote, on note une plus grande abondance des *Propionibacterium* dans les zones riches en sébum. Les zones sèches sont plutôt peuplées de β -protéobactéries ou de flavobactériacées. Le genre *Staphylococcus spp.* peut être retrouvé dans les zones plus humides du corps, conjointement avec le genre *Corynebacterium spp.* Les pieds offrent un environnement particulier au microbiote. On retrouve des bactéries de la famille des *Micrococciae* ainsi que du genre *Corynebacterium spp.* et *Staphylococcus spp.*

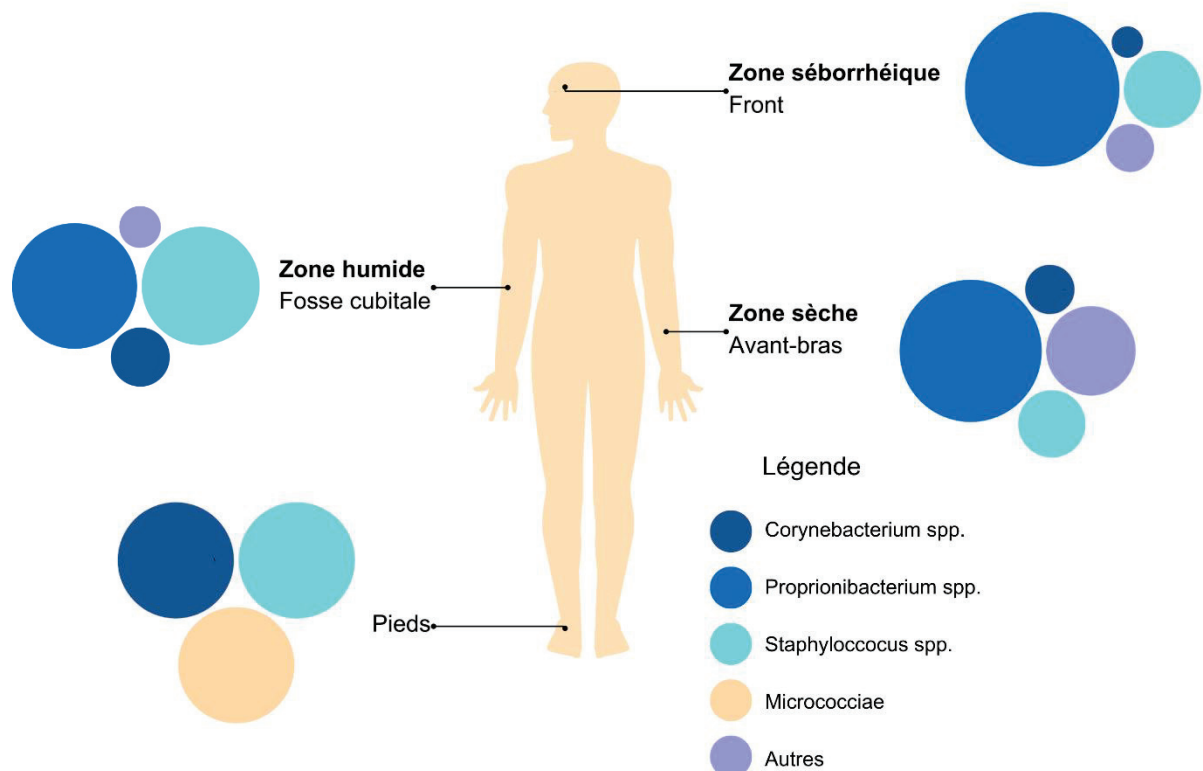


FIGURE 1 : DISTRIBUTION TOPOGRAPHIQUE DES BACTERIES EN FONCTION DE LA NATURE DE LA PEAU (D'APRES GRICE, SEGRE 2011)

c. Facteurs de variation

Plusieurs facteurs exercent une influence sur le microbiote comme le sexe, l'origine ethnique, l'âge, l'environnement mais aussi la composition du foyer de l'individu ou bien l'utilisation de cosmétiques et de traitements médicamenteux.

La peau des hommes et des femmes offre un environnement différent, notamment influencé par des différences du métabolisme hormonal, du taux de transpiration et du pH cutanés. Les mains des femmes présentent une plus grande diversité de bactéries appartenant au genre *Proteobacteries* que celles des hommes, liée à un pH moins acide et leur utilisation plus régulière de cosmétiques (Fierer et al., 2008). En termes d'abondance relative, les bacilles *Cutibacterium* et *Corynebacterium* sont plus présents chez les hommes, tandis que *Moraxellaceae*, *Enterobacteriales*, *Lactobacillaceae* et *Pseudomonadaceae* dominent chez les femmes. L'abondance de *Cutibacterium*, *Staphylococcus* et *Enhydrobacter* est supérieure chez les hommes,

tandis que *Streptococcus* est plus abondant chez les femmes (Leung et al., 2018). Les hommes hébergent exclusivement *Corynebacterium amycolatum* et *Corynebacterium kroppenstedtii*, tandis que les femmes hébergent majoritairement *Corynebacterium urealyticum* et *Corynebacterium variabile* (M. Li et al., 2019). La survenue de la puberté influence le mycobiome également : les hommes présentent majoritairement *Epidermophyton* et *Cryptococcus* sur les sites sébacés, alors que *Malassezia* domine chez les femmes. (Jo et al., 2016)

L'ethnicité joue, également, un rôle dans la composition du microbiote principalement due à une différence dans les habitudes de vie. La composition microbienne des Chinois différerait de celle des autres groupes ethniques (Leung et al. 2015). Une seconde étude met en avant une flore bactérienne totale et de protéobactéries plus élevées chez les individus d'Asie de l'Est par rapport aux autres groupes. De plus, la distribution des espèces de *Corynebacterium* a révélé une spécificité d'espèce avec *Corynebacterium kroppenstedtii* spécifique du microbiote des individus d'Asie de l'Est, contrairement à *Corynebacterium variabile* présente exclusivement chez les Hispaniques. (M. Li et al., 2019)

La peau d'un adulte en bonne santé a la capacité de maintenir la stabilité de sa composition microbienne cutanée (Oh et al., 2016). Le vieillissement est connu pour être l'un des facteurs de variation majeur du microbiote cutané. En effet, les modifications de la peau liées à l'âge, telles que l'apparition de rides, la diminution du renouvellement cellulaire, une diminution de l'activité des glandes sébacées et les changements dans la production de composés dermiques (diminution de la production de collagène et d'élastine), modifient les niches écologiques pour les micro-organismes cutanés.

Une étude de cohorte a révélé une diminution de l'abondance relative du genre dominant *Cutibacterium*, parallèlement à une augmentation de la proportion de *Corynebacterium* sur les joues et le front, ainsi qu'une proportion plus élevée d'*Acinetobacter* sur le cuir chevelu chez les individus âgés (Shibagaki et al., 2017). Une augmentation des *Proteobacteria* et une diminution des *Actinobacteria* ont été observées sur la peau des personnes âgées. L'abondance relative du genre *Corynebacterium* augmentait de manière significative, celle de *Propionibacterium* diminuait. On note également une augmentation de la proportion de *Corynebacterium* et une diminution de celle de *Cutibacterium*. (Jugé et al., 2018), en lien avec la

diminution de production de sébum et donc de nutriments indispensables à leur présence.

En ce qui concerne les levures, une étude réalisée sur le produit de raclage du cuir chevelu, de différentes personnes, de tranches d'âge variées, a montré une spécificité des espèces de *Malassezia* en fonction de l'âge. Chez les enfants, *Malassezia furfur* prédominait tandis que *Malassezia restricta* prédominait chez les jeunes adultes. La proportion de *Malassezia* était plus marquée dans le groupe des 36 à 50 ans, avec comme espèce dominante, *M. sympodialis* (Jo et al., 2016).

Également, le microbiote est influencé par l'environnement. Des individus d'un même foyer, même en l'absence de contact intime, subissent une homogénéisation de leur communautés bactériennes, grâce aux interactions classiques entre eux et avec des surfaces communes. La similarité du microbiote ne se limite pas aux interactions entre humains, mais s'étend également aux animaux de compagnie du foyer. Le microbiote de chiens qui cohabitent présente des similarités microbiennes comparables à celles observées entre humains (Song et al., 2013). De plus, les couples qui possèdent des chiens partagent plus de bactéries cutanées que les couples sans chien, potentiellement en raison du véhicule de transmission supplémentaire que représente un animal de compagnie. (Trinh et al., 2018)

L'utilisation de maquillage provoque une augmentation de la diversité bactérienne du visage bien que l'utilisation de certains composants dans les cosmétiques aurait pour effet de diminuer la prolifération et la production de biofilms des espèces *Cutibacterium acnes* ou *Staphylococcus aureus* (Gannesen et al., 2018; Wang et al., 2019).

L'utilisation d'antibiotique est également impliquée dans la modification du microbiote, sans influence de la voie utilisée. Un traitement à la vancomycine, par voie orale, modifie la composition bactérienne des plaies cutanées entraînant un retard dans la réparation des plaies chez les souris (X. Zhang et al., 2021). Les antibiotiques topiques peuvent altérer les bactéries résidentes de la peau avec une modification persistant plusieurs jours. En parallèle, une diminution de la population de *Staphylococcus spp.* commensaux pourrait favoriser l'installation de *Staphylococcus aureus* avec une diminution de la compétition (SanMiguel et al., 2017). La doxycycline,

par voie orale, aurait un effet bénéfique sur l'acné en diminuant la population de *Cutibacterium acnes* responsable de l'acné au profit de *Cutibacterium granulosum* (Park & Lee, 2018).

2. Fonctions du microbiote cutané

La peau constitue la première ligne de défense contre les agressions extérieures. Elle remplit une fonction de barrière physique via la différenciation des kératinocytes et la formation de la couche cornée. Cette structure empêche la pénétration de substances toxiques, d'allergènes, et d'agents pathogènes. Elle remplit également une fonction de barrière chimique via sa sécrétion de lipides, de sueur et de sébum en formant un film hydrolipidique. Celui-ci maintient un pH légèrement acide défavorable aux microorganismes pathogènes. Enfin, elle possède un rôle de barrière biologique en abritant des cellules immunitaires comme les cellules de Langerhans, qui détectent les intrus et déclenchent une réponse immunitaire mais aussi en sécrétant des peptides antimicrobiens (PAM) et en hébergeant un microbiote permettant la protection contre les pathogènes.

a. Barrière protectrice contre les pathogènes

Le microbiote, du fait de sa diversité et sa large colonisation de la peau laisse peu de place aux germes potentiellement pathogènes pour s'implanter en rivalisant pour les nutriments et l'espace. Une compétition d'habitat se met donc en place, limitant la prolifération des autres micro-organismes. En plus de limiter l'espace disponible pour l'implantation des bactéries pathogènes, le microbiote cutané est composé de bactéries commensales qui sont mieux adaptées aux conditions spécifiques de la peau. Celle-ci présente en effet un environnement souvent hostile pour de nombreux micro-organismes du fait de sa relative sécheresse, de sa pauvreté en nutriments et de son pH acide. (Baldwin et al., 2017)

b. Régulation immunitaire

La modulation de la réponse immunitaire par le microbiote cutané met en avant une relation bénéfique entre les bactéries commensales et la peau. L'épithélium

cutané est capable de détecter les micro-organismes via de nombreux récepteurs, en particulier ceux nommés Toll-like-Receptor ou TLR. La stimulation de ceux-ci entraîne des schémas spécifiques d'expression génique qui activent diverses réponses immunitaires. De premier abord, ces réponses étaient étudiées comme uniquement pro-inflammatoires, conçues pour repousser les agents pathogènes. Or, il a été démontré que des bactéries commensales, comme *Staphylococcus epidermidis*, jouaient un rôle modulateur clé. En effet, *Staphylococcus epidermidis* peut, par exemple, moduler l'inflammation déclenchée par TLR3, en initiant un mécanisme de réaction croisée, médié par le TLR2, pour supprimer la réponse inflammatoire. (Lai et al., 2009) La bactérie induit la sécrétion d'interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire, par les cellules présentatrices d'antigènes. Elle sécrète également des acides lipotéichoïques spécifiques qui inhibent, à la fois, la libération de cytokines inflammatoires par les kératinocytes et l'inflammation. De plus, cette bactérie pousse les kératinocytes à produire des peptides antimicrobiens, un mécanisme également dépendant des TLR. Ces molécules sont également produites par les mastocytes, les neutrophiles et les sébocytes. Elles possèdent une action microbicide innée contre les agents pathogènes infectieux. Certains PAM (par exemple, la cathélicidine) fonctionnent en déclenchant le recrutement de cellules inflammatoires et la libération de cytokines. (Baldwin et al., 2017)

Au-delà de son rôle dans les réponses immédiates, *S. epidermidis* agit sur les lymphocytes T résidents, en régulant leur activité. Des études ont montré que les cellules T des souris « germ free » ou axéniques (dépourvues de microbiote) produisent des niveaux plus faibles de molécules inflammatoires comme l'interféron- γ (IFN- γ) et l'interleukine-17A (IL-17A), par rapport aux souris élevées dans des environnements avec microbes. Un ensemencement unique de la peau de ces souris axéniques par *S. epidermidis* a suffi à rétablir la production d'IL-17A par les lymphocytes T de la peau. Enfin, *S. epidermidis* renforce également l'immunité adaptative cutanée. Lors d'une infection par le protozoaire parasite *Leishmania major*, les souris axéniques colonisées par *S. epidermidis* sont capables de développer une réponse immunitaire de type Th1 protectrice, contrairement aux souris axéniques non colonisées. Cela souligne l'importance de cette bactérie dans le développement et l'ajustement d'une réponse immunitaire adéquate. (Schommer & Gallo, 2013)

c. Homéostasie cutanée

Le microbiome cutané contribue à la fonction barrière de la peau en assurant l'homéostasie, c'est-à-dire en maintenant un équilibre dynamique entre les différentes espèces microbiennes, le système immunitaire et l'environnement cutané. Cette régulation permet de préserver l'intégrité de la peau, de limiter la colonisation par des agents pathogènes et de favoriser une réponse immunitaire adaptée.

(1) Formation de la couche cornée

La couche cornée (*stratum corneum*) est la couche la plus externe de l'épiderme. Elle joue un rôle fondamental dans la protection de la peau contre les agressions extérieures et la déshydratation. Elle est composée de cornéocytes, des kératinocytes différenciés et morts, riches en kératine, dépourvus de noyau. Ces cellules sont entourées d'une matrice lipidique constituée de céramides, de cholestérol et d'acides gras, qui participe à la cohésion et à l'imperméabilité de la peau.

Une étude réalisée sur des souris axéniques a montré que la couche cornée était plus fine et présentait une structure légèrement modifiée par rapport aux souris avec microbiote. Ces observations suggèrent que les microbes cutanés influencent la formation de la couche cornée et, par conséquent, sa fonction de barrière et sa perméabilité. Par ailleurs, les gènes impliqués dans la différenciation et le développement de l'épiderme montrent des niveaux d'expression différents en présence de microbes cutanés, par rapport aux souris élevées dans un environnement stérile (Szabó et al., 2023)

Des résultats similaires ont été observés dans des cultures in vitro de kératinocytes humains : l'ajout de bactéries du genre *Cutibacterium acnes* inactivées a entraîné une augmentation de l'expression de plusieurs marqueurs de différenciation des kératinocytes, tels que la filaggrine, l'involucrine et la transglutaminase. La filaggrine est une protéine essentielle à la différenciation des kératinocytes, favorisant l'agrégation des filaments de kératine pour former une barrière cutanée résistante. L'involucrine, précurseur de l'enveloppe cornée des kératinocytes, sert de substrat aux transglutaminases, qui jouent un rôle clé dans la réticulation et la stabilisation des protéines de la couche cornée. Ces observations suggèrent un rôle déterminant de *C. acnes* dans la formation et le maintien de l'intégrité de la barrière cutanée.

De plus, dans les couches suprabasales, moins différenciées, de biopsies cutanées, un traitement à base d'extrait de *C. acnes* a également augmenté les niveaux de filaggrine. Ces résultats indiquent que le microbiote cutané joue un rôle déterminant dans l'établissement et le maintien d'un épiderme mature, ainsi que dans le développement de fonctions de barrière cutanée efficaces. (Jarrousse et al., 2007)

(2) *Influence sur la production lipidique*

La production de sébum et d'acides gras libres joue un rôle dans la régulation du pH. Le sébum est un matériau lipidique amorphe, synthétisé par les glandes sébacées. Il contient, principalement, des lipides non polaires, tels que les triglycérides, les esters de triglycérides et le squalène.

Cutibacterium acnes est la principale bactérie produisant des enzymes responsables de la modification des sécrétions lipidiques de la peau, comme des lipases, des protéases, des hyaluronidases, des phosphatases acides et des sphingomyélinases. Le traitement enzymatique des triglycérides entraîne la formation d'acides gras libres et de glycérol, ce dernier étant également une source alimentaire potentielle pour la bactérie. Par conséquent, *C. acnes* modifie activement le sébum. De plus, *C. acnes* peut affecter directement les fonctions des glandes sébacées. Il a été démontré que la bactérie améliore la lipogenèse et la formation de composants lipidiques des sébocytes (cellules principales des glandes sébacées). (Szabó et al., 2023)

(3) *Le quorum sensing*

Le quorum sensing (QS) est un système de communication interbactérien reposant sur la diffusion de petites molécules signal à travers les membranes. Ce mécanisme permet aux bactéries de coordonner collectivement leurs comportements en réponse à leur environnement. Lorsque la densité bactérienne augmente, la concentration de ces signaux croît jusqu'à atteindre un seuil critique, déclenchant alors l'activation ou la répression de certains gènes au sein de la population bactérienne. (Baldwin et al., 2017)

Dans un contexte thérapeutique, ce système présente un intérêt particulier. Les probiotiques pourraient, via le QS, moduler l'activité du microbiote intestinal de l'hôte en influençant les communautés microbiennes présentes.

Lors de la formulation de probiotiques, le QS constitue également un levier crucial pour améliorer leur résistance au stress, facteur déterminant de leur viabilité dans des conditions défavorables (acidité gastrique, sels biliaires, conditions de stockage, etc.). En effet, l'activation du QS induit l'expression de gènes de résistance au pH acide, par exemple via la régulation des pompes à protons, l'activation de systèmes de neutralisation, ou encore la formation de biofilms protecteurs. Par ailleurs, l'activation du quorum sensing permet également d'améliorer la résistance des probiotiques à la lyophilisation, en induisant la formation de qui stabilisent leur structure cellulaire face aux variations de température et à la déshydratation.(C. Li et al., 2023)

Le quorum sensing (QS) joue un rôle central dans la régulation de la virulence chez certaines bactéries pathogènes, notamment *Pseudomonas aeruginosa* via la coordination entre bactéries pour la formation de biofilms, la production de toxines ou l'expression de gènes de résistance. La souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG s'est révélée capable de produire des molécules anti-quorum sensing Ces mécanismes d'extinction du quorum (quorum quenching, QQ), pourraient être utilisés en stratégie alternative aux antibiotiques visant à réduire la virulence sans inhiber directement la croissance bactérienne, limitant ainsi la pression de sélection pour l'apparition de résistances. Certaines souches de Lactobacilles sont capables d'interférer avec le QS de bactéries cutanées pathogènes comme *Cutibacterium acnes* ou *Staphylococcus aureus*, contribuant ainsi à réduire l'inflammation, les lésions d'acné ou les infections. (Devi et al., 2022)

PARTIE 2

DERMATOSES INFLAMMATOIRES ET DYSBIOSES

II. Dermatoses inflammatoires chez l'homme

1. Pathogénie des dermatoses inflammatoires

Les dermatoses inflammatoires sont des affections cutanées qui partagent un mécanisme global commun : une réponse immunitaire excessive et mal contrôlée. Cette réaction exagérée déclenche une cascade inflammatoire disproportionnée, menant à des lésions cutanées visibles. Ces affections chez l'homme sont nombreuses :

- Dermatite atopique, appelée également eczéma
- Psoriasis (vulgaire, en gouttes, pustuleux, etc.)
- Lichen plan
- Lupus érythémateux cutané
- Dermatomyosite
- Rosacée
- Acné inflammatoire
- Pityriasis rosé de Gibert
- Pemphigoïde bulleuse et pemphigus
- Vascularites cutanées (purpura de Henoch-Schönlein, etc.)
- Syndrome de Sweet
- Érythrodermie (souvent secondaire à d'autres dermatoses inflammatoires)
- Maladie de Behçet

La dermatite atopique, les pemphigus, le lupus, la dermatomyosite et les vascularites cutanées ont des mécanismes inflammatoires similaires chez l'homme et le chien. Dans le cadre de cette thèse, nous avons choisi de nous concentrer sur les dermatoses inflammatoires humaines observées, également, chez le chien et ayant des mécanismes physiopathologiques similaires. Ce choix permet une comparaison

pertinente entre les deux espèces, en mettant en lumière les analogies, immunologiques et pathogéniques, qui contribuent à une meilleure compréhension et prise en charge de ces affections chez l'animal. Nous nous intéresserons également à l'acné et au psoriasis qui sont des maladies présentant en médecine humaine le plus de recherche en termes de modification du microbiote bien qu'elles ne soient pas observées dans l'espèce canine. En médecine humaine, la recherche sur ces maladies a considérablement progressé en raison de leur impact psychologique majeur, de la stigmatisation sociale qu'elles engendrent et de leurs répercussions sur la qualité de vie des patients, ce qui a favorisé un intérêt scientifique et clinique accru par rapport à la médecine vétérinaire.

a. Pathogénie, facteurs génétiques, environnementaux et rôle du microbiote

(1) Dermatite atopique

La dermatite atopique, également appelée eczéma atopique, est une maladie inflammatoire chronique, récidivante et multifactorielle. Elle se manifeste par un eczéma, une xérose (sécheresse cutanée) et un prurit d'intensité variable, généralement intense. Elle apparaît tôt dans la vie, avec 45 % des cas dès les six premiers mois, 60 % avant un an et 85 % avant l'âge de cinq ans.(Lang et al., 2010)

Sa pathogénie est complexe et repose sur une interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Divers éléments contribuent à son développement, notamment la prédisposition génétique, les altérations structurelles et fonctionnelles de la barrière épidermique, les réponses immunitaires, innée et adaptative, et le microbiote cutané. La variété des facteurs et de leurs interactions explique la grande variation de la sévérité chez les différents individus.(Criado et al., 2024)

Les études génomiques ont identifié 31 loci chromosomiques contenant des gènes associés à un risque accru de DA. Parmi eux, ceux impliqués dans la structure de l'épiderme et la réponse immunitaire sont les plus importants.

Le gène FLG, situé sur le chromosome 1q21 au sein du complexe de différenciation épidermique, est le gène de la filaggrine, une protéine clé dans la formation de la barrière cutanée. Deux mutations majeures de ce gène (*2282del4* et *R501X*) donnent

des allèles nuls, empêchant totalement la production de filaggrine. Son rôle fondamental permettant l'agrégation des filaments de kératine, assure la cohésion de la couche cornée. Son absence entraîne une altération de la barrière épidermique autorisant une perte excessive en eau rendant la peau sèche et facilitant la pénétration des allergènes et des pathogènes.

Les mutations de FLG sont associées à des formes plus précoces et plus sévères de DA. (Sroka-Tomaszewska & Trzeciak, 2021).

Des mutations d'autres gènes sont associées à une apparition plus précoce de la maladie (comme NLRP10), tandis que des polymorphismes nucléotidiques uniques (SNP) d'autres gènes, tels que AFF1 et EHMT1 augmentent le risque d'apparition tardive de la DA (Criado et al., 2024)

Les facteurs environnementaux jouent un rôle clé dans la dermatite atopique en influençant directement la barrière cutanée et la réponse immunitaire.

Les allergènes environnementaux tels que les acariens, les pollens, les poils d'animaux et les moisissures pénètrent plus facilement à travers la peau altérée et déclenchent une réponse immunitaire inappropriée. Ils activent les cellules dendritiques cutanées qui stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires, favorisant une inflammation de type 2.

Les irritants chimiques, tels que les polluants, les détergents, les savons et les produits cosmétiques, altèrent la barrière cutanée en réduisant les lipides essentiels de l'épiderme. Cette perte lipidique aggrave la sécheresse de la peau et accentue la perméabilité aux allergènes et aux agents pathogènes.

De plus, l'environnement joue un rôle clé dans la modulation de l'expression génétique via l'épigénétique, notamment par la méthylation de l'ADN, des altérations des histones et la régulation des microARN. (Christen-Zaech, 2024) Une association a été établie entre la DA et la pollution de l'air via 19 gènes liés au stress oxydatif, impliqués dans l'activation des neutrophiles et la régulation des lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs (TREGs). La méthylation des gènes *NLRP2* et *PITPNM2* est associée au tabagisme. Ces deux gènes sont impliqués dans les réponses immunitaires innées, comme l'activité des macrophages (*NLRP2*) et la régulation des neutrophiles (*PITPNM2*) en lien avec un fond inflammatoire chronique et une augmentation du risque de développer précocement une dermatite atopique. Le

microARN miR-144 est également surexprimé dans la DA et associé à une apparition précoce de la maladie. (Martin et al., 2020)

Une fois la barrière cutanée compromise, les allergènes et les pathogènes induisent une réponse immunitaire exacerbée, impliquant des réponses de type 2 mais aussi de type 1 et de type 3 ou 17 selon le stade de la maladie. En phase aiguë, la réponse T2 est dominante.

Les cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans, macrophages, kératinocytes) activent les lymphocytes CD4+. On note une production excessive de cytokines de type 2 comme l'IL-4 et IL-13 qui favorisent la production d'IgE et inhibent la différenciation des kératinocytes, l'IL-5 qui stimule l'éosinophilie et l'IL-31 responsable d'un prurit intense. Ces médiateurs pro-inflammatoires entraînent une diminution des céramides, de la filaggrine et de la sécrétion de PAM aggravant ainsi l'inflammation et la dégradation épidermique. L'augmentation de la perte d'eau trans-épidermique (TEWL) et du pH favorise la prolifération de *Staphylococcus aureus*. De plus les produits de dégradation de la filaggrine, l'acide urocanique (UCA) et l'acide pyrrolidone carboxylique (PCA), contribuent au maintien du pH acide de la peau et participent aux facteurs naturels d'hydratation qui régulent l'hydratation cutanée. Une diminution de la filaggrine favorise d'autant plus *S. aureus*. (Geoghegan et al., 2018)

Lorsque l'on passe en phase chronique, ce sont les réponses de type 1 et de type 17 qui dominent. La réponse T1, médiée par IFN-γ et l'IL-12 entretient l'inflammation des lésions chroniques. Les réponses T17 et T22 via IL-17 et IL-22 contribuent à l'épaississement cutané et à l'altération de la régénération épidermique.

Les cellules cutanées et immunitaires jouent également un rôle. Les kératinocytes produisent des médiateurs pro-inflammatoires tels que le TSLP (lymphopoïétine stromale thymique : responsable du prurit) et l'IL-33. Tandis que les mastocytes et basophiles libèrent de l'histamine responsable également du prurit. Les éosinophiles libèrent, eux, des protéines cytotoxiques, causant des lésions tissulaires.

Dans la DA, le microbiome cutané des patients présente deux altérations caractéristiques : une diversité bactérienne réduite et une domination fréquente par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Ces déséquilibres microbiens, à l'image des symptômes cliniques, fluctuent en fonction des phases de la maladie et des traitements en cours. (Fölster-Holst, 2022).

Les altérations de la barrière cutanée favorisent la colonisation par *Staphylococcus aureus*. Cette bactérie tire profit de la diminution de l'expression des peptides antimicrobiens, de la réduction des filaments de filaggrine, des modifications structurales des cornéocytes, ainsi que de l'augmentation de l'expression de fibronectine et de fibrinogène induite par l'IL-4, pour renforcer son adhésion à l'épiderme.

Parmi les PAM impliqués, les peptides de type défensine tels que LL-37 (cathelicidine), les β -défensines et la dermicidine, sont retrouvés en quantité réduite dans la peau des patients atteints. De plus, l'expression des gènes humains codant pour les β -défensines HBD-2 et HBD-3 est inhibée par les cytokines de type 2 : IL-4 et IL-13. L'ensemble de ces perturbations contribue à une dysbiose du microbiote cutané, favorisant ainsi la prolifération de *S. aureus*. (Geoghegan et al., 2018)

De plus, *S. aureus* libère de l'acide lipotéichoïque, un composant de sa paroi cellulaire, qui inhibe la différenciation des kératinocytes. Cela entraîne une baisse de l'expression de la filaggrine et de la lorcrine, essentielles à la fonction barrière de l'épiderme (Brauweiler et al., 2019). De plus, l'activité protéasique de la bactérie facilite sa pénétration à travers l'épiderme, stimulant la production des cytokines de type 2. Il a ainsi été démontré que *S. aureus* peut être retrouvé non seulement à la surface épidermique, mais aussi dans le derme des lésions de DA. Le niveau de colonisation cutanée est corrélé à la sévérité de la maladie.

La progression de *S. aureus* dans les phases aiguës de la DA s'inscrit dans un cercle vicieux. Les modifications cutanées induites par l'immunité de type 2 favorisent l'adhésion, l'invasion et les effets délétères de *S. aureus*. En retour, la bactérie est un puissant inducteur des réponses pro-inflammatoires. Elle exprime un large éventail de molécules, notamment des lipoprotéines et des super antigènes, qui amplifient l'inflammation locale.

Il reste incertain si la dysbiose cutanée est uniquement une conséquence des lésions de DA ou si elle intervient dès les premières étapes de la pathogénie. Une étude menée sur 149 enfants a révélé que la colonisation par *S. aureus* précédait l'apparition des symptômes cliniques chez ceux ayant développé une DA (Meylan et al., 2017). Toutefois, une autre étude n'a pas retrouvé de colonisation précoce dans

un groupe de taille plus restreinte, mais a observé une diminution des staphylocoques commensaux (Kennedy et al., 2017).

Les PAM humains agissent en synergie avec ceux produits par le microbiote commensal, notamment *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus hominis*. Ces bactéries, lorsqu'elles appartiennent à des souches saines, produisent des PAM capables d'inhiber spécifiquement *S. aureus*. Cependant, chez les patients atteints de DA, ces espèces sont souvent représentées par des souches altérées, dont la capacité à produire ces PAM est diminuée ou absente. Ainsi, l'absence combinée de PAM humains et microbiens favorise la prolifération incontrôlée de *S. aureus*.

Enfin, la composition du microbiote cutané pourrait représenter un indicateur pertinent du risque cutané et de la réponse au traitement, notamment chez les jeunes enfants (Nakatsuji et al., 2017).

(2) *Pemphigus vulgaire et foliacé*

Le pemphigus touche principalement les patients âgés de 50 à 60 ans. C'est une dermatose auto-immune caractérisée par des bulles puis des érosions, chroniques, de la peau et des muqueuses. (Hudemann et al., 2022) Au cœur de sa pathogenèse, se trouvent les desmosomes qui sont des structures d'adhésion essentielles à la cohésion des kératinocytes sur toute la hauteur de l'épiderme. Composés d'un assemblage de protéines intracellulaires formant une plaque, ils sont reliés à des protéines transmembranaires qui s'associent deux à deux, assurant ainsi l'adhésion cellulaire à la manière d'une fermeture éclair. Les filaments intermédiaires de kératine, qui se terminent sur les desmosomes, garantissent la solidité et la cohésion du massif épidermique. Les desmosomes constituent les structures d'adhésion les plus répandues dans l'épithélium pavimenteux stratifié

Dans le pemphigus, des auto-anticorps de type immunoglobulines G (IgG) sont dirigés contre les protéines transmembranaires des desmosomes, en particulier les desmoglénines, des glycoprotéines essentielles à l'adhésion cellulaire dans l'épiderme. Cette attaque immunitaire entraîne une rupture des adhérences interkératinocytaires, provoquant ainsi un détachement des cellules épidermiques, phénomène appelé acantholyse.

La destruction des desmosomes perturbe l'intégrité de l'épiderme et conduit à la formation de bulles intra-épidermiques. La nature des desmoglénines cibles varie en fonction du type de pemphigus. Dans le pemphigus vulgaire (PV), l'atteinte concerne principalement la desmoglénine 3 (Dsg3), présente dans la couche basale de l'épiderme. Lorsque la desmoglénine 1 (Dsg1) est également impliquée, les lésions cutanées sont plus étendues.

Dans le pemphigus foliacé (PF), seule la desmoglénine 1 (Dsg1) est affectée, entraînant des lésions plus superficielles. L'inflammation qui en résulte attire des cellules immunitaires, formant du pus et des pustules, caractéristiques du pemphigus foliacé.

L'interaction des auto-anticorps avec les desmoglénines déclenche des voies de signalisation intracellulaires impliquant l'activation de protéases et l'altération du cytosquelette, renforçant ainsi la dissociation des kératinocytes. Ainsi, le pemphigus repose sur un déséquilibre immunitaire dirigé contre les desmoglénines, entraînant une perte de cohésion cellulaire et la formation des lésions cutanées caractéristiques de cette maladie. (Malik et al., 2021)

Au niveau génétique, les gènes de la région HLA-D (antigène leucocytaire humain) codent pour trois antigènes de surface cellulaire apparentés : HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP. Ces récepteurs de classe II du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) jouent un rôle essentiel dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. (Reohr et al., 1992)

Dans le cadre du pemphigus, la présentation des épitopes de la desmoglénine (DSG) par les molécules HLA de classe II aux lymphocytes T CD4⁺ autoréactifs constitue une étape clé du processus auto-immun. Cette interaction favorise l'activation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes producteurs d'auto-anticorps anti-DSG, contribuant ainsi au développement de la maladie. L'allèle muté HLA-DR4 montre une plus forte corrélation avec le développement du PV tandis que le PF est lié aux allèles HLA-DR1 et HLA-DR4. (Sernicola et al., 2023)

Il a été montré que les patients porteurs du virus Herpès simplex présentent une évolution plus sévère de la maladie, incluant des périodes de rémission plus courtes entre les exacerbations, des niveaux élevés de la protéine C-réactive (marqueur inflammatoire) et un nombre accru de rechutes. (Baum et al., 2022). Également, des

médicaments comme l'amlodipine et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) sont associés à l'apparition du pemphigus avec rémission ou persistance après l'arrêt du traitement. (Bahtaoui et al., 2019; Tabka et al., 2019). De plus, l'exposition aux pesticides était significativement associée au développement du pemphigus. Parmi les mécanismes potentiels, on retrouve des altérations directes des molécules d'adhésion cellulaire induites par les pesticides, ainsi qu'un déséquilibre immunitaire favorisant une stimulation des lymphocytes T auxiliaires de type 2, responsables de la production d'auto-anticorps. (Chang & Tsai, 2022).

Bien que des dysbioses spécifiques du microbiote cutané n'aient pas été clairement mises en évidence dans le pemphigus, plusieurs études ont montré une altération significative du microbiote intestinal chez les patients atteints, suggérant un lien étroit entre la dysbiose digestive et le développement de mécanismes auto-immuns. En ce qui concerne la peau, les lésions cutanées caractéristiques du pemphigus créent un environnement local favorable à la colonisation par des bactéries opportunistes. Il est ainsi plausible d'émettre l'hypothèse d'une prolifération de bactéries pro-inflammatoires, telles que *Staphylococcus aureus*, dans les zones de peau lésée, bien que cette association nécessite encore des investigations spécifiques pour être confirmée.

(3) *Lupus érythémateux cutanés*

Le lupus érythémateux comprend un spectre de maladies auto-immunes qui peuvent affecter divers organes (lupus érythémateux systémique [LES]) ou la peau uniquement (lupus érythémateux cutané [LEC]). Le LEC est caractérisé par une inflammation cutanée chronique, dont les mécanismes sous-jacents impliquent des interactions entre l'immunité innée et adaptative, des facteurs environnementaux, ainsi que des altérations génétiques et épigénétiques. L'un des principaux déclencheurs du LEC est l'exposition aux rayons ultraviolets (UV). L'irradiation UV entraîne une apoptose accrue des kératinocytes, conduisant à la libération d'auto-antigènes nucléaires (ADN et ARN). Une altération des mécanismes de clairance des cellules apoptotiques, exposant davantage ces auto-antigènes au système immunitaire. La clé centrale de la pathogénèse est l'induction d'une surexpression des interférons de type

I (IFN-I), qui conduit à une boucle inflammatoire imitant une réponse antiviral.(Niebel et al., 2023)

D'autres facteurs environnementaux aggravent la clinique à la maladie : le tabac via le stress oxydatif, certaines infections virales (notamment à ADN), ou encore des médicaments photosensibilisants comme l'hydralazine. Ces éléments contribuent tous à une activation anormale du système immunitaire.

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs), activées de manière excessive, perçoivent les auto-antigènes et produisent en réponse des interférons de type I (IFN- α , IFN- β), qui sont des médiateurs centraux du lupus. Il en résulte l'activation des récepteurs Toll-like (TLR7 et TLR9), qui détectent les acides nucléiques et amplifient la réponse inflammatoire avec le recrutement des neutrophiles et production de NETs (Neutrophil Extracellular Traps), qui augmentent l'exposition des auto-antigènes et favorisent l'auto-immunité.

Le déséquilibre de la réponse immunitaire se prolonge par une activation excessive des lymphocytes B, producteurs d'auto-anticorps, et des lymphocytes T CD4⁺ (Th1, Th17), qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ , l'IL-17 et le TNF- α . La perte de fonction des lymphocytes T régulateurs (Treg) entraîne une perte de la tolérance immunitaire.

Au-delà des perturbations immunitaires, des modifications structurales de la peau participent au processus pathologique. La diminution de l'expression des protéines d'adhésion (claudines, occludines) augmente la perméabilité cutanée, favorisant l'entrée des stimuli inflammatoires. Le stress oxydatif chronique provoque également des lésions cellulaires et une apoptose exacerbée.(Wenzel, 2019)

Un aspect émergent, permettant la compréhension du LEC, est le rôle du microbiote cutané. Bien que peu d'études aient porté spécifiquement sur la dysbiose dans le LEC, des travaux réalisés sur le LES, qui partage de nombreuses caractéristiques cliniques et immunopathologiques, ont mis en évidence des déséquilibres importants du microbiote cutané. Les manifestations cutanées sont l'un des signes les plus fréquents chez les patients atteints de LES, touchant jusqu'à 85 % des cas avec une progression de la forme cutanée vers la forme systémique dans 5 à 25% des cas.

L'étude de Zhou et al. (2021) a notamment montré une augmentation de la diversité et de l'abondance bactérienne dans les zones éruptives par rapport aux zones non éruptives contrastant avec les données observées dans d'autres dermatoses comme la rosacée (utilisé en groupe contrôle). D'autres recherches ont observé une diminution globale de l'abondance et de la diversité bactérienne dans la peau des patients LES, tant dans les zones lésionnelles que non lésionnelles.(Huang et al., 2020a)

Les altérations taxonomiques rapportées incluent une augmentation du genre *Halomonas* et une diminution des genres *Pelagibacterium*, *Novosphingobium* et *Curvibacter* dans les lésions.(Zhou et al., 2021)

De plus, les phyla Acidobacteria, Gemmatimonadetes et Tenericutes étaient significativement réduits, tandis que le phylum Firmicutes, et plus particulièrement les genres *Staphylococcus* (incluant *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*), sur la peau des malades et dotant plus au niveau des lésions pour ce dernier. À l'inverse, *Prevotella*, *Cutibacterium*, *Rhodococcus* et *Klebsiella* montraient une diminution significative(Huang et al., 2020a)

Ces modifications suggèrent une implication directe du microbiote dans la pathogenèse, et possiblement l'aggravation, des lésions cutanées. L'examen fonctionnel du microbiote cutané a révélé des altérations de plusieurs voies métaboliques notamment le métabolisme de la phénylalanine, la voie des pentoses phosphate, ainsi que la biosynthèse du lipopolysaccharide et des protéines associées. A l'inverse, une augmentation du métabolisme des purines et des pyrimidines, de la biosynthèse du peptidoglycane, de la synthèse des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine et tryptophane), ainsi que des processus clés comme la réplication de l'ADN et la dégradation de l'ARN étaient fortement corrélés à la présence accrue de *Staphylococcus aureus*. Ces données renforcent l'hypothèse d'un rôle actif de certaines espèces bactériennes dans la genèse ou la persistance des lésions cutanées auto-immunes.

Enfin, les comparaisons avec d'autres dermatoses comme la dermatomyosite ont mis en évidence des signatures microbiennes distinctes, soulignant l'intérêt d'utiliser la dysbiose cutanée comme marqueur diagnostique et potentielle cible thérapeutique.(Huang et al. 2020)

Sur le plan génétique, bien que peu de mutations spécifiques soient retrouvées, plusieurs polymorphismes sont associés au LEC, notamment les allèles HLA-B8, HLA-DR2 et HLA-DR3, ainsi que des gènes comme *TREX1* et *SAMHD1*, impliqués dans la régulation des interférons de type I (Chen et al., 2022). L'épigénétique joue également un rôle, avec des altérations de la méthylation de l'ADN observées chez les jumeaux monozygotes discordants pour la maladie (Y. Zhang et al., 2024).

La progression du LEC vers un LES est possible, mais reste relativement rare (5 à 25 % des cas), et plus fréquente chez les formes aiguës. (Wenzel, 2019)

(4) *Dermatomyosite*

La pathogénie de la dermatomyosite (DM) est multifactorielle et complexe. Elle est caractérisée par une activation anormale du système immunitaire, qui attaque les capillaires musculaires et la peau. Les modifications cutanées caractéristiques, pathognomoniques de la DM, comprennent les papules de Gottron, le signe du châte et l'éruption héliotrope. Un des mécanismes principaux est une microangiopathie des capillaires endothéliaux musculaires. Les lymphocytes B et les plasmocytes produisent des auto-anticorps, notamment les anticorps anti-Mi-2, anti-TIF1 γ , anti-NXP2, anti-MDA5 qui ciblent les cellules musculaires et endothéliales. Les lymphocytes CD4+ et les interférons de type I (IFN- α , IFN- β) jouent un rôle central dans l'attaque des vaisseaux sanguins.

Au niveau génétique, les études ont montré une association entre certains polymorphismes le gène HLA-DR β 1 et le développement de la dermatomyosite juvénile. En effet, certains allèles de HLA sont reliés à la production d'auto-anticorps spécifiques. (Deakin et al., 2022)

Comme pour le lupus, des études sur des jumeaux monozygotes soulignent l'importance des facteurs épigénétiques, suggérant une interaction complexe entre prédisposition génétique et influences environnementales (Y. Zhang et al., 2024)

Parmi ces facteurs environnementaux, l'exposition aux UV est reconnue pour favoriser la production d'auto-anticorps, notamment les anti-Mi-2 chez l'adulte et les anti-TIF1 γ chez l'enfant. Le tabac, certains médicaments (notamment les AINS), les tatouages et la prise de compléments à base de plantes ont également été évoqués comme déclencheurs possibles. (DeWane et al., 2020)

Des données récentes suggèrent que le microbiote cutané pourrait jouer un rôle non négligeable dans la physiopathologie de la DM. Des analyses comparatives entre les lésions cutanées de patients atteints de DM et celles de patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) ont révélé des profils microbiens distincts, suggérant une dysbiose spécifique à chaque dermatose.

Chez les patients atteints de DM, un enrichissement en bactéries du genre *Staphylococcus* a été observé dans les lésions cutanées par rapport à celles des patients LES. De plus, des augmentations significatives bactéries des genres *Streptococcus* et *Actinomyces*, ainsi que des espèces *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus* et *Pediococcus pentosaceus*, ont été identifiées comme particulièrement abondantes dans les lésions de DM. Cette signature microbienne spécifique pourrait refléter une interaction pathologique entre la barrière cutanée altérée et une colonisation bactérienne inhabituelle.

La prédominance de certaines espèces comme *Staphylococcus* dans les lésions inflammatoires pourrait contribuer activement à l'activation immunitaire locale, en favorisant la production de cytokines, l'activation des récepteurs TLR, ou encore la libération de DAMPs (damage-associated molecular patterns). Cette inflammation pourrait alors entretenir la réponse auto-immune et aggraver les lésions cutanées. En parallèle, la perte de diversité microbienne observée pourrait compromettre les fonctions immunomodulatrices protectrices d'un microbiote sain. (Huang et al., 2020b)

(5) *Vascularites cutanées*

Les vascularites cutanées sont des maladies inflammatoires affectant les parois des vaisseaux sanguins dermiques. Les lésions sont multiples et polymorphes, pouvant induire un large spectre de manifestations cliniques selon la localisation, la profondeur et la taille des vaisseaux atteints ainsi que la nature de l'inflammation. L'atteinte des petits vaisseaux superficiels entraîne principalement des plaques urticariennes relativement persistantes, des papules et un purpura. Lorsque les vaisseaux de l'hypoderme sont atteints, on observe des ulcères, des nodules ou un livedo (érythème d'origine vasculaire). Le type d'infiltrat inflammatoire est également un élément clé pour le diagnostic : les neutrophiles sont généralement associés aux formes aiguës, tandis que les lymphocytes prédominent dans les formes chroniques.

Dans les formes granulomateuses, les histiocytes constituent la population cellulaire dominante.(Frumholtz et al., 2021)

Bien que la pathogenèse des vascularites cutanées repose sur des mécanismes immunologiques tels que la formation de complexes immuns, l'activation du complément et le recrutement de cellules inflammatoires, des études récentes ont mis en évidence un rôle potentiel du microbiote cutané dans l'amplification ou l'entretien de la réponse inflammatoire.

En effet, les patients atteints de vascularite cutanée présentent une altération significative du microbiome cutané. Les lésions présentaient une augmentation marquée de certaines espèces bactériennes, en particulier du genre *Corynebacterium*, ainsi qu'une présence accrue du SEN virus dans la peau et le sérum. Cette dysbiose, accompagnée d'une perte de diversité microbienne, pourrait favoriser l'activation des récepteurs TLR, la libération de DAMPs et la production de cytokines pro-inflammatoires, entretenant ainsi une boucle inflammatoire locale.(Miyata et al., 2023)

(6) *Acné (acne vulgaris)*

L'acné est une affection inflammatoire chronique de la peau qui se développe au niveau de l'unité pilosébacée. Elle débute à la puberté sous l'effet des changements hormonaux, en particulier l'augmentation des androgènes, qui stimulent la production de sébum par les glandes sébacées. Le mécanisme principal de cette affection est l'excès de cornification du follicule pilosébacé, qui résulte d'une prolifération et d'une différenciation anormale des kératinocytes dans la partie supérieure (infundibulum) du follicule. Cela perturbe l'élimination des cellules mortes, entraînant la formation de bouchons de kératine ou microcomédons, premières lésions de l'acné. Ces bouchons obstruent les follicules, donnant lieu à des comédons ouverts ou fermés. En parallèle, la prolifération de *Cutibacterium acnes* est favorisée par l'excès de sébum. Elle déclenche une réponse inflammatoire en libérant des enzymes, des médiateurs pro-inflammatoires et en activant le système du complément. Les phylotypes de *Cutibacterium acnes* présentent des productions protéiques différentes, impliquant notamment des protéines d'adhésion, des facteurs CAMP et des hydrolases. Toutes les souches de *Cutibacterium acnes* ne présentent pas la même virulence pour déclencher les symptômes liés à l'acné. Certaines souches, notamment IA1,

favoriseraient une réponse Th1/Th17 via l'augmentation d'IFN- γ et d'IL-17 et une diminution d'IL-10. Par ailleurs, la formation de biofilms, plus fréquente chez les patients acnéiques, confère à *C. acnes* une résistance accrue et une activité pro-inflammatoire amplifiée, bien que ces biofilms soient composés de phylotypes variés. Il a été démontré récemment que sa formation de biofilm est influencée par la température avec un optimum de 37 °C. Également, les phylotypes IA et II de *C. acnes* sont capables de croître en macrocolonies en produisant un biofilm important en profondeur dans les follicules sébacés. Les isolats de *C. acnes* provenant de peau acnéique sont des producteurs de biofilm in vitro plus puissants que les isolats provenant de peau saine. Le biofilm de ces phylotypes virulents de *C. acnes* est un facteur de virulence clé dans la pathogenèse de l'acné. (Fournière et al., 2020) Lorsque les comédons se rompent, le contenu folliculaire se répand dans le derme, provoquant l'apparition de lésions inflammatoires telles que les papules, pustules, nodules ou kystes. De nombreux autres facteurs contribuent à la gravité, à l'incidence et à la persistance de l'acné, tels que les facteurs environnementaux, les hormones, les antécédents familiaux et le stress. (Knutsen-Larson et al., 2012)

(7) *Psoriasis*

Le psoriasis est une maladie inflammatoire cutanée principalement liée à une prédisposition génétique et au vieillissement. Le mécanisme principal implique une surexpression de PAM comme LL-37, les β -défensines et les protéines S100 dans l'épiderme. En réponse à un stress cutané (comme une blessure), les kératinocytes endommagés libèrent LL-37, qui forme des complexes avec l'ADN ou l'ARN extracellulaire provenant des cellules lésées.

Ces complexes LL-37/ADN ou ARN activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes via les récepteurs TLR9 (pour l'ADN) et TLR7 (pour l'ARN), entraînant une production massive d'interférons de type I (IFN-I). Parallèlement, des monocytes et des cellules dendritiques sont recrutés et sécrètent des cytokines TNF- α , IL-12 et IL-23. Ces cytokines favorisent la maturation des cellules dendritiques et leur migration vers les ganglions lymphatiques, où elles stimulent la différenciation des cellules T CD4+ en cellules Th17 pathogènes.

Les cellules Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires comme IL-17, IL-22, IL-21 et TNF- α . Ces médiateurs agissent directement sur les kératinocytes, favorisant leur prolifération, leur activation et la production de nouvelles cytokines et chimiokines, ce qui entretient et amplifie l'inflammation. Les kératinocytes activés produisent également de nouveaux PAM, dont LL-37, bouclant ainsi un cercle vicieux inflammatoire.

Ce processus conduit à une inflammation chronique auto-entretenu, caractéristique du psoriasis en plaques, avec formation de plaques érythémato-squameuses bien délimitées.(Petit et al., 2021)

De plus, le stress, les infections, l'alimentation, les analgésiques et les antibiotiques sont des facteurs qui tendent à provoquer des lésions psoriasiques.

Il a été démontré que le psoriasis peut être induit ou exacerbé par des agents pathogènes, incluant des bactéries, *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*, des virus comme les papillomavirus ainsi que des champignons tels que *Malassezia sp.* et *Candida albicans*. Plusieurs études ont mis en évidence des altérations significatives du microbiote cutané dans les lésions psoriasiques bien que les études ne soient pas unanimes. On observe une augmentation de bactéries des genres *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Cutibacterium* et *Streptococcus* dans les zones atteintes. (Alekseyenko et al., 2013) En revanche, Fahlén et al. ont rapporté une diminution des genres *Staphylococcus* et *Propionibacterium* dans les lésions comparativement à la peau saine, une observation également partagée par Gao et al.(Fahlén et al., 2012; Gao et al., 2008) Une diminution des *Actinobacterium* et des *Propionibacterium*, ainsi qu'un déséquilibre entre les *Firmicutes* et les *Proteobacteria*, ont été relevés dans la peau psoriasique.

Par ailleurs, certaines espèces bactériennes semblent associées à la peau psoriasique non lésionnelle. C'est le cas de *Conchiformibius*, *Lactococcus*, *Moraxella* et *Acetobacter*, qui pourraient servir de marqueurs pour différencier la peau normale des formes latentes ou débutantes du psoriasis. Dans l'ensemble, les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria* sont identifiées comme des marqueurs du microbiote cutané entre la peau saine et les lésions psoriasiques. Ces modifications pourraient précéder l'apparition clinique de la maladie chez les individus prédisposés et jouer un rôle clé dans sa pathogenèse.(Gupta et al., 2022)

Des études ont trouvé un rôle potentiel de *Malassezia sp.* dans le psoriasis, notamment en raison de son implication possible dans la modulation de la réponse immunitaire cutanée. Ce champignon pourrait en effet induire une surexpression du facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), de certaines chaînes d'intégrines, ainsi que de la protéine HSP70. Cette modulation favorise la migration des cellules immunitaires et la prolifération des kératinocytes, caractéristiques du psoriasis. Par ailleurs, la réponse humorale des patients atteints de psoriasis abritant *Malassezia furfur* se distingue par des taux d'IgG plus élevés et des taux d'IgM plus faibles comparativement à ceux observés chez les individus sains. (Benhadou et al., 2018)

(8) *Récapitulatif*

Dans l'ensemble des dermatoses inflammatoires, des altérations du microbiote cutané sont régulièrement observées en comparaison avec celui de sujets sains. Cependant, les données disponibles ne permettent pas de savoir si ces modifications sont à l'origine de la dermatose ou si elles en sont les conséquences. Malgré cette incertitude, modifier le microbiote, pourrait contribuer à atténuer le processus inflammatoire. Ces observations soulignent l'intérêt de considérer les dysbioses cutanées comme des marqueurs potentiels des maladies, voire comme des cibles thérapeutiques spécifiques selon la dermatose.

Dermatose Critères	DA	Pemphigus	LEC	DM	Vascularite cutanée	Acne	Psoriasis
Origine	Gènes + facteurs environnementaux	Gènes + médicaments + infections	Gènes + UV + infections + médicaments	Gènes + auto-immunité + UV	Infections + médicaments	Hormones + sébum + colonisation bactérienne + génétique + inflammation	Gènes + facteurs environnementaux + infections + stress
Réponse immunitaire	Th2, IgE, IL-4, IL-13	Auto-anticorps anti-desmoglénines	Th1, Auto-anticorps anti-ADN + complexes immuns	Auto-anticorps + complément + IFN- γ	Lymphocytes ou neutrophiles	Infiltrat neutrophilique, IL-1, IL-8	Th1/Th17, IL-23, IL-17, TNF- α
Auto-immunité	Non	Oui	Oui	Oui	Parfois	Non	Non
Inflammation cutanée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Apoptose des kératinocytes	Modérée	Oui	Oui	Oui	Oui	Non significative	Oui
Stress oxydatif	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Atteinte barrière cutanée	Oui : perte de filaggrine, sécheresse	Oui : acantholyse	Oui : perte d'adhésion	Oui	Oui	Oui : obstruction folliculaire	Oui : hyperprolifération des kératinocytes
Rôle des UV	Parfois	Rare	Oui	Oui	Oui	Non	Parfois
Forme cutanée visible	Eczéma, prurit	Bulles, croûtes, érosions	Érythème discoïde, lésions photosensibles	Rash héliotrope, papules de Gottron	Purpura, ulcères, nodules, livedo	Comédons, papules, pustules, nodules	Plaques érythémato-squameuses, prurit
Dysbiose	↓ <i>S. epidermidis</i> , ↓ <i>C. acnes</i> ↑ <i>S. aureus</i> , ↓ diversité microbienne	Possible altération du microbiote cutané, dysbiose intestinale associée	↓ Diversité bactérienne, modifications du microbiote	↑ <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., ↓ diversité bactérienne	↑ <i>Corynebacterium</i> , virus SEN, ↓ diversité bactérienne	↑ <i>Cutibacterium acnes</i> , inflammation liée à dysbiose folliculaire	↑ <i>Streptococcus</i> , ↑ <i>S. aureus</i> , ↓ <i>C. acnes</i> , ↓ diversité bactérienne, ↑ <i>Malassezia</i> dysbiose intestinale associée

TABLEAU 1 : TABLEAU COMPARATIF DE LA PATHOGENIE, DE L'INFLUENCE GENETIQUE ET ENVIRONNEMENTALE DE DIFFERENTES DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHEZ L'HOMME

2. Traitements traditionnels et leurs limites

a. Corticostéroïdes, immunosuppresseurs, antibiotiques

Les **corticoïdes topiques** constituent le traitement de première intention des poussées de dermatite atopique, grâce à leur capacité à réduire la réponse immunitaire inflammatoire.

Il existe sept niveaux de puissance, allant du propionate de clobétasol (faible puissance) à l'hydrocortisone (forte puissance), et leur utilisation doit être adaptée à la sévérité des lésions.

Ils sont généralement appliqués deux fois par jour jusqu'à amélioration clinique des lésions cutanées. La durée du traitement dépend de l'évolution, mais elle est le plus souvent inférieure à deux semaines. Pour limiter les effets indésirables, il est recommandé d'utiliser le corticoïde le moins puissant possible, pendant la durée la plus courte nécessaire, tout en assurant un contrôle optimal des symptômes.

Une approche proactive a été proposée pour limiter les rechutes : elle consiste à appliquer une à deux fois par semaine des corticoïdes topiques sur les zones habituellement touchées, même en l'absence de poussée active.

En raison des effets secondaires potentiels, notamment l'atrophie cutanée, il est préférable de privilégier des corticoïdes de faible puissance pour les zones à peau fine ou sensible : visage, cou, aisselles, régions inguinale et plis de flexion. En revanche, lors de poussées sévères, l'usage de corticoïdes de puissance moyenne à forte, pendant une période limitée à deux semaines, peut être nécessaire pour un soulagement rapide des symptômes.

Bien que les corticoïdes topiques présentent un bon profil de tolérance, certains effets indésirables peuvent survenir, en particulier en cas d'utilisation prolongée ou inadaptée comme :

- Une atrophie cutanée,
- Une décoloration de la peau,
- Un purpura,
- Une télangiectasie,
- Des vergetures,

- Une hypopigmentation,
- Des éruptions acnéiformes.

La plupart de ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement, bien que leur résolution puisse prendre plusieurs mois.

Enfin, la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est un effet rare, surtout avec les corticoïdes de faible à moyenne puissance. (Frazier & Bhardwaj, 2020)

Les **inhibiteurs topiques de la calcineurine** sont des immunomodulateurs utilisés également dans le traitement de la dermatite atopique ou du LEC. Fréquemment utilisées en traitement de deuxième intention dans les formes modérées à sévères, ils peuvent être utilisés en première intention, notamment chez les patients présentant une corticophobie, des lésions faciales ou dans les plis. (Stull et al., 2023)

Ils sont recommandés en traitement de courte ou longue durée, y compris en thérapie d'entretien. Les deux molécules actuellement disponibles sont le tacrolimus (formes sévères) et le pimécrolimus (formes légères à modérées).

Une approche proactive avec application bihebdomadaire de tacrolimus sur les zones à risque de poussée permet de réduire la fréquence des poussées, le nombre de jours de traitement, et d'augmenter l'intervalle entre les récurrences.

Contrairement aux corticoïdes topiques, les inhibiteurs de la calcineurine ne provoquent pas d'atrophie cutanée et peuvent être appliqués en toute sécurité sur les zones de peau fine, telles que le visage (y compris les paupières), le cou et la région génitale mais ils échouent souvent à contrôler les poussées du LEC. (Niebel et al., 2023)

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions locales : sensations de brûlure, de picotement ou prurit notamment sur les muqueuses.

Dans le cas de LEC étendu ou circonscrit mais ne répondant pas au traitement topique, une variété d'agents systémiques sont utilisés. Les traitements de première intention recommandés sont les **glucocorticoïdes systémiques** (par exemple, la prednisolone ou la dexaméthasone), qui exercent un effet immunosuppresseur. La corticothérapie par voie orale, bien qu'efficace dans la gestion de nombreuses maladies, inflammatoires et auto-immunes, présente de nombreux effets secondaires.

Elle est fréquemment associée à des complications infectieuses, notamment d'origine bactérienne et mycosique, qui peuvent survenir tant sous corticothérapie seule qu'en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Par ailleurs, l'utilisation prolongée de corticoïdes expose les patients à un risque accru de développer une ostéoporose, un diabète cortico-induit ainsi qu'une hypertension artérielle. Ces effets secondaires nécessitent une surveillance et une prise en charge adaptée, notamment par une supplémentation en vitamine D et une évaluation régulière du métabolisme glucidique et de la tension artérielle. À ces effets s'ajoutent des troubles métaboliques et cardiovasculaires, des atteintes cutanées et musculaires, ainsi que des troubles neuropsychiatriques, sans oublier le risque de suppression de l'axe corticotrope en cas de traitement prolongé.(Ben Yahia et al., 2018). L'utilisation de la **cyclosporine** par voie systémique est également une approche envisageable en cas de non-réponse au traitement topique. En revanche, les effets indésirables rapportés incluent une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'un risque accru d'infections. Le traitement ne bénéficie pas d'une autorisation officielle d'utilisation pendant la grossesse.(Seegräber et al., 2018)

L'azathioprine est un immunosuppresseur utilisé pour traiter des maladies inflammatoires ou auto-immunes comme le pemphigus, la DA, le LEC ou la DM.(Stull et al., 2023) L'azathioprine se trouve sous sa forme précurseur non active, elle est métabolisée en 6-thioguanine nucléotides par la thiopurine méthyltransferase (TPMT), qui inhibent la synthèse des purines, induisent un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Elle permet un effet immunosuppresseur, en limitant la production des cellules immunitaires responsables de l'inflammation cutanée et une réduction des doses de corticoïdes nécessaires et permet donc d'en limiter les effets secondaires. L'activité de la TPMT, variable selon les individus, influence l'efficacité et la toxicité du traitement. Une activité faible expose à un risque majeur de myélosuppression, nécessitant ainsi un dépistage de sa fonction avant l'initiation du traitement. Les effets secondaires incluent des troubles digestifs (nausées, diarrhée), une cytopénie, une hépatotoxicité, des réactions d'hypersensibilité, et un risque accru de cancers cutanés (carcinome épidermoïde) ou systémique (leucémie) à long terme. Le traitement est contre-indiqué en cas de grossesse. Une surveillance régulière de la numération

sanguine et des fonctions hépatiques est indispensable tout au long du traitement. (Seegräber et al., 2018; Wise & Callen, 2007)

Le **méthotrexate** est un immunosuppresseur utilisé dans le traitement du psoriasis sévère, de la DM, du LEC, la DA et certaines formes de sarcoïdose.(Stull et al., 2023) Il agit principalement par inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR), bloquant la synthèse des purines et des pyrimidines, ce qui entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une diminution de la prolifération des cellules immunitaires. Il exerce aussi un effet anti-inflammatoire indirect via l'augmentation de l'adénosine extracellulaire par inhibition de l'AICAR transformylase, augmentant l'adénosine extracellulaire, qui a un effet anti-inflammatoire, qui module les réponses des cellules inflammatoires.

Ce double effet permet de réduire l'inflammation cutanée et de limiter l'utilisation des corticoïdes, limitant ainsi leurs effets indésirables à long terme. Ce traitement nécessite une complémentation en acide folique pour limiter sa toxicité. En effet, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase, une enzyme clé dans le métabolisme des folates, entraînant une carence fonctionnelle en folates. Cette inhibition est à l'origine de plusieurs effets indésirables tels que les nausées, les ulcérations buccales, les cytopénies et l'hépatotoxicité. Le méthotrexate est formellement contre-indiqué en cas de grossesse car la molécule est tératogène. Une surveillance régulière de la NFS, de la fonction hépatique et rénale est indispensable tout au long du traitement.(Maksimovic et al., 2020; Seegräber et al., 2018)

Dans les maladies auto-immunes cutanées, les **antibiotiques** n'ont pas pour vocation de traiter directement l'auto-immunité. Leur utilisation est principalement justifiée par la prévention ou le traitement des infections secondaires, favorisées par la colonisation fréquente par *Staphylococcus aureus* et l'immunosuppression induite par les traitements (corticoïdes, immunosuppresseurs). Toutefois, les antibiotiques peuvent perturber le microbiote cutané et favoriser l'émergence d'infections opportunistes et augmenteraient les risques de développer du psoriasis, une DA ou même de l'asthme. En raison du risque de résistance bactérienne, notamment avec l'usage prolongé d'antibiotiques topiques, leur utilisation n'est pas recommandée en prévention (Wollenberg et al., 2022) (Ito & Amagai, 2022).

Bien que l'antibiothérapie réduise ou élimine temporairement la colonisation par *S. aureus*, l'amélioration clinique n'est ni constante ni durable, et la recolonisation survient généralement dans un délai de 4 à 8 semaines. La résistance bactérienne constitue par ailleurs un véritable enjeu, notamment avec l'augmentation marquée de la résistance à l'acide fusidique.

Face à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques et au manque de preuves solides concernant leur bénéfice à long terme, l'utilisation prolongée d'antibiotiques systémiques ou topiques dans la dermatite atopique n'est pas recommandée. En revanche, en cas de signes cliniques évidents de surinfection bactérienne des lésions, un traitement antibiotique oral ou topique de courte durée peut être indiqué. (Friedman & Goldman, 2011)

b. Autres approches thérapeutiques

Les **émollients** sont des crèmes riches en lipides dont l'objectif est d'hydrater, d'adoucir et de protéger la peau en reconstituant la barrière cutanée. Ils jouent un rôle essentiel dans la prévention et le traitement de la DA, et constituent une composante clé de la prise en charge globale. En assurant la rétention et la restauration de l'humidité cutanée, ils permettent de maintenir une bonne hydratation de l'épiderme, de prolonger les périodes de rémission et de réduire le recours aux traitements médicamenteux. (Frazier & Bhardwaj, 2020) Cependant, bien que largement recommandés, l'efficacité des émollients en prévention primaire reste débattue. Une étude menée sur 1 394 nourrissons (Chalmers et al., 2020) n'a pas mis en évidence de réduction significative de la prévalence de l'eczéma chez les enfants traités par émollients. De plus, cette étude a suggéré une augmentation du risque d'infections cutanées et d'allergies alimentaires. Ces effets indésirables pourraient s'expliquer par une inoculation accrue d'agents pathogènes ou allergènes lors de l'application, une perturbation du microbiome cutané, ou encore par une augmentation de l'adhérence bactérienne à la peau, notamment une colonisation facilitée par *Staphylococcus aureus*.

L'**hydroxychloroquine** est une molécule largement utilisée dans le traitement du lupus érythémateux cutané et systémique. C'est une molécule lipophile et lysosomotrope, capable de traverser facilement les membranes cellulaires. Une fois

dans le cytoplasme, elle s'accumule sous forme basique libre dans les lysosomes, riches en enzymes hydrolytiques normalement actives à un pH acide. Son accumulation provoque une augmentation du pH lysosomal perturbant le fonctionnement de la pompe à protons ATP-dépendante. Cela induit une inhibition des fonctions lysosomales telles que la libération de ses enzymes, la réparation de la membrane plasmique, la signalisation cellulaire, le métabolisme énergétique. Ces altérations perturbent le fonctionnement normal des cellules immunocompétentes. Ainsi, l'hydroxychloroquine peut contribuer, seule ou en association avec d'autres traitements, à réduire la réponse immunitaire contre les auto-antigènes.(Ponticelli & Moroni, 2017) Bien que l'hydroxychloroquine (HCQ) soit actuellement le traitement de référence dans la prise en charge du lupus érythémateux, cutané ou systémique, de nombreux effets secondaires ont été rapportés, survenant de façon précoce ou retardée après l'instauration du traitement. Parmi ceux-ci, on retrouve :

- Effets cardiovasculaires : troubles de conduction, cardiomyopathie, myopathie vacuolaire, atteintes valvulaires
- Effets dermatologiques : prurit, éruptions cutanées, urticaire, pustulose exanthématique, nécrolyse épidermique toxique
- Effets digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, ballonnements
- Effets hématologiques : toxicité médullaire, cytopénies
- Effets métaboliques
- Effets ophtalmologiques : notamment la maculopathie
- Effets neuropsychiatriques : confusion, désorientation, hallucinations

(Dima et al., 2022)

Les **inhibiteurs de Janus kinases** (JAK) constituent une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge des maladies inflammatoires cutanées, notamment le lupus érythémateux cutané (LEC) et la dermatite atopique (DA). La voie de signalisation JAK-STAT (Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription) est un mécanisme intracellulaire central par lequel les cytokines, notamment les interférons de type I et les interleukines (IL-4, IL-13 par exemple), exercent leurs effets. Lorsqu'une cytokine se lie à son récepteur membranaire, cela entraîne l'activation de kinases JAK (notamment JAK1, JAK2 ou TYK2), qui

phosphorylent ensuite les facteurs de transcription STAT. Ces derniers migrent dans le noyau cellulaire pour moduler l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation, l'immunité et la différenciation cellulaire, dont celle des kératinocytes. L'activation de cette voie contribue à la diminution des protéines de la barrière cutanée (telles que la filaggrine) et à la réponse immune Th2, caractéristiques de la dermatite atopique. Les inhibiteurs de JAK, en ciblant cette cascade de signalisation, permettent donc une modulation plus ciblée de l'inflammation. En raison de leur faible poids moléculaire, ces molécules peuvent être administrées par voie orale ou topique, ce qui permet une adaptation visant à limiter les effets indésirables, généralement dose-dépendants. Les stratégies thérapeutiques incluent des inhibitions ciblées, comme celles de JAK1 (filgotinib, upadacitinib), ou plus larges, incluant plusieurs JAK ou des voies apparentées comme la voie des SYK (spleen Tyrosine Kinase [lanraplenib]). Néanmoins, les inhibiteurs de JAK sont associés à des effets indésirables comme un risque accru d'événements cardiovasculaires et thromboemboliques. L'inhibition sélective de TYK2 (Tyrosine Kinase), notamment via le deucravacitinib, pourrait constituer une alternative plus sûre. Ils représentent néanmoins une alternative thérapeutique aux traitements traditionnels, en permettant une modulation plus ciblée de l'inflammation et en limitant, dans certains cas, les effets indésirables associés aux immunosuppresseurs classiques. (Niebel et al., 2023)

Les molécules telles que l'abrocitinib, le baricitinib ou l'upadacitinib ont montré une efficacité dans le traitement de la dermatite atopique sévère, conduisant à leur inclusion dans les recommandations européennes récentes (EuroGuiDerm). (Wollenberg et al., 2023)

L'utilisation d'**anticorps monoclonaux** représente une nouvelle approche dans la prise en charge des maladies auto-immunes cutanées, en permettant de cibler de manière spécifique des molécules clés de la réponse immunitaire. Le belimumab et le sifalimumab, anticorps dirigés contre BLyS (B Lymphocyte stimulator) permettent une réduction de la production d'auto-anticorps et une diminution de la fréquence des poussées du LEC. L'anifrolumab, anticorps antirécepteur de l'interféron de type I (IFNAR1), a démontré une efficacité sur le traitement du lupus. Le rituximab, anticorps anti-CD20, induit une déplétion des lymphocytes B et est utilisé dans les formes réfractaires de lupus, de pemphigus ou de vascularites. Enfin, des biothérapies plus récentes visent directement les cytokines pro-inflammatoires, comme le tralokinumab,

un anti-IL-13, recommandé dans la dermatite atopique (Wollenberg et al., 2023) Une autre cible thérapeutique des anticorps monoclonaux dans le traitement du lupus concerne les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), qui jouent un rôle essentiel dans la production d'interféron de type I (IFN-I). Le B1B059 est un anticorps dirigé contre BDCA2 (blood antigen A2), un récepteur spécifique des pDC qui, lorsqu'il est activé, inhibe la production d'IFN-I et d'autres médiateurs inflammatoires. Le VIB7734, quant à lui, induit une déplétion ciblée des pDC par un mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps. Ces deux traitements ont montré leur efficacité pour réduire l'activité cutanée du lupus, en particulier dans ses formes résistantes.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les patients lors d'échappement aux traitements topiques. Il agit en bloquant la voie de signalisation des interleukines IL-4 et IL-13 par inhibition de leur récepteur commun, la sous-unité IL-4R α . Cela empêche l'activation de la voie JAK-STAT, essentielle à la différenciation des cellules Th2, à la production d'IgE, à la perturbation de la barrière cutanée et à la libération de cytokines prurigineuses comme l'IL-31. Grâce à ce mécanisme, le dupilumab permet une réduction de l'inflammation cutanée, une amélioration de la fonction barrière de la peau et une diminution du prurit. Les effets secondaires les plus fréquents sont les réactions au site d'injection (érythème, œdème) et les conjonctivites. Contrairement aux immunosuppresseurs conventionnels, le dupilumab n'entraîne pas de toxicité rénale, hépatique ou hématologique, et semble réduire le risque d'infections cutanées. Il n'est cependant pas recommandé pendant la grossesse et chez les enfants. (Seegräber et al., 2018) Le traitement entraîne également une augmentation de la diversité bactérienne et d'une diminution de l'abondance de *S. aureus* par rétablissement de la barrière cutanée. Il diminue ainsi les complications entraînées par la dysbiose cutanée. (Fölster-Holst, 2022)

Le mycophénolate mofétil (MMF) est utilisé comme traitement alternatif de la DA, du LEC, de la DM ainsi que d'autres maladies nécessitant un contrôle du système immunitaire. C'est un promédicament dont le métabolite actif, l'acide mycophénolique (MPA), inhibe l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), essentielle à la voie de synthèse de la guanine de novo. Les lymphocytes, qui dépendent exclusivement de cette voie pour leur prolifération, sont donc sensibles à cette inhibition, ce qui explique l'effet immunosuppresseur ciblé du MPA. En plus

d'inhiber la prolifération lymphocytaire, le MPA diminue la production d'anticorps et l'expression de certains microARNs, via des modifications épigénétiques par acétylation des histones H3 et H4. Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux (principalement des diarrhées) ou hématologiques (leucopénie). Ces effets sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la posologie. (Lee et al., 2013)

c. Récapitulatif

Les traitements de ces dermatoses sont coûteux et associés à de nombreux effets secondaires, impactant la qualité de vie des patients sur le long terme. Dans ce contexte, il devient pertinent d'explorer des approches alternatives, telles que la modulation du microbiote cutané. En agissant sur cet équilibre complexe, il serait possible de restaurer une tolérance immunitaire locale, ouvrant la voie à une réduction des traitements conventionnels et de leurs effets indésirables.

Maladies	1ère intention	Alternative ou cas réfractaires	Traitements ciblés émergents	Source
<i>DA</i>	Emollients, éviction des allergènes, corticoïdes/inhibiteurs de la calcineurine (en topique pour les lésions limitées)	Cyclosporine, corticoïdes systémiques, dupilumab, méthotrexate, azathioprine, mycophénylate mofétil	Abrocitinib, tralokinumab, adacitinib	Wollenberg et al., 2018a, 2018b, 2023
<i>Pemphigus</i>	Corticoïdes topiques, rituximab	Corticoïdes systémiques, azathioprine, mycophénylate mofétil		Joly et al., 2020
<i>Lupus cutané</i>	Photoprotection, corticoïdes/inhibiteurs de la calcineurine (en topique pour les lésions limitées), hydroxychloroquine	Méthotrexate, mycophénylate mofétil, azathioprine	Belilumab, rituximab, anifrolumab, IBERDOMIDE, BIIB059, VIB7734	Stull et al., 2023
<i>DM</i>	Photoprotection, corticoïdes/inhibiteurs de la calcineurine (en topique pour les lésions limitées), hydroxychloroquine	Corticoïdes systémiques, immunoglobulines IV (IgIV), méthotrexate, azathioprine, rituximab, mycophénylate mofétil, inhibiteurs de la calcineurine systémiques		Haute Autorité de Santé - Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte, s. d.
<i>Vascularites cutanées</i>	Corticoïdes systémiques, colchicine	Méthotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, mycophénylate mofétil, leflunomide, danazol, cyclosporine	Infliximab, rituximab, IgIV	Micheletti & Pagnoux, 2020

TABEAU II : TABLEAU RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS DE DIFFERENTES DERMATOSES INFLAMMATOIRES

PARTIE 3

APPROCHES THERAPEUTIQUES INNOVANTES

III. Utilisation thérapeutique de bactéries dans les traitements cutanés chez l'homme

1. Intérêt des probiotiques et prébiotiques cutanés

De nombreuses recherches récentes ont montré un lien entre la perturbation du microbiote intestinal et diverses maladies telles que les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), le diabète, l'obésité, les troubles neuropsychiatriques (autisme, dépression), les maladies auto-immunes et les affections cutanées. Par exemple, chez les patients atteints de MICI, le microbiote intestinal présente une altération significative, tant en diversité qu'en abondance de certaines familles bactériennes.

Sa modulation a démontré des bénéfices thérapeutiques. Une réintroduction de ces bactéries, vivantes (probiotiques), permet une amélioration des symptômes par diminution de l'inflammation locale. Ces résultats ont contribué à faire du microbiote non plus seulement un marqueur de déséquilibre, mais une véritable cible d'intervention thérapeutique.(S.-K. Kim et al., 2019)

Parallèlement, certaines dermatoses auto-immunes sont fréquemment associées à des dysbioses cutanées, qu'elles soient à l'origine de l'affection ou induites par celle-ci. L'approche thérapeutique pourrait alors consister à restaurer une composition microbienne cutanée équilibrée à l'aide de probiotiques, de prébiotiques cutanés, voire de transplantations du microbiote cutané total d'un patient sain à un patient atteint de maladie inflammatoire cutanée. À l'image des traitements probiotiques explorés dans les MICI, ces stratégies visent à rétablir un microbiote cutané équilibré et donc une immunotolérance locale en diminuant la réponse inflammatoire, et, à terme, à limiter le recours aux traitements traditionnels, souvent associés à des effets secondaires.

a. Définitions

Les prébiotiques et les probiotiques sont principalement étudiés et utilisés pour moduler la flore intestinale. Les définitions actuelles sont donc étroitement liées au microbiote intestinal : les prébiotiques sont des fibres alimentaires non digestibles servant de substrat aux bactéries bénéfiques naturellement présentes, tandis que les probiotiques sont des micro-organismes vivants (principalement des bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, apportent un bénéfice à l'organisme. (Bermudez-Brito et al., 2012)

Par extrapolation, ces concepts peuvent être appliqués au domaine dermatologique, où l'on s'intéresse de plus en plus à la modulation du microbiote cutané. En dermatologie, les prébiotiques désignent des substances non vivantes, souvent incorporées dans des produits topiques, qui favorisent sélectivement la croissance de micro-organismes bénéfiques naturellement présents à la surface de la peau. Les probiotiques, quant à eux, sont des micro-organismes vivants appliqués localement, capables d'interagir avec la peau et son système immunitaire pour renforcer la barrière cutanée, moduler l'inflammation ou inhiber les pathogènes.

Les plus couramment utilisés appartiennent au genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. De plus des souches d'autres espèces bactériennes comme *Propionibacterium acidilactici*, *Lactococcus lactis*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus* et *Escherichia coli* ainsi que certaines levures comme *Saccharomyces boulardii* sont considérés comme des probiotiques. (Fijan et al., 2019)

b. Domaine d'utilisation cutanée

(1) Dermocosmétiques : vieillissement cutané et amélioration de la qualité de la peau

En cosmétique, l'utilisation de probiotiques repose sur des exigences strictes pour garantir leur efficacité et leur sécurité. Tout d'abord, la souche microbienne employée doit être caractérisée sur les plans génétique et phénotypique. Elle doit être étayée par des résultats scientifiques attestant de ses effets bénéfiques. Ensuite, le produit cosmétique doit contenir, au moment de son utilisation, une quantité de micro-organismes vivants équivalente à celle utilisée dans les études cliniques ayant

démontré une efficacité sur le site cible. Enfin, lorsque les produits sont destinés à une application humaine, les modalités d'utilisation (voie d'administration, dosage, fréquence et durée d'application) doivent être déterminées à partir d'essais cliniques réalisés chez l'humain. Ces critères sont indispensables pour pouvoir revendiquer un véritable effet probiotique en cosmétique.

La bactérie la plus utilisée est le Lactobacille. Les cosmétiques probiotiques actuels offrent des effets anti-âges sur les tissus cutanés, principalement, par l'augmentation de l'hydratation et la réparation de la fonction de barrière cutanée mais aussi par la reconstitution du collagène et de l'élastine du derme et un pouvoir antioxydant. (Dou et al., 2023)

Une étude de 2015, réalisée par Nodake et al., a tenté d'évaluer les effets d'un soin de la peau personnalisé, basé sur des souches de *Staphylococcus epidermidis* autologues, sélectionnées à partir de la peau de chaque patiente dans le but d'améliorer l'hydratation cutanée.

Vingt-et-une femmes, en bonne santé, ont été incluses dans l'étude. Les patientes du premier groupe ont utilisé un gel contenant leur propre souche de *S. epidermidis*, isolée, cultivée et lyophilisée, en application sur le visage. Le second groupe a reçu un placebo composé de poudre de lait écrémé. Les applications ont été faites, deux fois par semaine, pendant quatre semaines.

Les résultats ont montré que l'application d'une souche autologue de *S. epidermidis* entraînait une augmentation significative de la colonisation bactérienne, une amélioration de l'hydratation cutanée, une réduction de l'évaporation insensible en eau, et une augmentation de la quantité de lipides cutanés. Par ailleurs, on notait une stimulation de la production de glycérine et d'acides lactique et d'acide propionique contribuant à maintenir un pH cutané bas, favorable au rôle de barrière de la peau.

Aucun effet secondaire notable n'a été observé, ce qui suggère une bonne tolérance du traitement. Cette approche pourrait constituer une avancée prometteuse dans le développement de cosmétiques personnalisés, exploitant le microbiote cutané propre à chaque individu. (Nodake et al., 2015)

(2) Cicatrisation des plaies

Le processus de cicatrisation des plaies cutanées comporte quatre phases : la phase inflammatoire, la phase de détersion, la phase de réparation et la phase de maturation.

La présence de micro-organismes pathogènes interfère avec les processus de prolifération et de remodelage au sein de la plaie, entraînant souvent un retard de cicatrisation ainsi qu'une mauvaise réparation tissulaire, ce qui rend les soins plus longs et inconfortables pour le patient.

De nombreux pathogènes classiques des plaies sont des bactéries ayant acquis des gènes de résistance aux antibiotiques, ce qui représente une préoccupation majeure en médecine humaine comme vétérinaire. Par ailleurs, la capacité de certains micro-organismes à former des biofilms constitue une menace supplémentaire dans l'évolution vers des plaies chroniques, difficiles à traiter. Dans ce contexte, de nouvelles approches plus efficaces pour contrer les mécanismes bactériens sont nécessaires.

Les micro-organismes le plus fréquemment impliqués dans les infections cutanées sont des bactéries formant des biofilms, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* et *Enterococcus faecalis*.

Les probiotiques, notamment les bactéries lactiques (LAB), telles que *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius* et *Bifidobacterium lactis*, ont montré des effets bénéfiques sur la cicatrisation des plaies. Elles inhibent la croissance de bactéries pathogènes Gram-négatives et Gram-positives, et limitent la formation de biofilms via la libération de molécules interférant avec le système de détection du quorum (quorum sensing, QS).

Elles produisent notamment de l'acide lactique, qui abaisse le pH local, ainsi que des molécules antimicrobiennes telles que le peroxyde d'hydrogène, la reutéline et des bactériocines. Ces substances perturbent la communication interbactérienne, réduisent leur virulence et freinent leur prolifération. Les probiotiques entravent également l'adhésion des pathogènes à l'épithélium et réduisent leur colonisation par compétition pour les nutriments et les facteurs de croissance.

Un autre mécanisme passe par la régulation de la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, les adipocytes et les mastocytes de l'hôte. Ces PAMs modulent l'intégrité de la barrière cutanée, atténuent l'inflammation et préviennent la formation de biofilms(Yin et al., 2024)

Une étude expérimentale menée sur des rats Wistar porteurs de plaies induites chirurgicalement, traitées par une solution topique (poudre sèche) probiotique contenant *Lactiplantibacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58 et *Bifidobacterium longum* UBBL-64, a révélé que *L. plantarum* réduit l'inflammation plus efficacement que la combinaison *L. rhamnosus* et *B. longum*, en diminuant les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-6. De plus, la combinaison *L. rhamnosus* et *B. longum* est plus efficace que *L. plantarum* pour stimuler l'expression de facteurs de guérison, la production de collagène de types I et III, ainsi que l'expression du TGF- β . Ensuite, seule cette combinaison probiotique a montré une amélioration significative de l'angiogenèse, via l'augmentation des facteurs angiogéniques.

Chaque souche a ainsi montré un effet spécifique sur les différentes étapes de la cicatrisation, soulignant l'importance d'adapter le choix probiotique à la nature de la plaie à traiter (Panagiotou et al., 2023)

2. Utilisation thérapeutique des bactéries commensales cutanées dans les dermatoses inflammatoires

Il existe deux stratégies principales, de traitement des maladies cutanées, utilisant des bactéries vivantes. La première consiste à coloniser la peau avec un consortium bactérien capable d'améliorer l'écologie microbienne cutanée. La seconde vise un pathogène spécifique, soit par la production de peptides antimicrobiens ou d'autres métabolites par les bactéries réintroduites, soit par la stimulation des cellules de l'hôte par ces bactéries transplantées. Jusqu'à présent, c'est cette seconde approche qui a été la plus étudiée en dermatologie. (Ito & Amagai, 2022)

a. Bactéries commensales bénéfiques et leurs mécanismes

Certaines bactéries commensales, notamment *S. epidermidis* et *C. acnes* sont des sentinelles du microbiote cutané. Elles peuvent protéger et prévenir les agents pathogènes, mais aussi participer à l'équilibre cutané sous leur forme commensale par la sécrétion de métabolites bénéfiques. Cependant, en fonction des perturbations de leur environnement, leur métabolisme peut être modulé et leur forme pathogène peut perturber l'homéostasie du microbiote cutané avec la production de biofilms. Dans cette partie, nous évoquerons les bénéfices que peuvent apporter les bactéries commensales en tenant compte à la fois de leurs atouts et de leurs limites.

(1) *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus epidermidis est une bactérie Gram positive, composante majeure du microbiote cutané. Le principal mécanisme mis en place par *S. epidermidis* est l'inhibition directe de la croissance des pathogènes. En tant que bactérie commensale, elle lutte contre la multiplication des pathogènes à la surface de la peau grâce à la compétition pour les nutriments et à l'occupation d'une niche écologique. Elle stimule la production de peptides antimicrobiens par les cellules hôtes telles que les kératinocytes, les sébocytes et les cellules immunitaires, régule l'inflammation, et favorise la cicatrisation via l'induction de cytokines et de facteurs de croissance (Cogen et al., 2010; Fournière et al., 2020; Lai et al., 2009) Mais cette bactérie est également capable de produire ses propres PAM comme l'épidermine, la Pep5 et l'épilancine K7. Ceux-ci sont capables de perturber le fonctionnement bactérien en créant des pores dans la membrane, mécanisme similaire aux défensines et aux cathélicidines produites par nos cellules. (Gallo & Nakatsuji, 2011)

De plus, *S. epidermidis* est capable d'inhiber l'adhésion de *S. aureus* et des souches pathogènes de *S. epidermidis* en empêchant leur production de biofilms. Elle détruit également les biofilms par la sécrétion de bactériocines, contrôlées par son système de quorum-sensing (QS), mais aussi de métalloprotéinases (MMP), de modulines phénol-solubles (PSM) et d'endopeptidases de type sérine protéase. Il a été montré que la présence de *S. epidermidis* dans la cavité nasale est cliniquement pertinente. Le taux de colonisation nasale par *S. aureus* était significativement plus faible chez les individus en présence de souches inhibitrices de *S.*

epidermidis capables d'inhiber la formation de biofilm par *S. aureus* (Iwase et al., 2010). Les PSM, aux structures similaires aux peptides antimicrobiens, interagissent avec les membranes microbiennes pour provoquer des fuites cellulaires.

Elle induit également l'apparition de lymphocytes T spécifiques (Tc17), capables de produire des molécules impliquées dans l'angiogenèse, la prolifération kératinocytaire, le remodelage tissulaire et la synthèse de la matrice extracellulaire (Linehan et al., 2018). Certaines souches produisent une enzyme, SadA, capable de transformer les acides aminés aromatiques en amines aux effets neuromodulateurs, favorisant la migration cellulaire par inhibition de l'épinéphrine (Luqman et al., 2020).

S. epidermidis sécrète aussi une sphingomyélinase qui stimule la production de céramides, essentiels à la restauration de la barrière cutanée et à la rétention d'eau dans la peau lésée (Zheng et al., 2022). Elle inhibe la formation de biofilm de *C. acnes* par la fermentation du glycérol en acides acétique, butyrique, lactique et succinique (Wang et al., 2014).

Certaines souches de *S. epidermidis* sont également capables de moduler l'activité des cellules dendritiques cutanées, induisant une tolérance immunitaire locale. Cette propriété permet de limiter les réponses inflammatoires excessives, contribuant à l'équilibre immunologique et à la prévention des maladies inflammatoires chroniques de la peau. (Naik et al., 2012). Elle peut également désensibiliser les TLR par une exposition continue ou diminuer l'expression des TLR et donc diminuer la réponse pro inflammatoire locale. En effet, lors d'une lésion cutanée, l'acide lipotéichoïque staphylococcique inhibe, à la fois, la libération de cytokines inflammatoires par les kératinocytes et l'inflammation déclenchée par une lésion par un mécanisme dépendant de TLR2.

L'activation de TLR2 par *S. epidermidis* augmente la densité des jonctions serrées dans les kératinocytes *in vitro*, renforçant l'homéostasie de la barrière épithéliale. L'acide succinique produit inhibe les TLR de surface des kératinocytes et supprime la production d'IL-6 et de TNF- α induite par *C. acnes*, faisant de *S. epidermidis* un acteur potentiel de la physiopathologie de l'acné (Claudel et al., 2019; Yuki et al., 2011).

Rôle	Mécanisme
Induction de la tolérance locale	Modulation des cellules dendritiques/désensibilisation et diminution de l'expression des TLR
Inhibition des pathogènes	Compétition pour les nutriments et la niche écologique/limite l'expansion de bactéries inflammatoires comme <i>S. aureus</i> ou <i>C. acnes</i> .
Stimulation des peptides antimicrobiens (PAM)	Activation des kératinocytes, sébocytes et cellules immunitaires
Modulation de l'inflammation	Réduction des cytokines pro-inflammatoires
Favorise la cicatrisation	Induction de cytokines et facteurs de croissance Production de médiateurs de cicatrisation et d'angiogenèse
Inhibition d'adhésion et de formation de biofilms	Bactériocines, QS, PSM, MMP, sérine-protéase
Production d'amines traces	Inhibition de l'épinéphrine et neuromodulation
Stimulation des céramides	Via sphingomyélinase, restauration de la barrière cutanée
Inhibition de <i>C. acnes</i>	Production d'acides organiques (lactique, acétique, succinique)
Renforcement de la jonction serrée des kératinocytes	Activation de TLR2

TABLEAU III : ROLES DE *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* DANS LE MAINTIEN DE L'EQUILIBRE CUTANE

(2) *Cutibacterium acnes*

Cutibacterium acnes est une bactérie Gram positive, également composante majeure du microbiote cutané et largement répartie dans les zones sébacées. Dans un premier temps, comme *S. epidermidis*, *C. acnes* exerce une inhibition directe sur les pathogènes grâce à la compétition pour les nutriments et à l'occupation d'une niche écologique.

De même que *S. epidermidis*, *C. acnes* produit des bactériocines et induit la production de PAM par les cellules pour tuer les bactéries pathogènes.

Certains acides gras libres à chaîne moyenne à longue (C8-C18) ont montré une activité antibactérienne contre une large gamme de bactéries Gram positives. Les acides gras libres sont produits par des lipases sécrétées par la flore bactérienne commensale telle que *C. acnes* en hydrolysant les triglycérides du sébum sécrétés par les glandes sébacées. (Gallo & Nakatsuji, 2011)

Les bactériocines produites par les souches commensales de *C. acnes* ont in vitro une action dirigée contre les souches pathogènes virulentes de *Cutibacterium*, les bactéries lactiques, les bactéries Gram-négatives et les levures. (O'Neill & Gallo, 2018)

Dans une peau saine, *C. acnes* est également capable d'inhiber la croissance des souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline. En effet, *C. acnes* fermente le glycérol en acides gras libres à chaîne courte, principalement l'acide propionique, ce qui abaisse le pH environnemental et protège les follicules pilo-sébacés de la croissance des pathogènes, tels que *S. aureus*. (Shu et al., 2013)

Rôle	Mécanisme
Inhibition des pathogènes	Compétition pour les nutriments et la niche écologique/limite l'expansion de bactéries inflammatoires comme <i>S. aureus</i> ou <i>C. acnes</i> .
Stimulation et production des peptides antimicrobiens (PAM)	Activation des kératinocytes, sébocytes et cellules immunitaires/ libération de bactériocines
Production d'acides gras libres antimicrobiens	Sécrétion de lipases et production d'AG libres
Inhibition de <i>S. aureus</i> résistant à la méthicilline	Fermentation du glycérol en acide propionique, baisse de pH qui inhibe la croissance de <i>S. aureus</i>

TABLEAU IV : ROLES DE *CUTIBACTERIUM ACNES* DANS LE MAINTIEN DE L'EQUILIBRE CUTANE

(3) *Staphylococcus hominis* et autres

Staphylococcus hominis est le deuxième staphylocoque à coagulase négative (CoNS) le plus fréquemment retrouvé sur la peau humaine saine, après *Staphylococcus epidermidis*. Contrairement à *S. aureus* ou *S. epidermidis*, *S. hominis* ne se développe pas dans les lésions de dermatite atopique (DA), et sa colonisation précoce chez le nourrisson est corrélée à une réduction du risque de développer une DA plus tard dans la vie (Nakatsuji et al., 2021)

Une souche particulière de *S. hominis*, productrice de lantibiotiques, a montré un potentiel prometteur en tant que traitement topique contre *S. aureus* chez les patients atteints de DA. En effet, *S. hominis* produit six signaux peptidiques auto-inducteurs (AIP) qui inhibent le système de détection du quorum sensing de *S. aureus* permettant l'activation du gène de virulence *agr*.

Staphylococcus aureus, est un pathogène opportuniste majeur des dermatoses inflammatoire mais surtout de la DA. Il produit divers facteurs de virulence codés par le gène agr : des toxines telles que l'alpha-toxine, des exoenzymes incluant plusieurs protéases à sérine et à cystéine, ainsi que des facteurs d'évasion immunitaire qui lui permettent de perturber l'immunité de l'hôte et de s'implanter durablement. (Severn et al., 2022)

Ce concept de compétition bactérienne, visant à contrer les effets pathogènes de *S. aureus*, a été un critère essentiel dans la sélection de la souche *S. hominis* A9 (Sh A9) en tant que candidat à une bactériothérapie pour la dermatite atopique

Roseomonas mucosa est également une bactérie d'intérêt de notre microbiote cutané. Elle produit en effet des sphingolipides renforçant la fonction de barrière épithéliale mais aussi des lipides contrôlant la prolifération de *Staphylococcus aureus*. (Myles et al., 2020)

b. Etudes cliniques et expérimentales sur l'utilisation de souches bénéfiques

(1) Dermatite atopique

Comme nous l'avons vu précédemment, *Staphylococcus aureus* colonise les patients atteints de dermatite atopique (DA) et aggrave la maladie en favorisant l'inflammation. En raison de la capacité de *S. aureus* à exacerber la DA, il a été considéré comme une cible rationnelle pour le traitement.

La plupart des souches de CoNS (*S. hominis*, *S. epidermidis*) sur la peau des personnes en bonne santé expriment à la fois des bactériocines et des AIP, mais la plupart des patients atteints de MA sont dépourvus de ces souches protectrices. Ainsi, la peau atopique présente des déficiences à la fois dans l'induction des PAM humains et dans la colonisation par des bactéries qui peuvent protéger contre *S. aureus*.

Dans l'étude réalisée par Nakatsuji et al (Nakatsuji et al., 2021), un criblage d'isolats de bactéries CoNS, provenant de la peau de sujets sains, a permis d'identifier plusieurs souches ayant la capacité d'inhiber la croissance de *S. aureus in vitro*. Celles-ci ont été ensuite sélectionnées en fonction de leur faiblesse à endommager la barrière épidermique, d'une sensibilité aux antibiotiques courants, d'une incapacité à former un biofilm, d'une sélectivité pour l'inhibition de *S. aureus* par rapport aux autres

membres du microbiome cutané et de la production d'un AIP. Sur la base de ces critères, la souche de *S. hominis* (*Sh A9*) a été sélectionnée. Cette souche bactérienne a été détectée chez 21 % des sujets sains mais seulement chez 1 % des patients atteints de DA ce qui en fait une candidate intéressante en bactériothérapie.

Une première phase de l'étude a consisté à tester l'efficacité de *Sh A9* contre *S. aureus in vivo* en appliquant des souches de *Sh A9* vivantes, en suspension dans une lotion et du glycérol, deux fois par jour, pendant 3 jours, sur la peau du dos de souris colonisées par *S. aureus*. *Sh A9* a inhibé la survie de *S. aureus* de 99,6 % par rapport à l'application du témoin ne contenant que le glycérol et la lotion. La lotion *Sh A9* a, également, amélioré l'érythème local et supprimé plusieurs gènes de l'inflammation associés à la DA. Les CoNS n'ont pas été détectés dans la rate après application topique ou détectés à des niveaux inférieurs à ceux de *S. aureus*, suggérant un risque faible de bactériémie par application topique de *Sh A9*. L'application de *Sh A9* a également augmenté l'expression de la cathélicidine et des β -défensines, témoignant d'un renforcement du système de défense antimicrobien de l'hôte.

Deuxièmement, une suppression des gènes de production des lantibiotiques par la souche a montré que *Sh A9* conserve la capacité d'inhiber la détection du quorum sans inhiber la croissance de *S. aureus*.

On peut donc conclure de cette étude que *Sh A9* peut agir via trois mécanismes : la destruction directe de *S. aureus*, l'inhibition de la détection du quorum et la promotion des fonctions protectrices d'autres commensaux.

Cet essai réalisé sur des souris a ensuite été réalisé chez l'homme et a montré les mêmes résultats, sur une période de 7 jours.

Les limites de cette étude étaient la taille de la cohorte qui reste réduite, le traitement de très courte durée, en comparaison de la durée de la maladie, et le lieu d'application, limité à l'avant-bras. La durée d'application n'a pas permis de mettre en évidence de résistances de *S. aureus* mais une surveillance reste indispensable sur le développement de résistances à long terme.

Une **seconde étude**, menée par **Myles et al.**, s'est intéressée aux effets bénéfiques de *Roseomonas mucosa* sur le microbiote cutané chez des patients atteints de dermatite atopique. (Myles et al., 2020)

La bactérie, isolée à partir de la peau de donneurs sains, et ajoutée à un excipient à base de saccharose, a été appliquée sur les creux antécubitaires, poplités et l'ensemble des zones affectées du corps d'une cohorte d'adultes et d'enfants atteints de DA.

La réponse au traitement a été évaluée selon deux critères principaux : le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) et l'EASI (l'Eczema Area and Severity Index). Ces améliorations cliniques ont atteint un seuil d'amélioration de 50% du SCORAD, chez 85% des patients, à partir de la 16^{ème} semaine d'application quotidienne, et une réduction de 50% de l'EASI, chez 90 % des patients. (70 % ont atteint l'EASI75 et 30 % l'EASI90). Ces taux de réponse étaient similaires aux taux de réponse observés lors des tests ouverts du tacrolimus. (Mandelin et al., 2012)

Ce traitement a permis une amélioration de la sévérité de la dermatite atopique, une diminution de l'abondance de *Staphylococcus aureus* et une réduction significative de l'utilisation de corticostéroïdes topiques. Il a également entraîné une réduction du prurit, de la perte en eau et une amélioration de la barrière épithéliale. Au niveau physiologique, était notée une réduction du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) grâce à une modulation lipidique et de l'interleukine-13. Le mécanisme sous-jacent à cette amélioration repose sur la production de lipides contenant des amines, par *R. mucosa*, qui potentialisent la signalisation du récepteur 2 du facteur de nécrose tumorale pour stimuler la réparation épithéliale.

Ces améliorations cliniques ont été maintenues jusqu'à huit mois après la fin du traitement.

Au niveau microbiologique, une augmentation de l'abondance des Alphaproteobacteria ainsi qu'une hausse de l'indice de diversité de Shannon, indice permettant de déterminer la diversité du microbiote, ont été observées, suggérant une évolution du microbiote cutané vers un profil plus sain.

Le seul effet indésirable rapporté et jugé lié au traitement a été un prurit transitoire, au site d'application.

L'exposition à l'air contaminé par des isocyanates semble entraîner une déplétion directe des lipides cutanés, ce qui pourrait expliquer, en partie, le lien entre les environnements industriels et les poussées de dermatite atopique. Dans ce contexte, *Roseomonas mucosa* joue un rôle protecteur, en compensant cette

altération lipidique et en permettant une atténuation des effets environnementaux délétères.

Une seconde étude, portant sur l'utilisation de *R. mucosa* dans le contexte du psoriasis, a utilisé des souches isolées à partir de patients atteints de DA. Contrairement aux souches issues de volontaires sains, ces isolats ne présentaient ni la production lipidique bénéfique, ni l'activité TNFR2. L'application topique de ces souches n'a pas permis d'amélioration cliniques ni histopathologiques. Elle a induit une hyperplasie sébacée, caractérisée par une augmentation de la taille et du nombre de sébocytes. Ces résultats suggèrent, à la fois, un effet bénéfique spécifique des souches associées à un état cutané sain, et un effet délétère potentiel des souches de *R. mucosa* associées à la DA. (Gough et al., 2022)

(2) Psoriasis

L'étude de Gough et al., menée chez des souris, a évalué l'effet de l'application topique de *Roseomonas mucosa*. Après l'induction d'une hyperplasie épidermique et d'une hyperkératose, par application quotidienne d'imiquimod sur les oreilles des souris, une application topique quotidienne de *R. mucosa* est faite. Le traitement avec *R. mucosa* provenant de volontaires sains a significativement réduit l'inflammation locale, ainsi que l'acanthose épidermique et l'inflammation dermique. Dans cette dermatose, le TNF α joue un rôle clé et *Roseomonas mucosa* permet de moduler cette voie, en agissant sur l'expression de TNF α , TACE et TNFR2 à la surface des kératinocytes, suggérant une activation de la signalisation TNFR2. Les modèles murins indiquent que l'effet bénéfique de *R. mucosa* repose sur sa capacité à moduler la signalisation TNF et à améliorer la production de céramides bénéfiques à la réparation tissulaire.

En parallèle, certaines toxines environnementales, comme le CO et le NO₂, ont été associées à des poussées de psoriasis, bien que ces corrélations puissent refléter des facteurs de densité urbaine plus que des effets biologiques directs. Ainsi, la modulation microbienne et les mesures environnementales pourraient constituer de nouvelles pistes thérapeutiques du psoriasis, suggérant que cette maladie partage des traitements potentiels avec la DA. (Gough et al., 2022)

(3) Acné

Dans une étude pilote menée par Karoglan et al., l'innocuité et l'efficacité d'un traitement topique, contenant des souches spécifiques de *Cutibacterium acnes*, ont été évaluées chez des patients atteints d'acné : 14 jeunes adultes, âgés de 18 à 23 ans, présentant une acné légère à modérée. L'étude comportait deux phases : une phase d'induction de 7 jours, consistant en l'application de peroxyde de benzoyle afin de réduire la densité microbienne cutanée, suivie d'un traitement de 5 semaines, à base de souches bénéfiques de *C. acnes*, sélectionnées pour leur faible production d'isomérase de l'acide linoléique, enzyme impliquée dans le processus inflammatoire (phylotypes IA-1 et II de *C. acnes*).

Les bactéries étaient mises en suspension dans de l'hydroxyéthyl-cellulose, puis appliquées directement sur la peau, ou conservées à -80°C pour un usage ultérieur. L'efficacité du traitement a été évaluée par l'analyse du microbiome cutané, la mesure du pH, le comptage des lésions inflammatoires et non-inflammatoires, ainsi que par l'évaluation de la tolérance cutanée.

Les résultats ont montré une augmentation de l'abondance relative de *C. acnes*, accompagnée d'un changement de la composition microbienne en faveur des souches appliquées. Le traitement a montré une bonne tolérance, sans irritation ni effets indésirables. Une réduction significative du nombre de lésions non-inflammatoires (comédons) a été observée, tandis que les lésions inflammatoires n'ont pas significativement évolué. Enfin, une tendance à la baisse du pH cutané a été notée, bien que cette diminution ne soit pas statistiquement significative.

Cette étude apporte des données supplémentaires en faveur de l'idée selon laquelle les souches de *C. acnes* seraient plus déterminantes dans la physiopathologie de l'acné que la quantité totale de cette bactérie. (Karoglan et al., 2019).

c. Bactériothérapie topique : limites et perspectives

Plusieurs freins persistent quant à l'usage de la bactériothérapie en pratique dermatologique. La préparation du traitement à base de bactéries vivantes, comme *Roseomonas mucosa*, nécessite des manipulations spécifiques (suspension dans du saccharose 10–15 %, reconstitution avec un compte-gouttes, juste avant le traitement), qui posent des contraintes logistiques importantes pour une utilisation au

long cours, notamment en dehors du cadre hospitalier. La stabilité du produit, sa conservation, souvent au froid, et les exigences de préparation limitent, pour l'instant, la diffusion large de ces thérapies, sans amélioration des formulations pharmaceutiques

D'un point de vue clinique, la durée du traitement est un autre facteur limitant. Les essais ont nécessité des applications biquotidiennes, sur plusieurs semaines, ce qui peut être contraignant pour des patients souffrant déjà de maladies chroniques nécessitant du temps (par exemple : 16 semaines pour les enfants atteints de dermatite atopique).

Par ailleurs, l'efficacité du traitement repose sur une colonisation durable de la peau par la souche sélectionnée, ce qui varie selon les individus et peut être compromis par l'utilisation concomitante de produits topiques classiques (émollients, antiseptiques, conservateurs). Certaines substances, comme les parabènes ou le quaternium-15, inhibent fortement la croissance de *R. mucosa*, parfois davantage que celle de *Staphylococcus aureus*, rendant incertaine la survie des bactéries bénéfiques dans un environnement cutané standardisé. En outre, le simple transfert du microbiote cutané ne suffit pas à assurer une colonisation efficace. Il est donc nécessaire d'optimiser les stratégies de transplantation, en tenant compte, notamment, des modalités d'administration et de l'emploi d'agents antibactériens permettant d'ouvrir des niches écologiques.(Ito & Amagai, 2022; Myles et al., 2018)

La spécificité des souches utilisées constitue un autre enjeu critique. Il a été démontré que certaines souches de *R. mucosa*, isolées à partir de patients atteints de dermatite atopique, pouvaient, au contraire, aggraver l'inflammation. Ce constat vaut également pour *Cutibacterium acnes*, dont certaines souches sont impliquées dans des effets bénéfiques sur l'homéostasie cutanée, tandis que d'autres peuvent induire ou entretenir une inflammation. Cela souligne la nécessité d'une sélection rigoureuse, ainsi que d'un suivi génétique des souches thérapeutiques pour prévenir toute mutation ou dérive phénotypique délétères.

Enfin, les études publiées constituent des débuts encourageants de l'utilisation de la bactériothérapie, bien qu'elles restent encore limitées, en taille et en puissance statistique. La plupart s'appuient sur des effectifs restreints, ce qui complique l'évaluation de l'efficacité. Des essais cliniques randomisés, à plus grande échelle,

seront essentiels pour confirmer la pertinence de cette approche thérapeutique, notamment dans le contexte des dermatoses inflammatoires.

Une approche intéressante consisterait à modifier génétiquement des bactéries commensales cutanées, telles que *S. epidermidis* ou *C. acnes*, pour produire et sécréter des molécules de biothérapie. Parmi les biothérapies possibles, on peut citer la filaggrine, le LEKTI, l'IL-10, la somatotropine anti-inflammatoire ou d'autres facteurs de croissance et hormones.

La société Azitra (Azitra, 2025) est en cours de développement d'une bactérie transformée, réalisé à partir d'une souche de *S. epidermidis*, nommé ATR-01, comme candidat médicament. Il est composé des domaines fonctionnels FLG5–6 de la filaggrine humaine, liés à un peptide de pénétration cellulaire inséré dans le plasmide bactérien par la technologie CRISPR-Cas9. Cette ingénierie vise à permettre une administration topique de filaggrine, efficace, couplée à une pénétration dans les cellules de la peau, de la molécule d'intérêt, afin de restaurer directement la fonction de la filaggrine et de traiter la cause sous-jacente de la maladie.

d. Greffe bactérienne

Les études de transplantation de microbiote cutané se sont concentrées sur le transfert de souches bactériennes, uniques et enrichies, sur des sites précis, plutôt que sur une communauté de bactéries.

Une étude, réalisée par Paetzold et al., explore la faisabilité de la modulation du microbiote cutané humain, par application topique de solutions réalisées à partir du microbiote du front d'un individu sain, comme approche thérapeutique potentielle pour des maladies telles que l'acné, le psoriasis, l'eczéma ou encore les pellicules.

Les auteurs ont mis au point deux types de préparations bactériennes : d'une part, des mélanges définis de souches de *Cutibacterium acnes* (H1, A1, D1) et, d'autre part, des préparations issues du microbiote cutané complet de donneurs, cultivé ex vivo. Ces solutions salines avec peptone ont été appliquées quotidiennement, pendant trois jours, sur huit zones cutanées (dos et thorax), de 18 volontaires sains. Trois concentrations bactériennes ont été testées (10^4 , 10^6 , 10^8 CFU/mL). La composition microbienne des zones traitées a été suivie jusqu'à 52 jours après traitement, à l'aide du séquençage de l'ARN16S.

Les résultats montrent que les zones traitées présentent, dès les premiers jours, une augmentation de la similarité avec le microbiote du donneur. La greffe bactérienne persiste, pendant plusieurs jours à plusieurs semaines, avec une décroissance progressive après l'arrêt du traitement. La colonisation s'est révélée plus efficace avec les solutions contenant des souches choisies de *C. acnes*, notamment le mélange des 3 souches à forte concentration (10^8 CFU/mL), comparativement à la transplantation complète du microbiote. De plus, les individus dont la peau présentait une faible abondance initiale de *Cutibacterium spp.*, ont montré une meilleure implantation des bactéries donneuses. Aucune réaction cutanée indésirable n'a été observée, ce qui confirme la bonne tolérance de ce type d'intervention.

Cependant, plusieurs limites ont été identifiées. D'une part, la colonisation reste transitoire, avec un retour progressif vers le microbiote initial après quelques semaines. D'autre part, une forte variabilité interindividuelle a été constatée, en lien avec le profil microbien de base. Par ailleurs, l'étude a été conduite uniquement sur des sujets sains, sans affection cutanée, ce qui limite l'intérêt de ces résultats en cas de dermatose. Enfin, les solutions basées sur le microbiote complet ont montré une efficacité d'implantation inférieure, probablement en raison de biais liés à la culture en laboratoire et à l'impossibilité de cultiver certaines souches *ex vivo*.

Cette étude constitue une preuve de concept montrant que la transplantation cutanée de plusieurs souches bactériennes est plus efficace que celle d'une souche unique. Elle met également en évidence l'intérêt d'une concentration bactérienne élevée pour favoriser une colonisation durable de la peau. La colonisation par des souches non sélectionnées reste plus incertaine, mais il serait intéressant de mener une étude utilisant un nombre restreint de souches représentatives du microbiote cutané global, afin d'évaluer leur potentiel de colonisation et leur impact sur l'équilibre microbien de la peau. (Paetzold et al., 2019)

Une seconde étude a été menée pour tester la faisabilité d'un transfert d'un microbiote cutané entier, entre deux zones anatomiques différentes, chez un même individu. L'objectif était d'évaluer si une greffe autologue de microbiote pouvait représenter une approche thérapeutique potentielle pour corriger une dysbiose cutanée.

L'étude a inclus quatre volontaires sains. Le microbiote a été prélevé au niveau du pli du coude, une zone naturellement plus riche en diversité bactérienne, puis

appliqué sur le dos, considéré comme un site à faible diversité. L'analyse de la colonisation a été réalisée par culture bactérienne ainsi que par séquençage de l'ARN 16S, avec comparaison des microbiotes, prélevés et transplantés, immédiatement après la greffe, puis à 24 heures.

Une preuve de transplantation a été mise en évidence chez deux des quatre participants, avec une persistance, à 24 heures, d'environ 16 % des souches transplantées. Ces résultats suggèrent que, si la faisabilité d'un transfert bactérien autologue est démontrée, la colonisation durable reste difficile à obtenir. En outre, l'étude ne permet pas de conclure quant à la viabilité des bactéries transférées : seule la présence de leur ADN a été clairement détectée par PCR, sans certitude sur leur activité métabolique ou leur intégration fonctionnelle dans le microbiote receveur. (Perin et al., 2019)

Il convient de souligner une limite importante de cette étude : bien que réalisée chez un même individu, les deux sites impliqués (pli du coude et dos) présentent des caractéristiques écologiques cutanées très différentes (teneur en sébum, hydratation, exposition, pH), ce qui réduit fortement les chances qu'un microbiote adapté à l'avant-bras puisse s'implanter, de manière efficace et durable, sur le dos. Cette différence de niche pourrait, en partie, expliquer l'échec partiel de la greffe et souligne la nécessité de prendre en compte la compatibilité écologique, entre site donneur et site receveur, lors de futures tentatives de transplantation cutanée.

IV. Dermatoses inflammatoires chez le chien

Les dermatoses inflammatoires sont des affections cutanées fréquentes, tant chez l'homme que chez le chien, et représentent un motif fréquent de consultation vétérinaire. Chez le chien, la dermatite atopique constitue la maladie inflammatoire cutanée la plus courante. Des affections auto-immunes peuvent être rencontrées, notamment le lupus érythémateux (sous ses formes muco-cutanée ou systémique), la dermatomyosite, le pemphigus foliacé, le plus fréquemment diagnostiqué parmi les pemphigus, ainsi que le pemphigus vulgaire, bien plus rare. Les vascularites cutanées font, également, partie des dermatoses inflammatoires rencontrées chez cette espèce. Contrairement à l'espèce humaine, le chien se distingue par l'existence de nombreuses races présentant une faible diversité, phénotypique et génétique, au sein

de chaque race, en raison de la sélection génétique. Cette homogénéité favorise l'apparition de prédispositions génétiques à certaines maladies, notamment cutanées.

Malgré leur fréquence et leur impact sur la qualité de vie des chiens, peu d'études s'intéressent au lien entre ces affections et la dysbiose cutanée, et les traitements restent limités en termes de diversité. Les recherches vétérinaires portant sur la composition du microbiote cutané, les dysbioses et leur modulation thérapeutique sont nettement moins nombreuses que celles menées en médecine humaine. De même, les stratégies visant à restaurer un microbiote cutané sain, telles que l'application de probiotiques, de bactéries commensales ou de greffes microbiennes, sont encore peu développées en médecine vétérinaire, alors qu'elles suscitent un intérêt croissant en dermatologie humaine.

1. Microbiote cutané canin

a. Composition et particularités

Le microbiote cutané du chien est initialement issu du microbiote maternel. Comme chez l'homme, il évolue rapidement après la naissance sous l'influence de l'alimentation et de l'environnement, avant de se stabiliser à l'âge adulte.

Chez cette espèce, la peau abrite un microbiote complexe, dominé par les phyla *Proteobacteria* (34,6%), suivis par les *Firmicutes* (29,9%), *Bacteroidetes* (12,4%) et *Actinobacteria* (9,7%). Parmi les familles bactériennes les plus représentées, on retrouve les *Moraxellaceae*, puis les *Nocardiodaceae*, *Xanthomonadaceae* et *Sphingomonadaceae*. Ces observations montrent que, bien que les proportions diffèrent, les grands embranchements bactériens présents sur la peau canine sont similaires à ceux observés chez l'homme. (Rodrigues Hoffmann et al., 2014)

Une seconde étude, incluant un panel de chiens plus important, a démontré que les bactéries prédominantes, sur la peau canine saine, étaient *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* et des genres appartenant aux familles *Neisseriaceae* et *Moraxellaceae*.

Au niveau fongique, le phylum dominant identifié est *Ascomycota*, suivi par *Basidiomycota*. Au sein des *Ascomycètes*, la classe prédominante était celle des *Dothideomycetes*, avec une forte représentation des genres *Alternaria*, *Cladosporium*

et *Epicoccum*. Parmi les *Basidiomycètes*, les genres les plus abondants comprenaient *Cryptococcus* et *Malassezia*, ce dernier étant déjà bien connu pour son implication dans les déséquilibres du microbiome cutané. (Meason-Smith et al., 2015)

(1) *Présence dans les couches profondes de la peau*

Une étude réalisée, par García-Fonticoba et al. (2020), a exploré la présence bactérienne dans les couches profondes de la peau de chiens sains, en analysant des biopsies de l'épiderme, du derme et des tissus sous-cutanés. Les résultats ont montré une richesse et une diversité microbienne très faibles dans ces compartiments, comparables à celles des témoins négatifs. Cela ne permet donc pas de conclure à une présence réelle de bactéries dans les couches profondes de la peau comme cela a pu être démontré chez l'homme. (García-Fonticoba et al., 2020)

(2) *Distribution anatomique*

Chez l'homme, la peau est classée en micro-habitats selon des caractéristiques physiologiques locales (humidité, sécrétion de sébum, etc.) et des dominances bactériennes spécifiques :

- Les zones séborrhéiques sont dominées par *Propionibacterium spp.* (notamment *Cutibacterium acnes*),
- Les zones humides par *Staphylococcus* et *Corynebacterium spp.*,
- Les zones sèches présentent une flore plus diversifiée.

Chez les chiens, les zones cutanées peuvent être classées en deux groupes en fonction de leur physiologie : les zones cutanées poilues et les zones de muqueuses ou de jonctions muco-cutanées. Cependant, la peau canine est principalement recouverte d'une fourrure dense, avec des glandes apocrines réparties sur tout le corps. Les glandes eccrines qui produisent la sueur se trouvent, uniquement, dans les coussinets et, par rapport aux humains, les chiens ont une répartition uniforme des glandes sébacées sur tout leur corps. Aucun véritable micro-habitat cutané n'a pu être défini, du fait de cette homogénéité du tégument. La variabilité de la composition du microbiote semble davantage liée à l'individu. (Cuscó et al., 2017)

D'après une seconde étude, réalisée par Hoffman et al. (2014), chez le chien sain, la composition du microbiote cutané varie selon la localisation anatomique, tant en termes de diversité, qu'en termes de répartition taxonomique. Dans l'ensemble, les zones poilues, telles que les aisselles, la face interne des pavillons auriculaires, le chanfrein ou la peau interdigitale, présentent une richesse microbienne plus élevée que les régions muco-cutanées ou périanales. La face interne du pavillon auriculaire est la zone qui héberge la plus grande diversité bactérienne, tandis que la région périanales est la moins diversifiée.

Au niveau des phyla, le microbiote est dominé par les *Proteobacteria* sur l'ensemble des zones cutanées. Dans les zones poilues, les *Proteobacteria* sont suivies des *Bacteroidetes* et des *Actinobacteria*, tandis que dans la région périanales, les *Proteobacteria* restent majoritaires mais sont suivies des *Firmicutes*, *Bacteroidota*, *Fusobacteria* et *Actinobacteria*. Les *Oxalobacteraceae*, en particulier *Ralstonia spp.*, sont identifiés comme les taxons les plus abondants et les plus largement répartis sur l'ensemble de la peau canine.(Whittle et al., 2024)

Les Betaprotéobactéries dominent dans les zones poilues telles que la face interne du pavillon auriculaire, la région dorso-lombaire, les oreilles et l'aîne. Les Alphaprotéobactéries sont retrouvées majoritairement sur le chanfrein, tandis que les Gammaprotéobactéries prédominent au niveau des commissures labiales et des narines. Les Actinobactéries sont plus fréquentes au niveau des aisselles et de la peau interdigitale, et la classe des *Bacilli* domine autour de la région périoculaire. Enfin, la région périanales héberge principalement des bactéries appartenant aux classes *Clostridia* et *Bacteroidia*.

En ce qui concerne les familles bactériennes, la famille *Oxalobacteriaceae* constitue le groupe le plus abondant dans la majorité des échantillons cutanés. Certaines localisations présentent, néanmoins, des profils spécifiques : la commissure des lèvres est majoritairement colonisée par les *Porphyromonadaceae*, en particulier le genre *Porphyromonas spp*, tandis que le menton présente une dominance des *Pseudomonadaceae*, que l'on retrouve également sur l'abdomen et entre les doigts, où les *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae* et *Xenococcaceae* sont également représentées. Les zones dorsales et les aisselles sont principalement colonisées par les *Moraxellaceae*, suivies des familles *Bacilli* et *Lactobacillaceae*.

Le genre *Ralstonia spp.* est identifié comme le genre bactérien le plus abondant dans plusieurs localisations. Il est suivi en abondance par les genres *Moraxella spp.* et *Porphyromonas spp.* (Rodrigues Hoffmann et al., 2014) Toutefois, *Ralstonia spp.* est une bactérie ubiquitaire, présente dans l'environnement et n'a pas été retrouvée dans les études ultérieures, suggérant une contamination des échantillons lors de cette étude.

D'autres études rapportent des différences notables, probablement liées aux méthodes de prélèvement ou d'analyse. Par exemple, dans l'étude de Torres et al., le taxon le plus abondant était *Cutibacterium acnes*, retrouvé sur plus de 80 % des échantillons prélevés sur l'abdomen et les aisselles, et sur plus de 90 % de ceux prélevés sur la zone dorsale du cou. Ce genre était suivi par *Corynebacterium spp.*, également très fréquent sur ces mêmes sites, et par *Porphyromonas spp.* (Torres et al., 2017) Parmi les autres genres retrouvés en abondance dans certaines localisations, on peut citer *Haemophilus spp.* (présents dans plus de 60 % des échantillons abdominaux, 55 % des aisselles et 70 % de la face dorsale du cou) et *Staphylococcus epidermidis*, principalement observé sur l'abdomen (plus de 55 % des échantillons).

Au niveau fongique, le facteur individuel du chien semble avoir une plus grande influence sur la composition de la communauté fongique que le facteur du site corporel. Néanmoins, la diversité fongique est réduite au niveau des sites muqueux. (Meason-Smith et al., 2015)

Ainsi, le microbiote cutané du chien sain présente une structure, à la fois, complexe et spécifique, selon les sites anatomiques, influencée par la topographie, le type de peau et, sans doute, les fonctions locales des différentes régions cutanées. Ces données soulignent l'importance d'une approche localisée dans l'étude des équilibres microbiens cutanés chez le chien.

b. Facteurs influençant la composition microbienne

Peu d'études ont examiné les facteurs influençant les variations de la composition microbienne de la peau des chiens en bonne santé. Il a été démontré que les changements saisonniers et la cohabitation avec d'autres chiens modifient significativement les communautés bactériennes cutanées, les chiens vivant

ensemble, dans le même foyer, ayant un profil bactérien plus similaire que celui des chiens vivants séparément. De plus, il a été démontré que l'origine géographique, l'état de propreté du milieu de vie, l'accès aux environnements extérieurs, le stade de vie et le régime alimentaire façonnent le microbiote cutané des chiens.

(1) Sexe

L'impact du sexe sur la composition du microbiote cutané bactérien du chien reste encore peu exploré, les données disponibles étant limitées. Néanmoins, quelques études ont mis en évidence des différences significatives entre les mâles et les femelles. Il a tout d'abord été observé que *Micrococcus spp.* était significativement plus abondant chez les femelles, tandis que les mâles présentaient une proportion plus élevée de bactéries aérobies, Gram négatives, ainsi que de *Bacillus spp.*, bien que cette dernière ait été détectée chez seulement trois mâles de l'étude. (Harvey & Lloyd, 1995)

Plus récemment, il a été rapporté des différences significatives dans la composition microbienne de la peau entre mâles et femelles adultes, en particulier au niveau de l'abdomen, du dos et des aisselles. Chez les mâles, une plus grande abondance de bactéries appartenant aux genres *Sneathia spp.* et *Fusobacterium spp.* (phylum *Fusobacteria*), *Actinomyces* (*Actinobacteria*), *Gemella* et *Parvimonas* (*Firmicutes*) ainsi que *Brevundimonas* (*Proteobacteria*) a été observée. En revanche, les femelles présentaient une proportion plus importante de bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae*, suggérant une influence potentielle des hormones sexuelles ou de la physiologie cutanée sur la composition du microbiote. (Cuscó et al., 2017)

Néanmoins, toutes les études ne sont pas unanimes sur l'implication du sexe dans les variations du microbiote cutané. L'étude de Whittle et al. n'a pas permis de conclure à une différence significative entre les sexes. (Whittle et al., 2024)

De plus, aucune étude actuelle ne s'est intéressée à l'impact de la stérilisation sur le microbiote cutané des chiens, bien qu'il ait été démontré un lien entre les maladies auto-immunes et la stérilisation.

(2) Âge

Plusieurs études ont démontré que la diversité bactérienne cutanée augmente au cours des premières semaines de vie. Durant les trois premières semaines de vie, les chiots présentent une diversité microbienne réduite par rapport aux chiens adultes, ce qui suggère une maturation progressive du microbiote cutané. *In utero*, les chiots ne présentent pas de microbiote, l'utérus étant considéré comme stérile bien que cette donnée soit remise en cause. La colonisation bactérienne débute lors de la naissance, après le passage par les voies vaginales de la mère. Cette colonisation est ensuite renforcée par les soins maternels, notamment le léchage, qui permet le transfert de micro-organismes présents sur les muqueuses maternelles, en particulier *Staphylococcus pseudintermedius*, une espèce majoritairement retrouvée dans l'oropharynx et les voies respiratoires supérieures des chiens adultes.

Il a été montré que *S. pseudintermedius* colonise, progressivement, différents sites cutanés chez le chiot, au cours des dix premiers jours de vie. Le nombre de colonies augmente, significativement, dès les premiers jours après la mise-bas, en particulier au niveau de l'abdomen et de la cavité buccale. Une diminution notable du portage est ensuite observée entre le dixième et le douzième jour, traduisant une régulation naturelle ou une compétition avec d'autres bactéries, au fil de la maturation du microbiote. (Allaker et al., 1992)

À l'âge adulte, le microbiote atteint une composition plus stable et diversifiée. Chez les chiens âgés, une possible modification de la composition bactérienne est suggérée, bien que les données à ce sujet restent limitées. Un chien âgé, inclus dans l'étude de Cuscó et al. (2017), présentait une dominance anormale de *Streptococcus canis*, associée à une moindre diversité microbienne, suggérant une altération potentielle liée à l'âge ou à un état pathologique. (Cuscó et al., 2017)

Ainsi, le microbiote cutané canin évolue significativement au cours de la vie, depuis une colonisation initiale post-natale, jusqu'à une stabilisation à l'âge adulte, avec des variations potentielles liées au vieillissement qui restent à évaluer, car la majorité des études incluent des chiens jeunes à adultes.

(3) *Race*

La race apparaît comme un facteur modérément déterminant dans la structuration du microbiote cutané. Plusieurs études, notamment celle de Cuscó et al. (2017), et plus récemment, l'analyse métagénomique de Whittle et al. (2024), mettent en évidence une faible influence de la race sur la composition bactérienne cutanée. La première étude indique que la race expliquerait 9% des différences entre les échantillons. La seconde, qui inclut 72 chiens de races différentes, a permis de montrer une variation significative du microbiote sous l'influence de la race. En effet, le microbiote des Beagles et des Norfolk Terriers est apparu plus diversifié que les autres. Ces résultats suggèrent l'existence d'une interaction entre les caractéristiques génétiques propres à chaque race (notamment la structure et la fonction de la barrière cutanée, le type de pelage, la production de sébum ou encore le comportement de toilettage) et la colonisation microbienne. Toutefois, malgré ces observations, le rôle exact de la race reste difficile à isoler car il peut être confondu avec des facteurs environnementaux, comportementaux ou alimentaires. (Cuscó et al., 2017; Whittle et al., 2024)

(4) *Environnement*

Un environnement rural est reconnu pour son effet protecteur vis-à-vis des maladies allergiques, chez l'homme comme chez le chien. Cet effet bénéfique est médié par l'exposition répétée aux microbes environnementaux, qui jouent un rôle fondamental dans l'induction et le maintien de la tolérance immunitaire.

Plusieurs études, dont celle de Lehtimäki et al. (2018), ont mis en évidence que le microbiote cutané du chien est influencé de manière significative par l'environnement résidentiel, le mode de vie du foyer et, dans une moindre mesure, par l'environnement d'exercice. Les chiens vivant en milieu urbain, dans des foyers monoparentaux, sans contact avec d'autres animaux, présentent un microbiote cutané distinct de celui des chiens vivant dans des foyers ruraux, avec une famille nombreuse et d'autres animaux de compagnie.

L'exposition passive (le lieu de résidence) et l'exposition active (le mode de vie au sein du foyer) influencent, toutes deux, indépendamment, la composition bactérienne cutanée. Le microbiote des chiens vivant dans un environnement rural est ainsi plus

diversifié et enrichi en bactéries issues de l'environnement naturel, comme *Bradyrhizobium spp.* ou *Acinetobacter spp.*. À l'inverse, les chiens urbains présentent une flore plus homogène, enrichie en bactéries associées aux environnements urbains, telles que *Chroococcidiopsis spp.* ou *Friedmanniella spp.*. Cette faible diversité témoigne d'une exposition microbienne plus restreinte, potentiellement impliquée dans les mécanismes de dérégulation immunitaire observés dans les affections allergiques.

Par ailleurs, la cohabitation avec d'autres chiens constitue également un facteur déterminant : les chiens vivant dans le même foyer ont un microbiote cutané plus similaire que des chiens vivants séparément. L'étude de Torres et al. (2017), a révélé que la cohabitation de deux chiens jouait un rôle significatif sur les communautés bactériennes de la peau.

(5) Alimentation

Une étude a évalué l'impact de l'alimentation sur le microbiome cutané chez des chiens de compagnie en bonne santé. Des échantillons ont été prélevés, par écouvillonnage de l'intérieur de l'oreille, de la zone interdigitale de l'antérieur et de la région de l'aîne, après 30 jours de consommation exclusive d'une alimentation humide puis d'une transition sur 4 jours vers une alimentation à base de croquettes.

L'alimentation humide se caractérisait par une teneur en eau plus élevée, une plus grande proportion de protéines et de matières grasses, ainsi qu'une concentration en glucides plus faible par rapport aux croquettes.

Les résultats ont montré que le régime alimentaire avait un effet global sur le microbiome cutané, quelle que soit la zone de prélèvement. Comparée aux croquettes, l'alimentation humide a entraîné une augmentation de la proportion de *Staphylococcus*, et une diminution de *Porphyromonas* et de *Corynebacterium*.

Au niveau des phylums, les croquettes ont favorisé les populations d'*Actinobacteria*, *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*, tandis qu'elles ont réduit celles de *Planctomycetes*, *Firmicutes* et *Chloroflexi* par rapport à l'alimentation humide.

Le passage d'une alimentation humide à un régime à base de croquettes a entraîné une diminution de la diversité microbienne cutanée. (Leverett et al., 2022)

c. Présentations cliniques, mécanisme, similarités et différences avec l'homme

(1) La dermatite atopique

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire, chronique, fréquente, qui apparaît classiquement entre 3 mois et 3 ans. Elle se développe de manière progressive, sous forme de poussées. L'expression clinique devient souvent complète entre 12 et 24 mois. De nombreuses races sont prédisposées, comme le Bouledogue français, le Staffordshire terrier, le Labrador Retriever, le Golden Retriever, le Shiba Inu et le West Highland White Terrier. (Sousa & Marsella, 2001)

La dermatite atopique canine se manifeste, cliniquement, par un eczéma prurigineux, souvent associé à un érythème, des dépilations, des excoriations, des croûtes et des érosions, qui évoluent progressivement vers une lichénification de la peau. Les lésions présentent une distribution anatomique caractéristique, touchant préférentiellement certaines zones : le museau et les lèvres (chéilite), les paupières (blépharite), les pavillons auriculaires et les entrées des conduits auditifs externes (otite externe), les plis axillaires et les plis inguinaux, les plis des coudes, la face médiale des membres antérieurs et des membres postérieurs, la carène sternale, ainsi que la face dorsale des mains et des pieds, où une pododermatite est fréquemment observée. (Rodrigues Hoffmann, 2017)

La dermatite atopique canine implique une interaction entre facteurs génétiques, environnementaux, immunitaires et cutanés, comme chez l'homme. La peau joue un rôle central, non seulement en tant que cible de l'inflammation, mais aussi comme voie d'entrée principale des allergènes.

Un dysfonctionnement de la barrière cutanée est un élément clé de la pathogénie. Il peut être d'origine génétique ou favorisé par des facteurs environnementaux, notamment des polluants. Ce dysfonctionnement se manifeste par une désorganisation des lamelles lipidiques, observable même sur des zones de peau non lésionnelle. Une diminution des acides gras libres et des céramides contribue à l'instabilité de la barrière cutanée. (Piekutowska et al., 2008; Shimada et al., 2009)

Les kératinocytes produisent des cytokines et des chimiokines (telles que TSLP, IL-33, TARC), qui induisent l'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T. Chez les chiens atteints de dermatite atopique, les kératinocytes montrent une organisation anormale et une expression irrégulière des protéines des jonctions

serrées (notamment la claudine-1 et la Zonula occludens 1), pouvant contribuer à la perméabilité accrue de la peau (H.-J. Kim et al., 2016).

Contrairement à l'homme, aucune mutation de la filaggrine n'a été formellement associée à la dermatite atopique canine, bien que certaines études rapportent une surexpression de la filaggrine et de ses enzymes de dégradation, probablement en réponse à une altération de la barrière. En revanche, à la différence de l'homme, le niveau d'expression de la filaggrine n'est pas relié à la sévérité clinique de la maladie chez le chien. (Fantoni et al., 2017; Marsella, 2013; Santoro et al., 2013; Wood et al., 2010)

Sur le plan immunitaire, la dermatite atopique canine est marquée par une réponse immunitaire exacerbée, impliquant principalement les réponses Th2, Th17 et Treg. Les populations des cellules T CD4⁺ et T CD25⁺ sont significativement augmentées et leur concentration sanguine est corrélée à la sévérité de la maladie. Les cytokines de type 2, comme l'IL-4, sont surexprimées dans la peau des chiens à dermatite atopique. Les lésions chroniques présentent un mélange de cellules Th1, Th2 et Treg. On note, également, une activation de la voie Th22 et une expression génétique accrue de l'IL-31, produite par les lymphocytes T, qui joue un rôle dans l'induction du prurit. Les kératinocytes expriment le récepteur de l'IL-31. Or cette cytokine peut fortement inhiber les marqueurs de différenciation, tels que la filaggrine, et la formation de la couche cornée. (Chaudhary et al., 2019; Marsella et al., 2018; Rostaher et al., 2018)

L'IL-17, cytokine pro-inflammatoire favorisant l'activation des neutrophiles et la production d'autres cytokines par les kératinocytes, est également augmentée chez les chiens atteints de DA, renforçant le lien entre inflammation et altération de la barrière. Les kératinocytes synthétisent l'IL-33 et la TSLP, accentuant l'activation des voies Th2 et la fonction des jonctions serrées.

Parmi les biomarqueurs récemment explorés, l'IL-34 a été identifiée comme une cytokine, produite principalement par les kératinocytes, jouant un rôle dans la régulation des cellules de Langerhans et, par voie de conséquence, de l'inflammation et du prurit. Chez l'homme et la souris, son expression est limitée à la peau lésionnelle, tandis que chez le chien, une élévation sérique d'IL-34 a été corrélée à la gravité de la maladie. Le facteur inhibiteur de la migration des macrophages (MIF), une autre cytokine pro-inflammatoire, voit sa concentration sérique également augmentée chez

les chiens à DA.(Gow et al., 2020)Des modifications transcriptomiques ont été observées, avec une augmentation de l'expression de la phosphodiesterase 4D et une diminution de certains microARN (PIAS1, RORA, SH2B1) dans les cellules mononucléées du sang.(Koury et al., 2019; Marsella, 2021)

La modification du pH cutané favorise une dysbiose cutanée. Une diminution de la diversité microbienne et une augmentation de la population des staphylocoques sont associées à des poussées cliniques de la maladie. Des composants de la paroi de *Staphylococcus* peuvent, à eux seuls, activer des voies inflammatoires, via les TLR2 des kératinocytes, stimulant la production de TSLP et favorisant une réponse de type 2. (Rodrigues Hoffmann, 2017; Thomsen et al., 2023) L'abondance de *Firmicutes* sur les zones interdigitées des mains et sur la zone périlabiale est plus élevée chez les chiens atteints de DA et elle diminue pendant un traitement à l'oclitinib. (Thomsen et al., 2023). La diversité du mycobiote est également plus faible. Cette différence contraste avec ce qui est décrit dans la dermatite atopique humaine, qui présente une diversité fongique accrue.(Meason-Smith et al., 2015)

La dermatite atopique du chien partage de nombreux mécanismes physiopathologiques avec celle de l'homme : altération de la barrière, rôle des cytokines épithéliales, dérèglement de l'immunité adaptative, influence du microbiote. Néanmoins, il existe quelques différences telle que l'absence de mutation de la filaggrine et l'absence de marche atopique chez le chien ainsi que la corrélation plus faible entre la PIE (perte insensible en eau ou *TEWL*, *transepidermal water loss*, en anglais) et la sévérité clinique. (Shimada et al., 2009)

En conclusion, la dermatite atopique canine est une maladie complexe, multifactorielle, chronique et auto-entretenu, dominée par une interaction étroite entre microbiote, barrière cutanée et immunité.

	Similitudes avec l'homme	Différences
<i>Prédisposition génétique</i>	Existence d'un terrain génétique favorable	La mutation de la filaggrine : joue un rôle central chez certaines populations mais pas chez le chien
<i>Altération de la barrière cutanée</i>	Altération de la fonction barrière, réduction des lipides épidermiques, augmentation de la perméabilité	Sa nature primaire ou secondaire est encore discutée chez le chien

<i>Immunité innée</i>	Déficit des défenses antimicrobiennes favorisant les infections secondaires	
<i>Réponse immunitaire adaptative</i>	Réponse dominée par Th2 IL-31, cytokine clé du prurit	
<i>Facteurs environnementaux</i>	Acariens, pollens, moisissures, toxiques, irritants, polluants	
<i>Chronologie et symptômes</i>	Maladie chronique avec débuts précoce, avec exacerbations saisonnières Prurit, érythème, sécheresse, vésicules, suintement, lichénification, squames, dysbiose et infections secondaires	Peu d'otite chez l'homme Atopie souvent cutanée seule chez le chien, sans asthme ou rhinite associés
<i>Dysbiose</i>	Diminution de la diversité bactérienne Augmentation du genre <i>Staphylococcus</i> spp.	Diversité du mycobiote plus importante chez l'homme contrairement au chien

TABLEAU V : COMPARAISON DE LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ L'HOMME ET LE CHIEN

(2) Les pemphigus

Les pemphigus forment un ensemble de dermatoses auto-immunes, caractérisées par la formation de vésicules, de bulles et d'érosions, affectant la peau et les muqueuses. La pathogénie repose sur la production d'auto-anticorps, de type IgG, dirigés contre des protéines transmembranaires des desmosomes, responsables de l'adhésion entre les kératinocytes. Cette perte de cohésion cellulaire aboutit à la formation des lésions caractéristiques.

Lorsque les auto-anticorps ciblent les desmosomes des couches profondes de l'épiderme, on parle de pemphigus vulgaire. Ce sous-type est le plus fréquent chez l'humain, mais est exceptionnel chez le chien, chez qui le pemphigus foliacé constitue la forme clinique prédominante. (Tham et al., 2020)

Chez le chien, le pemphigus foliacé est principalement associé à des auto-anticorps IgG dirigés contre la desmocolline-1, alors que la cible est la desmoglérine-1 (DSG1) dans la forme équivalente humaine.

Les lésions du pemphigus foliacé sont localisées, initialement, à la région faciale (chanfrein, truffe, paupières) et aux coussinets. Ce sont, principalement, des pustules et des croûtes cutanées, sans atteinte des muqueuses contrairement au pemphigus vulgaire.(Jordan & Bizikova, 2025)

Le diagnostic repose sur l'anamnèse et la clinique mais aussi sur des examens cytologiques, histopathologiques et, dans certains cas, immunologiques. La cytologie du contenu des pustules permet d'identifier des kératinocytes acantholysés, cellules rondes, basophiles, avec un noyau central, caractéristiques d'une perte d'adhésion interkératinocytaire. Cette observation oriente fortement vers un pemphigus. L'examen histopathologique de biopsies cutanées met en évidence des pustules intraépidermiques, superficielles, situées immédiatement sous la couche cornée. Le pemphigus foliacé se distingue notamment par une présence abondante de kératinocytes acantholysés, parfois groupés en amas compacts, au sein des pustules. Un infiltrat dermique principalement composé de polynucléaires neutrophiles, parfois associés à des éosinophiles est présent. En complément, une immunofluorescence directe peut être réalisée dans des contextes spécialisés, révélant des dépôts intercellulaires d'IgG au sein de l'épiderme, selon un motif réticulé ou en nid d'abeille, renforçant la spécificité du diagnostic. Toutefois, cette dernière méthode reste peu utilisée en pratique vétérinaire courante en raison de sa disponibilité limitée.(Kuhl et al., 1994; Suter et al., 1984)

Sur le plan immunologique, il a été mis en évidence une expression accrue de la chimiokine CXCL10, associée à un recrutement de lymphocytes et une expression accrue du récepteur à l'IL-21, suggérant l'implication de la voie Th17, également décrite dans le pemphigus humain.

L'analyse des gènes exprimés dans les tissus lésionnels a également montré une diminution significative de plusieurs gènes impliqués dans l'homéostasie cutanée : *WIF1*, *EDA*, *RXRG* et *TGFB2*. L'involucrine qui est un marqueur de différenciation kératinocytaire, était également surexprimée. À l'inverse, l'expression du PECAM1, marqueur des cellules endothéliales, était significativement réduite.

Au niveau cellulaire, une augmentation des cellules immunitaires CD45+ a été mise en évidence dans les lésions, reflétant un infiltrat inflammatoire marqué avec une augmentation significative des lymphocytes T, en particulier les LT cytotoxiques. De plus, l'expression du facteur de transcription FOXP3, régulateur majeur des

lymphocytes T régulateurs, était également augmentée, ce qui pourrait refléter un mécanisme de régulation secondaire ou une tentative de contrôle de l'inflammation.

Un infiltrat composé de mastocytes, de lymphocytes T et de neutrophiles était également présent, avec une augmentation modérée, mais significative, dans les zones lésionnelles. Le rôle des mastocytes dans le pemphigus canin reste encore mal défini, mais des données chez l'homme suggèrent qu'ils participent à l'acantholyse via la libération d'enzymes telles que les estérases. Les neutrophiles jouent un rôle dans la médiation de l'acantholyse en libérant des enzymes protéolytiques qui décomposent les complexes d'adhésion intercellulaire.

Ainsi, le pemphigus foliacé canin partage plusieurs caractéristiques pathogéniques avec les formes humaines, notamment une dérégulation immunitaire locale, une activation de voies Th17 et une désorganisation de l'architecture épidermique. (Raef et al., 2021)

	Similitudes avec l'homme	Différences
<i>Mécanisme</i>	Auto-anticorps IgG dirigés contre les protéines des desmosomes Acantholyse Infiltrats neutrophiliques et lymphocytaire	Pemphigus foliacé canin : desmocolline-1 dans le PF et Dsg-3 dans le PV Homme : desmoglérine-1 / demoglérine-3
<i>Réponse immunitaire adaptative</i>	Th17 et Th21	
<i>Forme la plus fréquente</i>	Pemphigus vulgaire et foliacé présents dans les deux espèces	Pemphigus vulgaire plus fréquent chez l'homme contrairement au chien (PF)
<i>Localisation des lésions</i>	Face, dos, thorax, abdomen, zones de frictions Pas d'atteinte des muqueuses dans le pemphigus vulgaire	Coussinets chez le chien, cuir chevelu chez l'homme
<i>Dysbiose</i>	Aucune dysbiose mise en évidence chez le chien ou l'homme	

TABEAU VI : COMPARAISON DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DES PEMPHIGUS CHEZ L'HOMME ET LE CHIEN

(3) *Le lupus érythémateux cutané*

Chez le chien, plusieurs formes de lupus érythémateux cutané (LEC) ont été décrites, chacune se distinguant par des caractéristiques cliniques, histopathologiques et parfois raciales spécifiques. Ces formes incluent le lupus érythémateux cutanéomuqueux, le lupus érythémateux cutané exfoliatif, le lupus érythémateux discoïde, le lupus érythémateux vésiculeux, ainsi que le lupus érythémateux systémique, ce dernier étant rare chez le chien.

Le **lupus érythémateux systémique** est une maladie auto-immune multisystémique qui touche, à la fois, la peau et divers organes internes (reins, foie, rate, etc.). Les races Caniche et le Berger allemand sont prédisposées. Les signes cliniques peuvent inclure une polyarthrite, une glomérulonéphrite, ainsi qu'une dermatite érythémateuse et photosensible touchant les zones cutanéomuqueuses comme la truffe, les muqueuses génitales ou le scrotum, accompagnée de dépilations, d'érythème et d'ulcères. Des anomalies hématologiques sont également fréquentes.

Le **lupus érythémateux cutanéomuqueux** est l'une des formes les plus fréquemment rencontrées. Il affecte préférentiellement les races dolichocéphales et est plus représenté chez les femelles. Les lésions se localisent majoritairement au niveau de la truffe, du chanfrein, du philtrum, des lèvres, de la cavité buccale et des paupières mais aussi autour de l'anus, sur les organes génitaux ou la région périgénitale. Les lésions se traduisent par une dépigmentation, une érosion, des ulcérations (perte des dermatoglyphes sur la truffe) souvent accompagnées d'un érythème marqué. Bien que la photosensibilité exacerbe les signes, elle n'est pas considérée comme la cause principale. Contrairement à l'homme, cette forme n'évolue jamais vers un LES chez le chien. (Olivry et al., 2015, 2018)

Le **lupus érythémateux cutané exfoliatif** est décrit spécifiquement chez le Braque allemand. Les lésions cutanées affectent généralement le museau, les pavillons auriculaires et le dos, puis progressent vers les membres, le sternum et l'abdomen jusqu'à être généralisées. Ce sont une alopecie et une forte desquamation à aspect squamo-croûteux.

Le **lupus érythémateux discoïde** représente la forme la plus courante. Il est divisé en une variante localisée où les lésions cutanées sont localisées sur la face et le cou. La forme généralisée présente des lésions cutanées sur l'ensemble du corps. On note

un érythème, une dépigmentation et une desquamation au niveau de la truffe qui évoluent vers des érosions et des ulcérations avec atrophie et perte de l'architecture du planum nasal. Dans certains cas, des lésions cutanées supplémentaires sur le museau, les lèvres, la peau périorbitaire et les pavillons de l'oreille peuvent être présentes.

Enfin, le **lupus érythémateux vésiculeux** est principalement observé chez le Colley et le Shetland. Les lésions de la peau glabre de l'abdomen, des aisselles, de l'aîne et de la face interne des cuisses se manifestent sous la forme d'érythème et de vésicules qui laissent des érosions et des ulcères. Elles présentent un motif annulaire, polycyclique ou serpiginieux à bords nets. On note fréquemment une colonisation bactérienne secondaire des lésions érosives et ulcères. (Jackson & Olivry, 2001)

Au niveau génétique, des similitudes ont été mises en évidence entre les gènes impliqués dans la pathogénie du lupus érythémateux discoïde chez le chien et l'humain

Chez le chien, les lésions du lupus montrent une surexpression significative de 18 gènes inflammatoires, également retrouvés chez l'humain avec, notamment, les gènes *CXCL10* et *IFNG*, les plus fortement surexprimés. Ces gènes sont liés à l'interféron de type 1, aux lymphocytes B et aux lymphocytes T. Enfin, une forte surexpression de protéines de la famille S100 a été observée dans les lésions cutanées, chez le chien et chez l'homme, qui témoigne de l'état inflammatoire cutané. (Amudzi et al., 2022; Garelli et al., 2021)

Le diagnostic du lupus érythémateux cutané repose sur une combinaison d'éléments cliniques, d'anamnèse et d'un examen histopathologique ciblé, généralement à partir d'une biopsie en limite des lésions.

Aucune étude n'a été entreprise chez le chien pour explorer l'existence d'une dysbiose cutanée en tant que facteur contribuant à la pathogénie du lupus érythémateux cutané ou comme conséquence secondaire de la maladie. Cette absence de données contraste avec certaines observations en médecine humaine, où des altérations du microbiome cutané ont été mises en évidence.

(4) *La dermatomyosite*

La dermatomyosite du chien, comme celle de l'homme, se manifeste par une atteinte simultanée de la peau et des muscles. Elle présente un caractère héréditaire, avec une forte prédisposition raciale chez le Colley, le Berger des Shetland et le Beauceron. Des cas sporadiques peuvent toutefois survenir dans d'autres races non prédisposées.

Cette dermatose apparaît, généralement, chez le chiot, entre 4 et 6 mois, avec une évolution maximale, en l'absence de traitement, entre 12 et 16 mois. Cette période constitue un moment clé du pronostic : la présence d'une myosite à cet âge est associée à un pronostic défavorable, tandis que son absence permet d'envisager une gestion clinique à long terme. En pratique, si aucune atteinte musculaire n'est observée à l'âge d'un an, il est peu probable qu'elle se développe ultérieurement.

Les premiers signes cliniques de dermatomyosite sont de petites zones focales de croûtes et de squames qui se développent, le plus souvent, sur la face et les membres. Avec le temps, les ulcérations et les croûtes s'étendent et une alopecie multifocale se développe. On note ensuite des cicatrices cutanées, associées à un érythème et à une pigmentation marbrée. Les lésions apparaissent principalement autour des yeux et des lèvres, sur la face interne des pavillons auriculaires, le chanfrein, l'extrémité de la queue, les extrémités distales et les proéminences osseuses (Hargis et al., 1985)

L'atrophie symétrique des muscles temporaux constitue fréquemment la première manifestation musculaire observée. Chez le Beauceron, elle peut s'accompagner d'une atteinte des griffes, se traduisant par une onychomadèse, suivie d'une repousse dystrophique, ainsi que de lésions buccales, notamment des ulcérations du palais. Sur le plan musculaire, les premiers muscles atteints sont généralement les muscles masticateurs, puis les muscles œsophagiens, suivis des muscles striés squelettiques des premiers rayons des membres. Les lésions musculaires tendent à coïncider avec les lésions cutanées, avec une sévérité plus marquée au niveau de la tête et des extrémités distales. L'atteinte précoce de l'œsophage peut conduire au développement d'un mégaoesophage, parfois compliqué par une pneumonie par aspiration. (Bresciani et al., 2014)

Sur le plan génétique, le chromosome 35 est impliqué dans la transmission de la dermatomyosite chez le Colley et le Berger des Shetland, bien que le locus précis

associé à la maladie n'ait pas encore été déterminé.(Clark et al., 2005) Par ailleurs, plusieurs gènes liés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), notamment DLA-DRB1 et DLA-DQA1, ont montré une association significative en particulier en cas d'homozygotie. Deux loci de prédisposition ont été identifiés, l'un sur le chromosome 10, l'autre sur le chromosome 31.

L'analyse témoigne également d'un effet dose des gènes à risque : les chiens homozygotes pour ces deux variants du gène sur le chromosome 31 présentent une apparition plus précoce de la maladie (âge médian de 5 mois) que ceux porteurs d'un seul allèle à risque (18,5 mois). (Evans et al., 2017)

La suspicion clinique est confirmée par l'examen histopathologique. Les biopsies cutanées de lésions précoces révèlent une dégénérescence hydropique des kératinocytes (attaque des kératinocytes basaux par des LT cytotoxiques) entraînant la formation de bulles qui donnent rapidement des érosions et des ulcères (les bulles ne sont quasiment jamais observées). (Backel et al., 2019)

(5) *Les vascularites cutanées*

Les vascularites cutanées correspondent, comme chez l'homme, à une inflammation des parois vasculaires cutanées, aboutissant à leur destruction, et à une ischémie tissulaire. Le mécanisme immunologique, le plus fréquemment impliqué, est une hypersensibilité de type III, liée au dépôt de complexes immuns dans les parois vasculaires (Innerå, 2013). Les lésions siègent, préférentiellement, sur des zones peu vascularisées ou exposées, telles que les pavillons auriculaires, la truffe, les lèvres, la queue, les coussinets et les coudes. Cliniquement, elles se manifestent par un purpura, un œdème parfois dépressible (signe du godet), des ulcérations cutanées et peuvent s'accompagner de signes généraux (fièvre, asthénie, anorexie). Les causes sont multiples : médicaments, infections, néoplasies ou maladies auto-immunes ; néanmoins, plus de la moitié des cas sont idiopathiques. Le diagnostic repose sur la biopsie cutanée, qui confirme l'inflammation vasculaire et permet une classification selon la nature de l'infiltrat inflammatoire : neutrophilique leucocytoclasique, lymphocytaire, éosinophilique ou granulomateux.(Innerå, 2013)

Chez le chien, aucun lien entre les poussées de la maladie et une dysbiose cutanée n'a été mis en évidence, contrairement à l'homme. Les seules données dont on

dispose sont une pyodermite bactérienne, datant de 1978, associée à une vascularite canine. Une réaction d'hypersensibilité aux antigènes bactériens a été proposée comme l'événement déclencheur le plus probable. (Scott et al., 1978)

d. Traitements actuels

Maladies	1ère intention	Alternative ou cas réfractaires	Sources
<i>Dermatite atopique</i>	Shampoings antiseptiques et réhydratants cutanés, corticoïdes/inhibiteurs de la calcineurine en topique pour les lésions limitées	Cyclosporine, corticoïdes systémiques, oclacitinib, lokivetmab (anticorps monoclonal)	(Nuttall et al., 2019)
<i>Pemphigus</i>	Tonte, shampoing antiseptiques et réhydratants cutanés, corticoïdes topiques	Corticoïdes systémiques, azathioprine, chlorambucil, mycophénolate mofétil	(Jordan & Bizikova, 2025)
<i>Lupus cutané</i>	Supplémentation en acides gras, rétinoïde, shampoings antiseptiques et réhydratants cutanés, corticoïdes/inhibiteurs de la calcineurine en topique pour les lésions limitées	Corticoïdes systémiques, azathioprine, chlorambucil, mycophénolate mofétil, Lupus discoïde : tétracycline + niacinamide, hydroxychloroquine	(Olivry et al., 2018)
<i>Dermatomyosite</i>	Complémentation en oméga-3, shampoings, protection solaire et mécanique, pentoxifylline, vitamine E, inhibiteur de la calcineurine topique en complément d'un traitement systémique	Corticoïdes systémiques, oclacitinib	(Rees & Boothe, 2003; Sheila M. F. Torres, 2025)
<i>Vascularites cutanées</i>	Éliminer le facteur déclencheur, corticoïdes systémiques, pentoxifylline	Dapsone, colchicine, azathioprine, cyclosporine	(<i>Cutaneous Vasculitis in Dogs (Proceedings)</i> , 2010)

TABEAU VII : TRAITEMENTS DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHEZ LE CHIEN

La prise en charge des surinfections cutanées superficielles repose principalement sur l'utilisation de shampoings à base d'antiseptiques, qui peuvent toutefois s'avérer insuffisants et nécessiter le recours à une antibiothérapie.

V. Perspectives thérapeutiques chez le chien

1. Transposition des traitements humains au chien

a. Adaptabilité des traitements microbiotiques

Nous avons pu voir, à travers cette comparaison entre l'homme et le chien, que la majorité des dermatoses inflammatoires reprenait des mécanismes semblables chez les deux espèces. Des résultats probants ont pu être obtenus chez l'homme notamment dans le cadre de l'utilisation de *R. mucosa* ou *S. epidermidis*. La transposition de ces résultats à la médecine vétérinaire, et notamment au chien, reste encore hypothétique. Néanmoins, plusieurs parallèles peuvent être envisagés.

(1) Souches de *S. epidermidis*

L'application de *Staphylococcus epidermidis* a montré, chez l'homme, un ensemble d'effets bénéfiques sur la peau, en lien avec le maintien de la barrière cutanée, la régulation immunitaire et la protection contre les pathogènes. Ces propriétés ouvrent des perspectives intéressantes dans le traitement des dermatoses inflammatoires du chien telles que le lupus, la dermatite atopique, les vascularites cutanées, le pemphigus ou encore la dermatomyosite.

Chez le chien, *S. epidermidis* est une bactérie commensale cutanée bien qu'elle ne représente qu'environ 1 % des *Staphylococcus spp.* cutanées. (Rossi et al., 2018)

En premier lieu, *S. epidermidis* contribue au renforcement de la barrière cutanée. Son application autologue entraîne une augmentation de l'hydratation ainsi que des lipides cutanés couplée à une réduction de la perte en eau. Par ailleurs, la stimulation de la production de glycérine, d'acides lactique et propionique permet de maintenir un pH cutané bas, nécessaire à la stabilité du microbiote et à l'intégrité barrière cutanée (Nodake et al., 2015). La sécrétion d'une sphingomyélinase favorisant la synthèse de céramides renforce encore cet effet protecteur (Zheng et al., 2022). Ces mécanismes sont intéressants dans la dermatite atopique canine, où l'altération de la barrière cutanée est un élément physiopathologique majeur, mais pourraient aussi contribuer à limiter l'extension des lésions inflammatoires dans des maladies auto-immunes telles que le lupus ou le pemphigus.

Ensuite, *S. epidermidis* exerce une activité antimicrobienne directe. Il est capable de produire des peptides antimicrobiens endogènes (épidermine, Pep5, épilancine K7), aux mécanismes proches de ceux des défensines et cathélicidines (Gallo & Nakatsuji, 2011), ainsi que d'inhiber l'adhésion de *Staphylococcus aureus* et d'autres souches pathogènes formatrices de biofilms en bloquant leur formation (Iwase et al., 2010). De plus, il détruit les biofilms établis via la sécrétion de bactériocines, de métalloprotéinases, de modulines phénol-solubles et d'endopeptidases. Cet effet protecteur contre les surinfections bactériennes cutanées montre un intérêt majeur dans les dermatoses inflammatoires canines, souvent compliquées par des dysbioses cutanées avec la prolifération de *S. pseudintermedius*.

La majorité des infections cutanées en médecine vétérinaire étant actuellement traitées à l'aide d'antibiotiques ou de shampoings à base de chlorhexidine, l'utilisation de *S. epidermidis* comme traitement local dans la prévention et le contrôle des infections secondaires revêt un intérêt, non seulement, pour limiter l'antibiorésistance, mais également, pour éviter le développement des résistances aux antiseptiques. (Kampf, 2016) Cet effet protecteur contre les infections cutanées est pertinent dans le cadre des dermatoses inflammatoires chroniques du chien du fait de la fréquence des infections secondaires.

Par ailleurs, *S. epidermidis* joue un rôle essentiel dans la régulation immunitaire. Il stimule la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes, sébocytes et cellules immunitaires de l'hôte, et favorise la cicatrisation par l'induction de cytokines et de facteurs de croissance (Cogen et al., 2010). Certaines souches peuvent moduler l'activité des cellules dendritiques cutanées, induisant une tolérance locale et limitant les réponses inflammatoires excessives (Naik et al., 2012). De plus, l'acide lipotéichoïque inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires et réduit l'inflammation liée aux lésions cutanées. Ces propriétés immunomodulatrices apparaissent particulièrement pertinentes dans les maladies auto-immunes du chien telles que le lupus, le pemphigus ou la dermatomyosite, où la réponse immunitaire inappropriée conduit à une destruction tissulaire.

Enfin, certaines souches induisent la différenciation de lymphocytes T spécifiques (Tc17), capables de produire des médiateurs impliqués dans l'angiogenèse, le remodelage tissulaire et la réparation cutanée (Linehan et al., 2018). D'autres souches produisent l'enzyme SadA, qui métabolise des acides aminés en amines aux effets

neuromodulateurs, favorisant la migration cellulaire (Luqman et al., 2020). Ces mécanismes aident à la cicatrisation et au remodelage, essentiels dans les affections inflammatoires chroniques, comme les vascularites cutanées ou la dermatomyosite, où les lésions sont souvent associées à une mauvaise régénération tissulaire.

Chez le chien, aucune recherche sur l'utilisation de cette bactérie cutanée, comme approche thérapeutique, n'a encore été entreprise. Les effets multiples de *S. epidermidis* chez l'homme pourraient trouver des applications intéressantes chez le chien dans le traitement des dermatoses inflammatoires chroniques.

(2) Souches de *Roseomonas mucosa*

Roseomonas mucosa est naturellement présente dans le microbiote cutané du chien. (Rodrigues Hoffmann et al., 2014) L'utilisation de *Roseomonas mucosa* comme traitement topique représente une piste thérapeutique particulièrement intéressante pour les dermatoses inflammatoires chroniques, en raison de ses effets à la fois sur la barrière cutanée, la modulation immunitaire et l'équilibre du microbiote. Dans la dermatite atopique, où la dysbiose cutanée et l'altération lipidique aggravent l'inflammation, *R. mucosa* apporterait un bénéfice en renforçant la production de sphingolipides et de céramides (Myles et al., 2020), limitant ainsi la colonisation bactérienne tout en restaurant la fonction de barrière cutanée. Dans le lupus cutané ou la dermatomyosite, où le TNF α et l'IL-13 participent à la cascade inflammatoire et au remodelage tissulaire, la capacité de cette bactérie à moduler cette signalisation et à diminuer l'expression de cytokines pro-inflammatoires pourrait réduire les lésions et favoriser la réparation épithéliale. Dans les pemphigus, où la rupture de l'adhésion interkératinocytaire entraîne une fragilisation de l'épiderme, l'apport lipidique de *R. mucosa* et son rôle dans la régénération tissulaire pourraient contribuer à restaurer la cohésion cellulaire et atténuer la sévérité des lésions. Enfin, dans la dermatomyosite, où les atteintes cutanées s'associent à une inflammation chronique médiée par des cytokines, l'action immunomodulatrice de *R. mucosa* sur le TNF α et son rôle dans l'amélioration de l'intégrité cutanée présentent un intérêt dans la gestion de la maladie. Globalement, par sa capacité à renforcer la barrière cutanée, limiter les dysbioses, réduire l'expression de cytokines inflammatoires et stimuler la réparation tissulaire, *Roseomonas mucosa* apparaît comme une bactérie commensale intéressante pour le traitement local de dermatoses inflammatoires chroniques

b. Innovations et recherches en cours sur les traitements probiotiques topiques

Une étude préliminaire, ouverte et non contrôlée, a évalué l'efficacité clinique d'un spray topique, contenant des *Lactobacillus rhamnosus* et des *Lactobacillus reuteri*, thermiquement inactivés, appliqué quotidiennement sur la peau de dix chiens atteints de dermatite atopique pendant 28 jours. (Santoro et al., 2021)

L'ensemencement cutané a été réalisé par pulvérisation directe du produit sur les zones glabres et les plus sujettes à l'expression de la dermatite atopique (aisselle, sternum, région inguinale et cuisses médiales). Les résultats cliniques sont apparus rapidement avec une amélioration de la clinique observée dès le 14^e jour. Une diminution marquée du prurit a également été notée par les propriétaires. Aucune modification de l'hydratation ou du pH cutanés n'a été notée au cours de l'étude ni aucun changement significatif du microbiote cutané. Les propriétaires ont jugé la réponse clinique bonne à excellente et l'utilisation du spray facile. Une amélioration globale des signes cliniques a été également constatée dans les zones non traitées directement par le produit (extrémités des membres). Ces résultats suggèrent que l'application topique de lactobacilles inactivés pourrait représenter une stratégie complémentaire intéressante pour atténuer les signes cliniques de la dermatite atopique canine.

Il s'agit également d'une étude utilisant une approche locale cutané par pulvérisation de bactéries inactivées, ouvrant ainsi la voie à l'utilisation potentielle de souches vivantes d'intérêt dans le traitement des dermatoses inflammatoires. Cette stratégie présente plusieurs avantages pratiques : elle est simple d'application pour les propriétaires, bien tolérée par les chiens, et l'existence du pelage ne constitue pas un obstacle majeur au traitement. En effet, une amélioration clinique a été observée non seulement sur les zones traitées, mais aussi sur des régions non traitées comme les extrémités des membres. On note une persistance des effets pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Une seconde étude, publiée en 2023, de Kim et al., a testé l'efficacité d'un spray de Synbio-Glucan, contenant un β -glucane dérivé d'avoine combiné à un mélange de probiotiques (*Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum*, et *Pediococcus pentosaceus*), appliqué localement sur les lésions de la dermatite atopique canine (Kim et al., 2023). Cette préparation a été mélangée avec de l'eau distillée, de la glycérine, un solubilisant et de l'alcool à 40 % pour être ensuite conservée dans des

bouteilles opaques, à 5 °C. Le spray a été testé en application tri-quotidienne, sur 6 chiens atteints de DA, ne présentant jusqu'alors aucun traitement pour la maladie. En 30 jours de traitement, on notait une diminution significative du prurit et une amélioration des lésions. Aucun effet secondaire lié à l'utilisation du spray n'a été observé chez les chiens.



FIGURE 2 : COMPARAISON DES LESIONS AVANT (A) ET APRES 30 JOURS D'APPLICATION DU SPRAY (B) D'APRES L'ETUDE DE (KIM ET AL., 2023)

Le spray utilisé dans cette étude allie deux composants majeurs permettant l'amélioration des lésions : les probiotiques et le β -glucane. Il a été démontré que le β -glucane, provenant de bactéries et de champignons, induit la prolifération des cellules T régulatrices dans les modèles murins.

Parmi les probiotiques, *Lactobacillus plantarum* est particulièrement étudié pour ses propriétés immunomodulatrices, antimicrobiennes, anti-inflammatoires et antioxydantes ; *Bifidobacterium longum* a démontré un effet bénéfique sur les lésions cutanées des chiens à DA (bien que son effet sur le prurit reste limité), tandis que *Pediococcus pentosaceus* a montré une réduction des réponses inflammatoires dans un modèle de dermatite de contact.

Ces résultats soutiennent l'intérêt de cette solution comme traitement topique bien tolérée pour la gestion de la dermatite atopique canine, combinant, à la fois, un effet immunomodulateur, une action hydratante et un renforcement de la barrière cutanée. De plus, cette approche présente un intérêt particulier dans la pratique : elle facilite la mise en place d'un traitement topique par les propriétaires, tout en ouvrant la possibilité de développer un traitement « deux en un » associant deux molécules actives aux mécanismes complémentaires.

c. Limites des traitements

Les traitements utilisant des bactéries comme principe actif restent encore limités en médecine vétérinaire. Toutefois, les études mettent en évidence plusieurs avantages : une administration simple, notamment sous forme de spray, une excellente tolérance clinique, une amélioration rapide et durable du prurit et des lésions dans le cadre de la dermatite atopique, ainsi qu'une diminution du recours à des traitements conventionnels, plus à risque d'effets indésirables, tels que les corticoïdes ou les antibiotiques. Néanmoins, certaines limites persistent, notamment la fréquence d'application, quotidienne (jusqu'à trois fois par jour dans certaines études), et les contraintes de conservation des solutions (réfrigération ou congélation), peu pratiques pour les propriétaires (Myles et al., 2018).

En parallèle, les préparations magistrales à partir d'un échantillon microbiotique de la flore cutanée totale n'ont pas encore été suffisamment étudiées en médecine humaine et ne représentent, pour l'instant, qu'une piste secondaire de recherche en médecine canine. Les difficultés majeures résident dans la stabilisation des échantillons et dans le faible taux de persistance des bactéries greffées, lors des tentatives de transplantation cutanée (Perin et al., 2019). De plus, le microbiote cutané du chien présentant de fortes différences entre les individus, cette technique ne semble pas avoir autant d'intérêt chez le chien que chez l'homme.

Chez le chien, les approches de bactériothérapie cutanée restent donc à un stade préliminaire. Les obstacles, identifiés en médecine humaine, comme la complexité des préparations, l'instabilité des formulations, la nécessité de conditions de conservation strictes et la variabilité de la colonisation cutanée, s'avèrent d'autant plus marqués en médecine canine que la diversité interindividuelle et interraciale du microbiote cutané est particulièrement élevée.

d. Ingénierie bactérienne

L'ingénierie de bactéries cutanées commensales représente une voie innovante explorée en médecine humaine. Le développement par la société Azitra d'une souche de *S. epidermidis* modifiée (ATR-01), capable de produire de la filaggrine humaine et de pénétrer dans les cellules cutanées, pourrait représenter une innovation

intéressante en médecine (*Azittra*, 2025). Une telle approche pourrait être transposée chez le chien.

Lors de dermatite atopique, par exemple, les protéines de jonctions sont dysrégulées avec une sous-expression de la claudine-1 qui compromet l'étanchéité de la barrière cutanée et favorise la pénétration d'allergènes et de microbes. La ZO-1 est également affectée, contribuant à la désorganisation du réseau des jonctions serrées.

Des bactéries cutanées avec un génome recombinant pourraient être conçues pour sécréter des molécules régulatrices notamment des cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10, des peptides antimicrobiens ou des protéines de structure telles que la filaggrine. Ainsi, en réduisant l'inflammation chronique (via l'IL-10 par exemple), elles pourraient restaurer un micro-environnement propice à l'expression des protéines de jonctions serrées. Plus directement, il serait, en théorie, possible d'inclure des gènes de facteurs de croissance ou de régulateurs transcriptionnels capables d'induire la transcription et la traduction de claudine-1 et ZO-1 par les kératinocytes.

CONCLUSION

Les dermatoses inflammatoires humaines constituent des affections complexes et multifactorielles, résultant de l'interaction entre une prédisposition génétique, des altérations immunitaires locales, une altération de la barrière cutanée, une dysbiose microbienne et des facteurs environnementaux. La prise en charge de ces maladies s'est longtemps appuyée sur les corticoïdes, efficaces, mais limitée par les effets secondaires, parfois sévères, de ces molécules rendant nécessaire le développement de stratégies thérapeutiques alternatives permettant une épargne cortisonique.

Ces dernières années, la recherche humaine s'est fortement tournée vers l'étude du microbiote cutané et de son rôle central dans l'homéostasie cutanée. Certaines bactéries commensales, telles que *Staphylococcus epidermidis* ou *Roseomonas mucosa*, se sont révélées capables de moduler la réponse immunitaire locale, de renforcer la barrière cutanée et de limiter la prolifération de pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, souvent impliqué dans l'aggravation des dermatoses. Des essais cliniques en dermatologie humaine ont ainsi montré que l'application topique de ces bactéries pouvait améliorer, significativement, l'inflammation et réduire le recours aux traitements immunosuppresseurs.

Chez le chien, les dermatoses inflammatoires partagent, dans l'ensemble, les mêmes mécanismes pathogéniques. Les traitements conventionnels reposent, encore largement, sur l'usage de corticoïdes et d'immunomodulateurs, dont les limites sont comparables à celles observées en médecine humaine. Dans ce contexte, l'application de bactéries commensales d'intérêt représente une stratégie prometteuse, offrant une bonne tolérance, une administration simple et un effet bénéfique sur la restauration du microbiote cutané et de l'intégrité épithéliale.

Néanmoins, plusieurs limites doivent être soulignées : la fréquence d'application, souvent élevée, les contraintes de conservation des solutions et l'hétérogénéité des résultats selon les souches utilisées. Malgré ces freins, l'intégration de bactéries comme agents thérapeutiques topiques ouvre la voie à une nouvelle génération de traitements complémentaires pour les dermatoses inflammatoires canines. La poursuite d'études cliniques en médecine vétérinaire sera indispensable afin de confirmer l'efficacité de ces approches et de définir leur place exacte dans l'arsenal thérapeutique vétérinaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Alekseyenko, A. V., Perez-Perez, G. I., De Souza, A., Strober, B., Gao, Z., Bihan, M., Li, K., Methé, B. A., & Blaser, M. J. (2013). Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 1(1), 31. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-31>
- Allaker, R. P., Jensen, L., Lloyd, D. H., & Lamport, A. I. (1992). Colonization of neonatal puppies by staphylococci. *British Veterinary Journal*, 148(6), 523-528. [https://doi.org/10.1016/0007-1935\(92\)90007-N](https://doi.org/10.1016/0007-1935(92)90007-N)
- Amudzi, A. A., Piedra-Mora, C., Ma, D. J., Wong, N. B., David, C. N., Robinson, N. A., Almela, R. M., & Richmond, J. M. (2022). Using Gene Expression Analysis to Understand Complex Autoimmune Skin Disease Patients : A Series of Four Canine Cutaneous Lupus Erythematosus Cases. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 778934. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.778934>
- Azitra. (2025). Azitra. Consulté 25 juillet 2025, à l'adresse <https://azitrainc.com>
- Backel, K. A., Bradley, C. W., Cain, C. L., Morris, D. O., Goldschmidt, K. H., & Mauldin, E. A. (2019). Canine ischaemic dermatopathy : A retrospective study of 177 cases (2005-2016). *Veterinary Dermatology*, 30(5), 403-e122. <https://doi.org/10.1111/vde.12772>
- Bahtaoui, W., Baline, K., Hali, F., & Chiheb, S. (2019). Pemphigus médicamenteux déclenché par l'amlodipine. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 146(12, Supplement), A164. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.09.221>
- Baldwin, H. E., Bhatia, N. D., Friedman, A., Eng, R. M., & Seite, S. (2017). The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 16(1), 12-18.
- Baum, S., Atar, I., Coster, D., Dovrat, S., Solomon, M., Sprecher, E., Zeeli, T., & Barzilai, A. (2022). Relationship Between Pemphigus Vulgaris Severity and PCR-positive Herpes Simplex Virus. *Acta Dermato-Venereologica*, 102, adv00703. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.917>

- Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2014). Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 346(6212), 954-959. <https://doi.org/10.1126/science.1260144>
- Ben Yahia, W., Bouker, A., Belhadj Ali, E., Atig, A., Guiga, A., Bahri, F., & Ghannouchi, N. (2018). Corticothérapie et iatrogénie au cours du lupus érythémateux systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A244-A245. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.03.259>
- Benhadou, F., Mintofo, D., Schnebert, B., & Thio, H. B. (2018). Psoriasis and Microbiota : A Systematic Review. *Diseases*, 6(2), 47. <https://doi.org/10.3390/diseases6020047>
- Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic Mechanisms of Action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174. <https://doi.org/10.1159/000342079>
- Brauweiler, A. M., Goleva, E., & Leung, D. Y. M. (2019). Staphylococcus aureus Lipoteichoic Acid Damages the Skin Barrier through an IL-1 mediated Pathway. *The Journal of investigative dermatology*, 139(8), 1753-1761.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.006>
- Bresciani, F., Zagnoli, L., Fracassi, F., Bianchi, E., Cantile, C., Abramo, F., & Pietra, M. (2014). Dermatomyositis-like disease in a Rottweiler. *Veterinary Dermatology*, 25(3), 229-e62. <https://doi.org/10.1111/vde.12128>
- Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
- Chalmers, J. R., Haines, R. H., Bradshaw, L. E., Montgomery, A. A., Thomas, K. S., Brown, S. J., Ridd, M. J., Lawton, S., Simpson, E. L., Cork, M. J., Sach, T. H., Flohr, C., Mitchell, E. J., Swinden, R., Tarr, S., Davies-Jones, S., Jay, N., Kelleher, M. M., Perkin, M. R., ... Williams, H. C. (2020). Daily emollient during infancy for prevention of eczema : The BEEP randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10228), 962-972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32984-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32984-8)
- Chang, H.-C., & Tsai, T.-Y. (2022). Pesticide exposure is associated with pemphigus : A systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(9), e733-e735. <https://doi.org/10.1111/jdv.18258>

- Chaudhary, S. K., Singh, S. K., Kumari, P., Kanwal, S., Soman, S. P., Choudhury, S., & Garg, S. K. (2019). Alterations in circulating concentrations of IL-17, IL-31 and total IgE in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 30(5), 383-e114. <https://doi.org/10.1111/vde.12762>
- Chen, H. W., Barber, G., & Chong, B. F. (2022). The Genetic Landscape of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.916011>
- Christen-Zaech, E. C. K., Sergio del Río Sancho, Stéphanie. (2024, septembre 27). L'eczéma atopique : Une pathologie au-delà de la peau. *pädiatrie schweiz*. <https://www.paediatricschweiz.ch/fr/leczema-atopique-une-pathologie-au-dela-de-la-peau/>
- Clark, L. A., Credille, K. M., Murphy, K. E., & Rees, C. A. (2005). Linkage of dermatomyositis in the Shetland Sheepdog to chromosome 35. *Veterinary Dermatology*, 16(6), 392-394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2005.00469.x>
- Cogen, A. L., Yamasaki, K., Sanchez, K. M., Dorschner, R. A., Lai, Y., MacLeod, D. T., Torpey, J. W., Otto, M., Nizet, V., Kim, J. E., & Gallo, R. L. (2010). Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 130(1), 192-200. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.243>
- Criado, P. R., Miot, H. A., Bueno-Filho, R., Ianhez, M., Criado, R. F. J., & De Castro, C. C. S. (2024). Update on the pathogenesis of atopic dermatitis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 99(6), 895-915. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2024.06.001>
- Cuscó, A., Sánchez, A., Altet, L., Ferrer, L., & Francino, O. (2017). Individual Signatures Define Canine Skin Microbiota Composition and Variability. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00006>
- Cutaneous vasculitis in dogs (Proceedings)*. (2010, novembre 1). DVM 360. <https://www.dvm360.com/view/cutaneous-vasculitis-dogs-proceedings>
- Deakin, C. T., Bowes, J., Rider, L. G., Miller, F. W., Pachman, L. M., Sanner, H., Rouster-Stevens, K., Mamirova, G., Curiel, R., Feldman, B. M., Huber, A. M., Reed, A. M., Schmeling, H., Cook, C.

- G., Marshall, L. R., Li Wilkinson, M. G., Eyre, S., Raychaudhuri, S., Wedderburn, L. R., & Juvenile Dermatomyositis Cohort and Biomarker Study, the Childhood Myositis Heterogeneity Study Group, and the Myositis Genetics Consortium (MYOGEN). (2022). Association with HLA-DR β 1 position 37 distinguishes juvenile dermatomyositis from adult-onset myositis. *Human Molecular Genetics*, 31(14), 2471-2481.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddac019>
- Devi, S., Chhibber, S., & Harjai, K. (2022). Optimization of cultural conditions for enhancement of anti-quorum sensing potential in the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Pseudomonas aeruginosa*. *3 Biotech*, 12(6), 133. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03187-2>
- DeWane, M. E., Waldman, R., & Lu, J. (2020). Dermatomyositis : Clinical features and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(2), 267-281.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.1309>
- Dima, A., Jurcut, C., Chasset, F., Felten, R., & Arnaud, L. (2022). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus : Overview of current knowledge. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 14, 1759720X211073001. <https://doi.org/10.1177/1759720X211073001>
- Dou, J., Feng, N., Guo, F., Chen, Z., Liang, J., Wang, T., Guo, X., & Xu, Z. (2023). Applications of Probiotic Constituents in Cosmetics. *Molecules*, 28(19), 6765.
<https://doi.org/10.3390/molecules28196765>
- Evans, J. M., Noorai, R. E., Tsai, K. L., Starr-Moss, A. N., Hill, C. M., Anderson, K. J., Famula, T. R., & Clark, L. A. (2017). Beyond the MHC : A canine model of dermatomyositis shows a complex pattern of genetic risk involving novel loci. *PLoS Genetics*, 13(2), e1006604.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006604>
- Fahlén, A., Engstrand, L., Baker, B. S., Powles, A., & Fry, L. (2012). Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Archives of Dermatological Research*, 304(1), 15-22. <https://doi.org/10.1007/s00403-011-1189-x>

- Fanton, N., Santoro, D., Cornegliani, L., & Marsella, R. (2017). Increased filaggrin-metabolizing enzyme activity in atopic skin : A pilot study using a canine model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 28(5), 479-e111. <https://doi.org/10.1111/vde.12443>
- Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C. L., & Knight, R. (2008). The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 17994-17999. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807920105>
- Fijan, S., Frauwallner, A., Langerholc, T., Krebs, B., ter Haar (née Younes), J. A., Heschl, A., Mičetić Turk, D., & Rogelj, I. (2019). Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections : An Integrative Review of Literature. *BioMed Research International*, 2019, 7585486. <https://doi.org/10.1155/2019/7585486>
- Fölster-Holst, R. (2022). The role of the skin microbiome in atopic dermatitis – correlations and consequences. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 20(5), 571-577. <https://doi.org/10.1111/ddg.14709>
- Fournière, M., Latire, T., Souak, D., Feuilloley, M. G. J., & Bedoux, G. (2020). Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes : Two Major Sentinels of Skin Microbiota and the Influence of Cosmetics. *Microorganisms*, 8(11), 1752. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111752>
- Frazier, W., & Bhardwaj, N. (2020). Atopic Dermatitis : Diagnosis and Treatment. *ATOPIC DERMATITIS*, 101(10).
- Friedman, B.-C., & Goldman, R. D. (2011). Anti-staphylococcal treatment in dermatitis. *Canadian Family Physician*, 57(6), 669-671.
- Frumholtz, L., Laurent-Roussel, S., Lipsker, D., & Terrier, B. (2021). Cutaneous Vasculitis : Review on Diagnosis and Clinicopathologic Correlations. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 61(2), 181-193. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08788-4>

- Gallo, R. L. (2017). Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(6), 1213-1214. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.045>
- Gallo, R. L., & Nakatsuji, T. (2011). Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(10), 1974-1980. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.182>
- Gannesen, A. V., Borrel, V., Lefeuvre, L., Netrusov, A. I., Plakunov, V. K., & Feuilloley, M. G. J. (2018). Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *MicrobiologyOpen*, 8(3), e00659. <https://doi.org/10.1002/mbo3.659>
- Gao, Z., Tseng, C., Strober, B. E., Pei, Z., & Blaser, M. J. (2008). Substantial Alterations of the Cutaneous Bacterial Biota in Psoriatic Lesions. *PLOS ONE*, 3(7), e2719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002719>
- García-Fonticoba, R., Ferrer, L., Francino, O., & Cuscó, A. (2020). The microbiota of the surface, dermis and subcutaneous tissue of dog skin. *Animal Microbiome*, 2(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s42523-020-00050-8>
- Garelli, C. J., Wong, N. B., Piedra-Mora, C., Wrijil, L. M., Scarglia, G., David, C. N., Almela, R. M., Robinson, N. A., & Richmond, J. M. (2021). Shared inflammatory and skin-specific gene signatures reveal common drivers of discoid lupus erythematosus in canines, humans and mice. *Current Research in Immunology*, 2, 41-51. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2021.03.003>
- Geoghegan, J. A., Irvine, A. D., & Foster, T. J. (2018). *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis : A Complex and Evolving Relationship. *Trends in Microbiology*, 26(6), 484-497. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>
- Gough, P., Zeldin, J., & Myles, I. A. (2022). Assessing microbial manipulation and environmental pollutants in the pathogenesis of psoriasis. *Frontiers in Immunology*, 13, 1094376. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1094376>

- Gow, D. J., Jackson, H., Forsythe, P., Nuttall, T., Gow, A. G., Mellanby, R. J., & Hume, D. A. (2020). Measurement of serum Interleukin 34 (IL-34) and correlation with severity and pruritus scores in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 31(5), 359-e94. <https://doi.org/10.1111/vde.12873>
- Grice, E. A., Kong, H. H., Renaud, G., Young, A. C., Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Wolfsberg, T. G., Turner, M. L., & Segre, J. A. (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Research*, 18(7), 1043-1050. <https://doi.org/10.1101/gr.075549.107>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 9(4), 244-253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>
- Gschwind, R., Fournier, T., Butel, M.-J., & Wydau-Dematteis, S. (2018). Établissement du microbiote—Une colonisation in utero déterminante pour la santé future ? *médecine/sciences*, 34(4), Article 4. <https://doi.org/10.1051/medsci/20183404014>
- Gupta, M., Weinberg, J. M., Yamauchi, P. S., Patil, A., Grabbe, S., & Goldust, M. (2022). Psoriasis : Embarking a dynamic shift in the skin microbiota. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 21(4), 1402-1406. <https://doi.org/10.1111/jocd.14273>
- Han, J. H., & Kim, H. S. (2024). Skin Deep : The Potential of Microbiome Cosmetics. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 62(3), 181-199. <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00128-x>
- Hargis, A. M., Haupt, K. H., Prieur, D. J., & Moore, M. P. (1985). Animal model of human disease. Dermatomyositis. Familial canine dermatomyositis. *The American Journal of Pathology*, 120(2), 323-325.
- Harvey, R. G., & Lloyd, D. H. (1995). The Distribution of Bacteria (Other than Staphylococci and Propionibacterium acnes) on the Hair, at the Skin Surface and Within the Hair Follicles of Dogs. *Veterinary Dermatology*, 6(2), 79-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.1995.tb00047.x>

Haute Autorité de Santé—Dermatomyosite de l'enfant et de l'adulte. (s. d.). Consulté 14 mai 2025, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_2666858/fr/dermatomyosite-de-l-enfant-et-de-l-adulte

Hendricks, A. J., Mills, B. W., & Shi, V. Y. (2019). Skin bacterial transplant in atopic dermatitis : Knowns, unknowns and emerging trends. *Journal of Dermatological Science*, 95(2), 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2019.07.001>

Huang, C., Yi, X., Long, H., Zhang, G., Wu, H., Zhao, M., & Lu, Q. (2020a). Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 108, 102391. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102391>

Huang, C., Yi, X., Long, H., Zhang, G., Wu, H., Zhao, M., & Lu, Q. (2020b). Disordered cutaneous microbiota in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 108, 102391. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102391>

Hudemann, C., Maglie, R., Llamazares-Prada, M., Beckert, B., Didona, D., Tikkanen, R., Schmitt, T., Hashimoto, T., Waschke, J., Hertl, M., & Eming, R. (2022). Human Desmocollin 3–Specific IgG Antibodies Are Pathogenic in a Humanized HLA Class II Transgenic Mouse Model of Pemphigus. *Journal of Investigative Dermatology*, 142(3, Part B), 915-923.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.06.017>

Innerå, M. (2013). Cutaneous Vasculitis in Small Animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 43(1), 113-134. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.09.011>

Ito, Y., & Amagai, M. (2022). Controlling skin microbiome as a new bacteriotherapy for inflammatory skin diseases. *Inflammation and Regeneration*, 42(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00212-y>

Iwase, T., Uehara, Y., Shinji, H., Tajima, A., Seo, H., Takada, K., Agata, T., & Mizunoe, Y. (2010). Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*, 465(7296), 346-349. <https://doi.org/10.1038/nature09074>

- Jackson, H. a., & Olivry, T. (2001). Ulcerative dermatosis of the Shetland sheepdog and rough collie dog may represent a novel vesicular variant of cutaneous lupus erythematosus. *Veterinary Dermatology*, 12(1), 19-27. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3164.2001.00212.x>
- Jacob, S., VanDaele, M. A., & Brown, J. N. (2019). Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions : A systematic review. *Dermatologic Therapy*, 32(6), e13103. <https://doi.org/10.1111/dth.13103>
- Jarrousse, V., Castex-Rizzi, N., Khammari, A., Charveron, M., & Dréno, B. (2007). Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. *Archives of Dermatological Research*, 299(9), 441-447. <https://doi.org/10.1007/s00403-007-0774-5>
- Jo, J.-H., Deming, C., Kennedy, E. A., Conlan, S., Polley, E. C., Ng, W.-I., NISC Comparative Sequencing Program, Segre, J. A., & Kong, H. H. (2016). Diverse Human Skin Fungal Communities in Children Converge in Adulthood. *The Journal of Investigative Dermatology*, 136(12), 2356-2363. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.130>
- Joly, P., Horvath, B., Patsatsi, A., Uzun, S., Bech, R., Beissert, S., Bergman, R., Bernard, P., Borradori, L., Caproni, M., Caux, F., Cianchini, G., Daneshpazhooh, M., De, D., Dmochowski, M., Drenovska, K., Ehrchen, J., Feliciani, C., Goebeler, M., ... Schmidt, E. (2020). Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(9), 1900-1913. <https://doi.org/10.1111/jdv.16752>
- Jordan, T. J. M., & Bizikova, P. (2025). Canine and Feline Pemphigus Foliaceus—An Update on Pathogenesis and Treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 55(2), 321-336. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2024.11.010>
- Jugé, R., Rouaud-Tinguely, P., Breugnot, J., Servaes, K., Grimaldi, C., Roth, M.-P., Coppin, H., & Closs, B. (2018). Shift in skin microbiota of Western European women across aging. *Journal of Applied Microbiology*, 125(3), 907-916. <https://doi.org/10.1111/jam.13929>

- Kampf, G. (2016). Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an ‘antiseptic stewardship’ initiative? *Journal of Hospital Infection*, 94(3), 213-227.
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.018>
- Karoglan, A., Paetzold, B., Lima, J. P. D., Brüggemann, H., Tüting, T., Schanze, D., Güell, M., & Gollnick, H. (2019). Safety and Efficacy of Topically Applied Selected Cutibacterium acnes Strains over Five Weeks in Patients with Acne Vulgaris : An Open-label, Pilot Study. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(13), Article 13. <https://doi.org/10.2340/00015555-3323>
- Kennedy, E. A., Connolly, J., Hourihane, J. O., Fallon, P. G., McLean, W. H. I., Murray, D., Jo, J.-H., Segre, J. A., Kong, H. H., & Irvine, A. D. (2017). 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. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(1), 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.029>
- Kim, H.-J., Cronin, M., Ahrens, K., Papastavros, V., Santoro, D., & Marsella, R. (2016). A comparative study of epidermal tight junction proteins in a dog model of atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 27(1), 40-e11. <https://doi.org/10.1111/vde.12276>
- Kim, S.-K., Guevarra, R. B., Kim, Y.-T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., Kim, H. B., & Lee, J.-H. (2019). *Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases*. 29(9), 1335-1340.
<https://doi.org/10.4014/jmb.1906.06064>
- Kim, Y.-H., Jeong, Y., An, J.-H., Ahn, J.-O., & Chung, J.-Y. (2023). Application of a Synbio-Glucan Functional Spray for Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Veterinary Clinics*, 40(1), 8-15.
<https://doi.org/10.17555/jvc.2023.40.1.8>
- Knutsen-Larson, S., Dawson, A. L., Dunnick, C. A., & Dellavalle, R. P. (2012). Acne Vulgaris : Pathogenesis, Treatment, and Needs Assessment. *Dermatologic Clinics*, 30(1), 99-106.
<https://doi.org/10.1016/j.det.2011.09.001>
- Koury, J., Ramirez, A., Xie, C., Harb, J., Dong, C., Maki, C., Ramos, T., Izadyar, F., Clark, D., Drechsler, Y., Kaur, G., & Hao, J. (2019). Phosphodiesterase 4D, miR-203 and selected cytokines in the

- peripheral blood are associated with canine atopic dermatitis. *PLOS ONE*, 14(6), e0218670.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218670>
- Kuhl, K. A., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (1994). Comparative Histopathology of Pemphigus Foliaceus and Superficial Folliculitis in the Dog. *Veterinary Pathology*, 31(1), 19-27.
<https://doi.org/10.1177/030098589403100103>
- Lai, Y., Di Nardo, A., Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Cogen, A. L., Wu, Z.-R., Hooper, L. V., von Aulock, S., Radek, K. A., Huang, C.-M., Ryan, A. F., & Gallo, R. L. (2009). Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nature medicine*, 15(12), 1377-1382. <https://doi.org/10.1038/nm.2062>
- Lang, C., Kypriotou, M., & Christen-Zaech, S. (2010). Pathogenèse de la dermatite atopique. *Rev Med Suisse*, 246(16), 860-865.
- Lee, Y.-F., Cheng, C.-C., Lan, J.-L., Hsieh, T.-Y., Lin, N.-N., Lin, H.-Y., & Chiu, Y.-T. (2013). Effects of mycophenolate mofetil on cutaneous lupus erythematosus in (NZB × NZW) F1 mice. *Journal of the Chinese Medical Association*, 76(11), 615-623.
<https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.07.010>
- Leung, M. H. Y., Tong, X., Wilkins, D., Cheung, H. H. L., & Lee, P. K. H. (2018). Individual and household attributes influence the dynamics of the personal skin microbiota and its association network. *Microbiome*, 6(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0412-9>
- Leung, M. H. Y., Wilkins, D., & Lee, P. K. H. (2015). Insights into the pan-microbiome : Skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. *Scientific Reports*, 5(1), 11845. <https://doi.org/10.1038/srep11845>
- Leverett, K., Manjarín, R., Laird, E., Valtierra, D., Santiago-Rodriguez, T. M., Donadelli, R., & Perez-Camargo, G. (2022). Fresh Food Consumption Increases Microbiome Diversity and Promotes Changes in Bacteria Composition on the Skin of Pet Dogs Compared to Dry Foods. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 12(15), 1881. <https://doi.org/10.3390/ani12151881>

- Li, C., Gao, M., Zheng, G., Ma, X., Liu, X., & Yu, W. (2023). Enhanced quorum sensing capacity via regulating microenvironment to facilitate stress resistance of probiotic in alginate-based microcapsules. *International Journal of Biological Macromolecules*, 225, 605-614.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.119>
- Li, M., Budding, A. E., Van Der Lugt-Degen, M., Du-Thumm, L., Vandeven, M., & Fan, A. (2019). The influence of age, gender and race/ethnicity on the composition of the human axillary microbiome. *International Journal of Cosmetic Science*, 41(4), 371-377.
<https://doi.org/10.1111/ics.12549>
- Linehan, J. L., Harrison, O. J., Han, S.-J., Byrd, A. L., Vujkovic-Cvijin, I., Villarino, A. V., Sen, S. K., Shaik, J., Smelkinson, M., Tamoutounour, S., Collins, N., Bouladoux, N., Dzutsev, A., Rosshart, S. P., Arbuckle, J. H., Wang, C.-R., Kristie, T. M., Rehermann, B., Trinchieri, G., ... Belkaid, Y. (2018). Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair. *Cell*, 172(4), 784-796.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.033>
- Liu, J., Yan, R., Zhong, Q., Ngo, S., Bangayan, N. J., Nguyen, L., Lui, T., Liu, M., Erfe, M. C., Craft, N., Tomida, S., & Li, H. (2015). The diversity and host interactions of *Propionibacterium acnes* bacteriophages on human skin. *The ISME Journal*, 9(9), 2078-2093.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2015.47>
- Luqman, A., Muttaqin, M. Z., Yulaipi, S., Ebner, P., Matsuo, M., Zabel, S., Tribelli, P. M., Nieselt, K., Hidayati, D., & Götz, F. (2020). Trace amines produced by skin bacteria accelerate wound healing in mice. *Communications Biology*, 3, 277. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1000-7>
- Maksimovic, V., Pavlovic-Popovic, Z., Vukmirovic, S., Cvejic, J., Mooranian, A., Al-Salami, H., Mikov, M., & Golocorbin-Kon, S. (2020). Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Molecular Biology Reports*, 47(6), 4699-4708.
<https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>

- Malik, A. M., Tupchong, S., Huang, S., Are, A., Hsu, S., & Motaparathi, K. (2021). An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina*, 57(10), 1080. <https://doi.org/10.3390/medicina57101080>
- Mandelin, J. M., Rubins, A., Remitz, A., Cirule, K., Dickinson, J., Ho, V., Mäkelä, M. J., Rubins, S., Reitamo, S., & Undre, N. (2012). Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants : A two-year open-label study. *International Journal of Dermatology*, 51(1), 104-110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05015.x>
- Marsella, R. (2013). Does filaggrin expression correlate with severity of clinical signs in dogs with atopic dermatitis? *Veterinary Dermatology*, 24(2), 266-e59. <https://doi.org/10.1111/vde.12007>
- Marsella, R. (2021). Advances in our understanding of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 32(6), 547-e151. <https://doi.org/10.1111/vde.12965>
- Marsella, R., Ahrens, K., & Sanford, R. (2018). Investigation of the correlation of serum IL-31 with severity of dermatitis in an experimental model of canine atopic dermatitis using beagle dogs. *Veterinary Dermatology*, 29(1), 69-e28. <https://doi.org/10.1111/vde.12500>
- Martin, M. J., Estravís, M., García-Sánchez, A., Dávila, I., Isidoro-García, M., & Sanz, C. (2020). Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis : An Updated Systematic Review. *Genes*, 11(4), 442. <https://doi.org/10.3390/genes11040442>
- Meason-Smith, C., Diesel, A., Patterson, A. P., Older, C. E., Mansell, J. M., Suchodolski, J. S., & Rodrigues Hoffmann, A. (2015). What is living on your dog's skin? Characterization of the canine cutaneous mycobiota and fungal dysbiosis in canine allergic dermatitis. *FEMS Microbiology Ecology*, 91(12), fiv139. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiv139>
- Meylan, P., Lang, C., Mermoud, S., Johannsen, A., Norrenberg, S., Hohl, D., Vial, Y., Prod'hom, G., Greub, G., Kypriotou, M., & Christen-Zaech, S. (2017). Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *The Journal of Investigative Dermatology*, 137(12), 2497-2504. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>

- Micheletti, R. G., & Pagnoux, C. (2020). Management of cutaneous vasculitis. *La Presse Médicale*, 49(3), 104033. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2020.104033>
- Miyata, R., Miyabe, C., Oki, H., Motooka, D., Nakamura, S., Miyabe, Y., Takenaka, Y., Fukuya, Y., Yudo, K., & Ishiguro, N. (2023). Alteration of microbial composition in the skin and blood in vasculitis. *Scientific Reports*, 13(1), 15317. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42307-7>
- Myles, I. A., Castillo, C. R., Barbican, K. D., Kanakabandi, K., Virtaneva, K., Fitzmeyer, E., Paneru, M., Otaizo-Carrasquero, F., Myers, T. G., Markowitz, T. E., Moore, I. N., Liu, X., Ferrer, M., Sakamachi, Y., Garantziotis, S., Swamydas, M., Lionakis, M. S., Anderson, E. D., Earland, N. J., ... Datta, S. K. (2020). Therapeutic responses to *Roseomonas mucosa* in atopic dermatitis may involve lipid-mediated TNF-related epithelial repair. *Science translational medicine*, 12(560), eaaz8631. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz8631>
- Myles, I. A., Earland, N. J., Anderson, E. D., Moore, I. N., Kieh, M. D., Williams, K. W., Saleem, A., Fontecilla, N. M., Welch, P. A., Darnell, D. A., Barnhart, L. A., Sun, A. A., Uzel, G., & Datta, S. K. (2018). First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*, 3(9), e120608, 120608. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608>
- Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M. J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Conlan, S., Spencer, S., Hall, J. A., Dzutsev, A., Kong, H., Campbell, D. J., Trinchieri, G., Segre, J. A., & Belkaid, Y. (2012). Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6098), 1115-1119. <https://doi.org/10.1126/science.1225152>
- Nakatsuji, T., Chen, T. H., Narala, S., Chun, K. A., Two, A. M., Yun, T., Shafiq, F., Kotol, P. F., Bouslimani, A., Melnik, A. V., Latif, H., Kim, J.-N., Lockhart, A., Artis, K., David, G., Taylor, P., Streib, J., Dorrestein, P. C., Grier, A., ... Gallo, R. L. (2017). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic

dermatitis. *Science Translational Medicine*, 9(378), eaah4680.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>

Nakatsuji, T., Hata, T. R., Tong, Y., Cheng, J. Y., Shafiq, F., Butcher, A. M., Salem, S. S., Brinton, S. L., Rudman Spergel, A. K., Johnson, K., Jepson, B., Calatroni, A., David, G., Ramirez-Gama, M., Taylor, P., Leung, D. Y. M., & Gallo, R. L. (2021). Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nature Medicine*, 27(4), 700-709. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01256-2>

Niebel, D., de Vos, L., Fetter, T., Brägelmann, C., & Wenzel, J. (2023). Cutaneous Lupus Erythematosus : An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. *American Journal of Clinical Dermatology*, 24(4), 521-540. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00774-8>

Nodake, Y., Matsumoto, S., Miura, R., Honda, H., Ishibashi, G., Matsumoto, S., Dekio, I., & Sakakibara, R. (2015). Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe—A blinded randomized clinical trial. *Journal of Dermatological Science*, 79(2), 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.05.001>

Nuttall, T. J., Marsella, R., Rosenbaum, M. R., Gonzales, A. J., & Fadok, V. A. (2019). *Update on pathogenesis, diagnosis, and treatment of atopic dermatitis in dogs*. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1291>

Oh, J., Byrd, A. L., Park, M., Kong, H. H., & Segre, J. A. (2016). Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*, 165(4), 854-866. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>

Olivry, T., Linder, K. E., & Banovic, F. (2018). Cutaneous lupus erythematosus in dogs : A comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 14, 132. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1446-8>

Olivry, T., Rossi, M. A., Banovic, F., & Linder, K. E. (2015). Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases). *Veterinary Dermatology*, 26(4), 256-e55. <https://doi.org/10.1111/vde.12217>

- O'Neill, A. M., & Gallo, R. L. (2018). Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 6(1), 177.
<https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>
- Paetzold, B., Willis, J. R., Pereira de Lima, J., Knödlseeder, N., Brüggemann, H., Quist, S. R., Gabaldón, T., & Güell, M. (2019). Skin microbiome modulation induced by probiotic solutions. *Microbiome*, 7(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0709-3>
- Panagiotou, D., Filidou, E., Gaitanidou, M., Tarapatzi, G., Spathakis, M., Kandilogiannakis, L., Stavrou, G., Arvanitidis, K., Tsetis, J. K., Gionga, P., Shrewsbury, A. D., Manolopoulos, V. G., Kapoukranidou, D., Lasithiotakis, K., Kolios, G., & Kotzampassi, K. (2023). Role of *Lactiplantibacillus plantarum* UBLP-40, *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58 and *Bifidobacterium longum* UBBL-64 in the Wound Healing Process of the Excisional Skin. *Nutrients*, 15(8), 1822. <https://doi.org/10.3390/nu15081822>
- Park, Y. J., & Lee, H. K. (2018). The Role of Skin and Orogenital Microbiota in Protective Immunity and Chronic Immune-Mediated Inflammatory Disease. *Frontiers in Immunology*, 8, 1955.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01955>
- Perin, B., Addetia, A., & Qin, X. (2019). Transfer of skin microbiota between two dissimilar autologous microenvironments : A pilot study. *PLOS ONE*, 14(12), e0226857.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226857>
- Petit, R. G., Cano, A., Ortiz, A., Espina, M., Prat, J., Muñoz, M., Severino, P., Souto, E. B., García, M. L., Pujol, M., & Sánchez-López, E. (2021). Psoriasis : From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), Article 9. <https://doi.org/10.3390/ijms22094983>
- Piekutowska, A., Pin, D., Rème, C. A., Gatto, H., & Haftek, M. (2008). Effects of a Topically Applied Preparation of Epidermal Lipids on the *Stratum Corneum* Barrier of Atopic Dogs. *Journal of Comparative Pathology*, 138(4), 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2008.01.006>

- Ponticelli, C., & Moroni, G. (2017). Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(3), 411-419. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1269168>
- Raef, H. S., Piedra-Mora, C., Wong, N. B., Ma, D. J., David, C. N., Robinson, N. A., Almela, R. M., & Richmond, J. M. (2021). Gene Expression Analysis in Four Dogs With Canine Pemphigus Clinical Subtypes Reveals B Cell Signatures and Immune Activation Pathways Similar to Human Disease. *Frontiers in Medicine*, 8, 723982. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.723982>
- Rees, C. A., & Boothe, D. M. (2003). Therapeutic response to pentoxifylline and its active metabolites in dogs with familial canine dermatomyositis. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 4(3), 234-241.
- Reohr, P. B., Manglabruks, A., Janiga, A. M., DeGroot, L. J., Benjasuratwong, Y., & Soltani, K. (1992). Pemphigus vulgaris in siblings : HLA-DR4 and HLA-DQw3 and susceptibility to pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 27(2, Part 1), 189-193. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70168-F](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70168-F)
- Rodrigues Hoffmann, A. (2017). The cutaneous ecosystem : The roles of the skin microbiome in health and its association with inflammatory skin conditions in humans and animals. *Veterinary Dermatology*, 28(1), 60-e15. <https://doi.org/10.1111/vde.12408>
- Rodrigues Hoffmann, A., Patterson, A. P., Diesel, A., Lawhon, S. D., Ly, H. J., Stephenson, C. E., Mansell, J., Steiner, J. M., Dowd, S. E., Olivry, T., & Suchodolski, J. S. (2014). The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. *PLoS ONE*, 9(1), e83197. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083197>
- Rossi, C. C., Salgado, B. A. B., Barros, E. M., de Campos Braga, P. A., Eberlin, M. N., Lilenbaum, W., & Giambiagi-deMarval, M. (2018). Identification de *Staphylococcus epidermidis* présentant une résistance transférable à la mupirocine à partir de la peau canine. *The Veterinary Journal*, 235, 70-72. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.03.009>

- Rostaher, A., Fischer, N. M., Urwyler, A., & Favrot, C. (2018). Circulating CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T regulatory cell levels in an experimental model of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 29(6), 511-e171. <https://doi.org/10.1111/vde.12693>
- SanMiguel, A. J., Meisel, J. S., Horwinski, J., Zheng, Q., & Grice, E. A. (2017). Topical Antimicrobial Treatments Can Elicit Shifts to Resident Skin Bacterial Communities and Reduce Colonization by *Staphylococcus aureus* Competitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(9), e00774-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-17>
- Santoro, D., Fagman, L., Zhang, Y., & Fahong, Y. (2021). Clinical efficacy of spray-based heat-treated lactobacilli in canine atopic dermatitis : A preliminary, open-label, uncontrolled study. *Veterinary Dermatology*, 32(2), 114-e23. <https://doi.org/10.1111/vde.12915>
- Santoro, D., Marsella, R., Ahrens, K., Graves, T. K., & Bunick, D. (2013). Altered mRNA and protein expression of filaggrin in the skin of a canine animal model for atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 24(3), 329-336, e73. <https://doi.org/10.1111/vde.12031>
- Schommer, N. N., & Gallo, R. L. (2013). Structure and function of the human skin microbiome. *Trends in Microbiology*, 21(12), 660-668. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.001>
- Scott, D., MacDonald, J., & Schultz, R. D. (1978). *Staphylococcal hypersensitivity in the dog*. https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J%C2%A0Am%20Anim%20Hosp%20Assoc&title=Staphylococcal%20hypersensitivity%20in%20the%20dog&author=D.W.%20Scott&author=J.M.%20MacDonald&author=R.D.%20Schultz&volume=14&publication_year=1978&pages=766-779&#d=gs_cit&t=1756280011640&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3ADLM8vYq1ZGgJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Dfr
- Seegräber, M., Srouf, J., Walter, A., Knop, M., & Wollenberg, A. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 11(5), 467-474. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>

- Sernicola, A., Mazzetto, R., Tartaglia, J., Ciolfi, C., Miceli, P., & Alaibac, M. (2023). Role of Human Leukocyte Antigen Class II in Antibody-Mediated Skin Disorders. *Medicina*, 59(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/medicina59111950>
- Severn, M. M., Williams, M. R., Shahbandi, A., Bunch, Z. L., Lyon, L. M., Nguyen, A., Zaramela, L. S., Todd, D. A., Zengler, K., Cech, N. B., Gallo, R. L., & Horswill, A. R. (2022). The Ubiquitous Human Skin Commensal *Staphylococcus hominis* Protects against Opportunistic Pathogens. *mBio*, 13(3), e0093022. <https://doi.org/10.1128/mbio.00930-22>
- Sheila M. F. Torres, D. V. M. (2025). 2. *Familial Canine Dermatomyositis*. <https://open.lib.umn.edu/animaldermatology3/chapter/1a-familial-canine-dermatomyositis/>
- Shibagaki, N., Suda, W., Clavaud, C., Bastien, P., Takayasu, L., Iioka, E., Kurokawa, R., Yamashita, N., Hattori, Y., Shindo, C., Breton, L., & Hattori, M. (2017). Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Scientific Reports*, 7, 10567. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10834-9>
- Shimada, K., Yoon, J.-S., Yoshihara, T., Iwasaki, T., & Nishifuji, K. (2009). Increased transepidermal water loss and decreased ceramide content in lesional and non-lesional skin of dogs with atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 541-546. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00847.x>
- Shu, M., Wang, Y., Yu, J., Kuo, S., Coda, A., Jiang, Y., Gallo, R. L., & Huang, C.-M. (2013). Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a Commensal Bacterium in the Human Skin Microbiome, as Skin Probiotics against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLOS ONE*, 8(2), e55380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055380>
- Song, S. J., Lauber, C., Costello, E. K., Lozupone, C. A., Humphrey, G., Berg-Lyons, D., Caporaso, J. G., Knights, D., Clemente, J. C., Nakielnny, S., Gordon, J. I., Fierer, N., & Knight, R. (2013). Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *eLife*, 2, e00458. <https://doi.org/10.7554/eLife.00458>

- Sousa, C. A., & Marsella, R. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (II) : Genetic factors. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 153-157.
[https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(01\)00297-5](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(01)00297-5)
- Sroka-Tomaszewska, J., & Trzeciak, M. (2021). Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4130.
<https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
- Stull, C., Sprow, G., & Werth, V. P. (2023). Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus : A Review for the Rheumatologist. *The Journal of rheumatology*, 50(1), 27-35.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.220089>
- Suter, M. M., Palmer, D. G., Zindel, S., & Schenk, H. (1984). Pemphigus in the dog : Comparison of immunofluorescence and immunoperoxidase method to demonstrate intercellular immunoglobulins in the epidermis. *American Journal of Veterinary Research*, 45(2), 367-369.
- Szabó, K., Bolla, B. S., Erdei, L., Balogh, F., & Kemény, L. (2023). Are the Cutaneous Microbiota a Guardian of the Skin's Physical Barrier? The Intricate Relationship between Skin Microbes and Barrier Integrity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(21), 15962.
<https://doi.org/10.3390/ijms242115962>
- Tabka, M., Gammoudi, R., Boussofara, L., Belkahla, M., Belajouza, C., & Denguezli, M. (2019). Pemphigus iatrogène : 3 observations. *La Revue de Médecine Interne*, 40, A197.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.10.298>
- Tham, H. L., Linder, K. E., & Olivry, T. (2020). Deep pemphigus (pemphigus vulgaris, pemphigus vegetans and paraneoplastic pemphigus) in dogs, cats and horses : A comprehensive review. *BMC Veterinary Research*, 16, 457. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02677-w>
- Thomsen, M., Künstner, A., Wohlers, I., Olbrich, M., Lenfers, T., Osumi, T., Shimazaki, Y., Nishifuji, K., Ibrahim, S. M., Watson, A., Busch, H., & Hirose, M. (2023). A comprehensive analysis of gut and skin microbiota in canine atopic dermatitis in Shiba Inu dogs. *Microbiome*, 11, 232.
<https://doi.org/10.1186/s40168-023-01671-2>

- Torres, S., Clayton, J. B., Danzeisen, J. L., Ward, T., Huang, H., Knights, D., & Johnson, T. J. (2017). Diverse bacterial communities exist on canine skin and are impacted by cohabitation and time. *PeerJ*, 5, e3075. <https://doi.org/10.7717/peerj.3075>
- Trinh, P., Zaneveld, J. R., Safranek, S., & Rabinowitz, P. M. (2018). One Health Relationships Between Human, Animal, and Environmental Microbiomes : A Mini-Review. *Frontiers in Public Health*, 6, 235. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00235>
- Wang, Q., Cui, S., Zhou, L., He, K., Song, L., Liang, H., & He, C. (2019). Effect of cosmetic chemical preservatives on resident flora isolated from healthy facial skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(2), 652-658. <https://doi.org/10.1111/jocd.12822>
- Wenzel, J. (2019). Cutaneous lupus erythematosus : New insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*, 15(9), 519-532. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0272-0>
- Whittle, M. J., Castillo-Fernandez, J., Amos, G. C. A., & Watson, P. (2024). Metagenomic characterisation of canine skin reveals a core healthy skin microbiome. *Scientific Reports*, 14(1), 20104. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63999-5>
- Wise, M., & Callen, J. P. (2007). Azathioprine : A guide for the management of dermatology patients. *Dermatologic Therapy*, 20(4), 206-215. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00134.x>
- Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gieler, U., Girolomoni, G., Lau, S., Muraro, A., Czarnecka-Operacz, M., Schäfer, T., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Szalai, Z., Szepietowski, J. C., Taïeb, A., Torrelo, A., Werfel, T., ... European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS).

(2018a). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children : Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32(5), 657-682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>

Wollenberg, A., Barbarot, S., Bieber, T., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gieler, U., Girolomoni, G., Lau, S., Muraro, A., Czarnecka-Operacz, M., Schäfer, T., Schmid-Grendelmeier, P., Simon, D., Szalai, Z., Szepietowski, J. C., Taïeb, A., Torrelo, A., Werfel, T., ... European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS). (2018b). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children : Part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 32(6), 850-878. <https://doi.org/10.1111/jdv.14888>

Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., Aszodi, N., Barbarot, S., Bieber, T., Brough, H. A., Pinton, P. C., Christen-Zaech, S., Deleuran, M., Dittmann, M., Fosse, N., Gáspár, K., Gerbens, L. a. A., Gieler, U., Girolomoni, G., Gregoriou, S., Mortz, C. G., Nast, A., ... Flohr, C. (2023). First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(11), e1283-e1287. <https://doi.org/10.1111/jdv.19269>

Wood, S. H., Ollier, W. E., Nuttall, T., McEwan, N. A., & Carter, S. D. (2010). Despite identifying some shared gene associations with human atopic dermatitis the use of multiple dog breeds from various locations limits detection of gene associations in canine atopic dermatitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 138(3), 193-197. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.07.020>

- Yang, Y., Qu, L., Mijakovic, I., & Wei, Y. (2022). Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microbial Cell Factories*, 21(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01901-6>
- Yin, Z., Qiu, Y., Han, Y., & Li, K. (2024). Topical probiotics in wound care : A review of effects, mechanisms, and applications. *Interdisciplinary Nursing Research*, 3(2), 63. <https://doi.org/10.1097/NR9.0000000000000055>
- Zhang, X., Shi, L., Sun, T., Guo, K., & Geng, S. (2021). Dysbiosis of gut microbiota and its correlation with dysregulation of cytokines in psoriasis patients. *BMC Microbiology*, 21. <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02125-1>
- Zhang, Y., Maskan Bermudez, N., Sa, B., Maderal, A. D., & Jimenez, J. J. (2024). Epigenetic mechanisms driving the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and dermatomyositis. *Experimental Dermatology*, 33(1), e14986. <https://doi.org/10.1111/exd.14986>
- Zheng, Y., Hunt, R. L., Villaruz, A. E., Fisher, E. L., Liu, R., Liu, Q., Cheung, G. Y. C., Li, M., & Otto, M. (2022). Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host & Microbe*, 30(3), 301-313.e9. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.004>
- Zhou, H.-Y., Cao, N.-W., Guo, B., Chen, W.-J., Tao, J.-H., Chu, X.-J., Meng, X., Zhang, T.-X., & Li, B.-Z. (2021). Systemic lupus erythematosus patients have a distinct structural and functional skin microbiota compared with controls. *Lupus*, 30(10), 1553-1564. <https://doi.org/10.1177/09612033211025095>

L'UTILISATION DU MICROBIOTE EN THERAPEUTIQUE : ACTUALITES SUR L'UTILISATION DU MICROBIOTE CUTANE DANS LE TRAITEMENT DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES DE L'HOMME ET PERSPECTIVES EN DERMATOLOGIE DU CHIEN

Auteur

DUCHIER Méline

Résumé

La peau abrite un écosystème complexe, le microbiote, en interaction permanente avec son hôte. Ces micro-organismes jouent un rôle essentiel dans l'homéostasie cutanée. Les déséquilibres, ou dysbioses, sont particulièrement étudiés dans certaines maladies inflammatoires humaines. Plusieurs dermatoses comme la dermatite atopique associent une diminution de la diversité microbienne à une prolifération anormale d'espèces pathogènes, entretenant un cercle vicieux d'inflammation et de lésions cutanées. Les traitements actuels reposent surtout sur les corticoïdes ou les immunosuppresseurs, mais de nouvelles approches plus ciblées émergent. Un intérêt croissant se porte sur la restauration de l'équilibre du microbiote cutané. Les premières études menées chez l'homme sont prometteuses et ouvrent la voie à des stratégies thérapeutiques centrées sur la modulation du microbiote. Certaines souches commensales, comme *Staphylococcus epidermidis*, *Roseomonas mucosa* ou certaines variétés de *Cutibacterium acnes*, ont montré des effets bénéfiques sur les symptômes de dermatoses inflammatoires, ouvrant la voie à une nouvelle génération de traitements dermatologiques. En médecine vétérinaire, les recherches restent limitées, bien que les dermatoses inflammatoires canines partagent de nombreux mécanismes physiopathologiques avec l'humain. La transposition des stratégies de bactériothérapie issues de la médecine humaine pourrait représenter une option prometteuse confirmée par quelques études préliminaires. Des travaux supplémentaires sont nécessaires avant le développement de produits utilisables par les propriétaires dans les prochaines années.

Mots-clés

Microbiote, dermatologie, dermatose, thérapeutique

Jury

Président du jury : **Professeur NICOLAS Jean-François**

Directeur de thèse : **Professeur PIN Didier**

2ème assesseur : **Professeur DJELOUADJI Zorée**