

LE MICROBIOME CUTANÉ
ET SON IMPORTANCE POUR
LA CICATRISATION DES PLAIES

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ÉDITORIAL



Marco ROMANELLI,
dermatologue, Italie

« De récentes découvertes scientifiques ont mis en évidence l'importance du microbiome cutané dans la cicatrisation des plaies. Dans la pratique clinique, l'utilisation inappropriée d'antiseptiques peut altérer le microbiome, ce qui risque d'entraîner un retard de cicatrisation en raison du déséquilibre du microbiome. Par conséquent, afin de garantir les différentes étapes de la cicatrisation, il est important de limiter l'utilisation d'antimicrobiens et de n'y avoir recours que lorsqu'ils sont indispensables. Par exemple, lors de la phase de nettoyage de la plaie après une blessure, pour limiter tout risque de colonisation par des agents pathogènes. Au-delà de cette phase, l'utilisation de ces antimicrobiens n'est plus nécessaire et peut même nuire aux étapes de la cicatrisation. »

La peau est le plus grand organe du corps et la première ligne de défense contre les facteurs environnementaux. Il s'agit d'un écosystème composé de divers habitats, qui abrite un consortium co-adapté de micro-organismes commensaux composés de bactéries, de champignons, de virus et de microeucaryotes, collectivement appelés **microbiote**^[1]. Le **microbiome** désigne l'ensemble des génomes de tous les micro-organismes présents dans l'environnement. Il couvre non seulement

la communauté de micro-organismes (le microbiote), mais aussi les éléments structurels microbiens, les métabolites et les conditions environnementales^[2].

Le microbiote cutané ne se contente pas de résider sur la peau, il interagit avec les cellules hôtes sous-jacentes. Ces interactions jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de la peau et la cicatrisation des plaies.



MESSAGES CLÉS

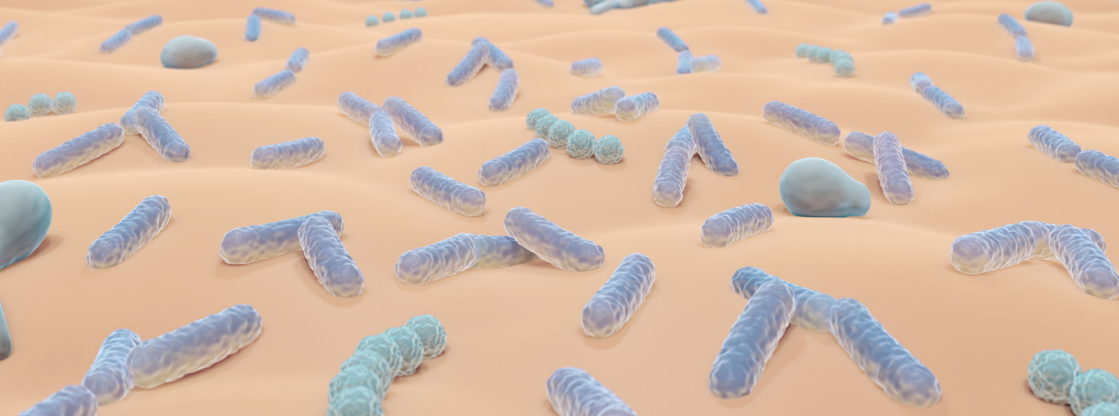
Des études publiées récemment font état d'une nouvelle approche de la cicatrisation des plaies grâce aux effets positifs du microbiote cutané commensal.

■ **Les antibiotiques/antiseptiques** peuvent avoir un **effet négatif sur la cicatrisation des plaies** (retard).

■ **Le microbiome cutané participe au processus de cicatrisation des plaies** à la fois directement et indirectement :

- Le microbiome commensal réduit la colonisation et l'infection par des bactéries pathogènes sur le site de la lésion. Tout au long de notre vie, le microbiome interagit avec le système immunitaire et induit des lymphocytes T spécifiques qui favorisent la tolérance aux commensaux de la peau (soi), mais pas aux agents pathogènes (non-soi). Ce mécanisme permet de maintenir le microbiome résident de la peau.
- La cicatrisation des plaies est améliorée par le microbiote, qui module l'inflammation et favorise l'épithélialisation sur le site de la lésion.

L'élimination du microbiome cutané peut retarder la cicatrisation des plaies et altérer les processus physiologiques. Pour améliorer la réparation de la peau, le microbiome commensal ne doit pas être perturbé par l'utilisation d'agents antimicrobiens topiques. Cependant, le nettoyage avec un antiseptique topique reste nécessaire juste après la blessure.



1 COMPOSITION DU MICROBIOTE CUTANÉ HUMAIN

Des méthodes de séquençage génomique microbien à haut débit ont été récemment mises au point, telles que le séquençage de l'ARNr 16S et le séquençage métagénomique de l'ADN en mode shotgun. Elles ont permis d'affiner la caractérisation du microbiome cutané par rapport aux méthodes traditionnelles dépendant de la culture.

■ COMPOSITION DU MICROBIOTE CUTANÉ

L'épiderme humain est principalement colonisé par des bactéries, tandis que les champignons, les acariens et les virus y sont moins abondants^[3]. La plupart des bactéries appartiennent à quatre embranchements dominants : actinobactéries (52 %), firmicutes (24 %), protéobactéries (17 %) et bactéroïdes (7 %). Par ailleurs, plus de 1 000 espèces bactériennes ont été identifiées dans la couche la plus superficielle de la peau^[4, 5]. Les espèces dominantes sont les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) (en particulier *Staphylococcus epidermidis*), les anaérobies *Cutibacterium acnes* (anciennement : *Propionibacterium acnes*), *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*

et *Acinetobacter*^[6]. Les membres fongiques appartiennent principalement au genre *Malassezia* et dominent le mycobiome de la plupart des sites cutanés, tandis que les pieds abritent une plus grande diversité d'espèces fongiques^[7, 8, 9]. Les virus présents sur la peau sont essentiellement transitoires, présentent une faible affinité spécifique au site et varient d'une personne à l'autre^[3]. Les acariens du genre *Demodex* résident dans le follicule pileux^[1].

La diversité et l'abondance relative du microbiome cutané sont fonction de l'écologie de la surface de la peau. Sa composition dépend du site cutané, de l'âge, des hormones, de la génétique, du mode de vie (profession, hygiène, utilisation de produits et de médicaments pour la peau, régime alimentaire) et de facteurs environnementaux (climat, situation géographique, pollution, rayons UV et autres, par exemple)^[10, 11].

■ COMPOSITION SPÉCIFIQUE AU SITE

Les microorganismes présents sur la peau sont hautement spécialisés par rapport à

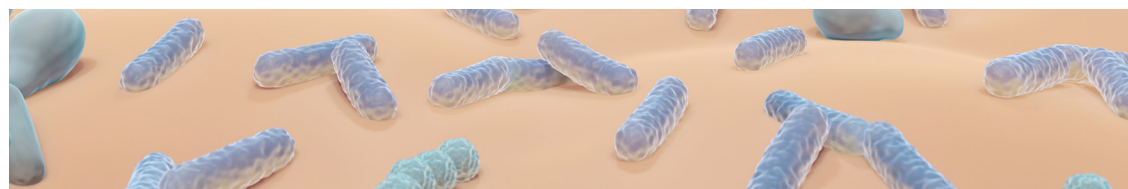
leur niche, reflétant des millions d'années d'adaptation à la peau humaine. Pour survivre aux conditions généralement inhospitalières de la peau (hypersaline, acide, principalement desséchée et pauvre en nutriments), le microbiote résident s'est adapté de façon à utiliser les ressources présentes dans la sueur, le sébum et la couche cornée (stratum corneum)^[8]. Des approches moléculaires ont montré que la composition du microbiome dépend de la physiologie du site cutané (sébacé, sec, humide)^[1, 8].

Les espèces lipophiles *Cutibacteria* se trouvent généralement au niveau des sites sébacés ou gras (visage, torse et dos), tandis que les espèces *Corynebacteria* et *Staphylococcus* prédominent dans les zones humides du corps (plis cutanés). Une population mixte de bactéries réside au niveau des sites secs (avant-bras palmaire, fesse et diverses parties de la main), avec une prévalence plus élevée de *b-Proteobacteria* et de *Flavobacteriales*^[1, 3, 5, 8]. **La diversité et la variation interpersonnelle sont**

élevées dans le microbiote épidermique. En revanche, le microbiote dermique est comparable d'un individu à l'autre^[12].

■ VARIATIONS TEMPORELLES

Le microbiome cutané subit des changements temporels avec l'âge. La colonisation initiale de la peau du nouveau-né est influencée par le microbiome de sa mère et le mode d'accouchement (naturel ou par césarienne)^[8]. La colonisation de la peau dans la petite enfance est nécessaire pour développer une tolérance immunitaire au microbiote commensal^[10, 13]. Pendant la puberté, on assiste à une expansion des bactéries lipophiles *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium* et *Malassezia* saprophyte, ainsi qu'à une augmentation de la production de sébum^[10]. **En dehors de la puberté, les communautés microbiennes de la peau se sont révélées remarquablement stables au sein d'un même individu malgré des changements environnementaux constants^[3].**





2 CONTRIBUTION DU MICROBIOME AU MAINTIEN DE L'HOMÉOSTASIE DE LA PEAU ET À LA CICATRISATION DES PLAIES

Les microorganismes de la peau interagissent avec les composants microbiens, immunitaires, physiques et chimiques de la barrière cutanée^[10]. Ces relations symbiotiques entre le microbiome et la peau sont essentielles pour l'homéostasie. Dans des circonstances normales, les lésions cutanées déclenchent une réaction inflammatoire et de réparation tissulaire bien contrôlée, qui contribue à l'élimination des agents pathogènes et stimule le rétablissement de l'intégrité de la barrière cutanée. Généralement, la cicatrisation des plaies passe par quatre grandes phases séquentielles, qui se chevauchent : l'hémostase, l'inflammation, la prolifération tissulaire et la maturation ou le remodelage des tissus. Le microbiote cutané participe à plusieurs phases de cette réponse.

■ PROTECTION DE L'HÔTE CONTRE LA COLONISATION ET L'INFECTION PAR DES MICRO-ORGANISMES PATHOGÈNES

Le microbiote résident de la peau doit rivaliser pour accéder aux nutriments et à l'espace. C'est pourquoi il a développé des mécanismes permettant de limiter la colonisation et l'infection par des microorganismes pathogènes ou opportunistes. Les bactéries de la peau peuvent éliminer directement les microorganismes concurrents. Les

interactions entre les espèces CoNS et *S. aureus* sont les plus étudiées. Certaines espèces CoNS, telles que *S. epidermidis* sécrètent des peptides antimicrobiens (AMP), des modulines solubles dans le phénol (PSM) ou des protéases qui favorisent l'élimination de *S. aureus* ou interfèrent avec la toxicité de *S. aureus*. Par exemple, *S. epidermidis* produit une sérine protéase qui inhibe la formation du biofilm et perturbe le biofilm intact de *S. aureus*. Un autre mécanisme utilisé par les espèces CoNS et *Corynebacterium* consiste à interférer avec les voies de détection du quorum du gène régulateur accessoire de *S. aureus*, ce qui limite ainsi sa colonisation et sa virulence, par l'intermédiaire d'une molécule de signalisation autoinductrice.

Les bactéries de la peau, telles que *S. epidermidis*, *S. aureus*, et les streptocoques de groupe A, interagissent également avec les cellules de l'hôte et stimulent la production par les kératinocytes des peptides antimicrobiens tels que la cathélicidine (LL-37 est sa forme active) et les β -défensines 2 et 3, qui agissent comme des antibiotiques naturels^[7, 9, 10, 11, 14, 15]. En outre, les peptides antimicrobiens produits par les bactéries renforcent les réponses immunitaires antimicrobiennes de l'hôte ou agissent en synergie avec elles^[9].

■ MODULATION DES RÉPONSES IMMUNITAIRES ET DE L'INFLAMMATION

Les commensaux de la peau peuvent stimuler diverses réponses immunitaires innées lorsque la barrière cutanée est perturbée. Par exemple, *S. epidermidis*, l'une des bactéries colonisatrices les plus abondantes de la peau humaine saine, peut réguler les cellules $\gamma\delta$ et induire l'expression de la perforine-2 par les cellules de l'épiderme. La molécule perforine-2 détruit *S. aureus* à l'intérieur des cellules, ce qui facilite ainsi la cicatrisation des plaies. *S. epidermidis* produit de l'acide lipotéichoïque, qui active la signalisation TLR2 et supprime l'inflammation cutanée en cas de lésion tissulaire, évitant ainsi des dommages excessifs^[9]. *S. aureus*, à de faibles concentrations, réduit l'inflammation cutanée en limitant la production de cytokine IL17. *Ps. aeruginosa* (à un faible niveau) et les streptocoques de groupe A favorisent l'épithélialisation^[7, 9, 10, 11, 14, 15]. *S. epidermidis* induit également les cellules T CD8+ IL17A+ spécifiques de la peau, qui favorisent la différenciation des kératinocytes par la régulation à la hausse des récepteurs de type Toll (TLR) et la modulation en aval de la cytokine TNF α . Il a été démontré que l'ensemble du microbiote commensal déclenche une réponse de réparation innée par les cellules dendritiques dans la peau lésée, ce qui encourage les fibroblastes et les macrophages à produire des facteurs de croissance et accélère ainsi la cicatrisation de la plaie^[16]. De même, il a été constaté que le microbiote cutané améliore la régénération de la peau et la cicatrisation des plaies par le biais d'une cascade de signaux impliquant la cytokine IL-1 β ^[17].

■ CONTRIBUTION À LA RESTAURATION DE LA BARRIÈRE CUTANÉE

La restauration de la fonction de barrière physique et chimique de la peau après une blessure est une étape importante de la cicatrisation. La peau se compose de plusieurs couches de kératinocytes épidermiques

et subit une différenciation terminale étroitement contrôlée pour former la couche cornée (*stratum corneum*). Le microbiome cutané contribue à l'épithélialisation et à la différenciation de la peau, par le biais des signaux du récepteur des hydrocarbures aryliques des kératinocytes. *S. epidermidis* sécrète également des sphingomyélinases qui contribuent à la production de céramides, prévenant ainsi la déshydratation de la peau^[10].

La barrière chimique de la peau est assurée par de nombreux lipides et acides sécrétés par l'épiderme et le microbiome, qui sont hostiles aux agents pathogènes et qui protègent la peau de la dessiccation en formant une barrière imperméable. Les microorganismes de la peau, tels que *C. acnes* et *Corynebacterium* sécrètent des lipases qui hydrolysent les acides gras libres des triglycérides dans le sébum ; cela amplifie l'acidité de la peau et limite la colonisation par des espèces transitoires et pathogènes (par effet direct ainsi que par stimulation de l'expression de la β -défensine 2). *C. acnes* produit de l'acide propionique, qui contribue à maintenir le pH acide d'une peau saine^{[9][10, 18]}. En plus de limiter l'infection des plaies, un milieu légèrement acide a un effet bénéfique sur la cicatrisation des plaies, comme l'a montré l'amélioration de la réépithélialisation, de la fermeture des plaies et des niveaux de collagène des plaies non infectées^[19].

Il est donc de plus en plus évident que le microbiome cutané joue un rôle crucial dans la formation et le renforcement de la fonction barrière de la peau en maintenant la fonction de barrière épithéliale, en affinant les réponses immunitaires, en protégeant contre les agents pathogènes envahissants et en accélérant la restructuration de la peau^[7, 10].



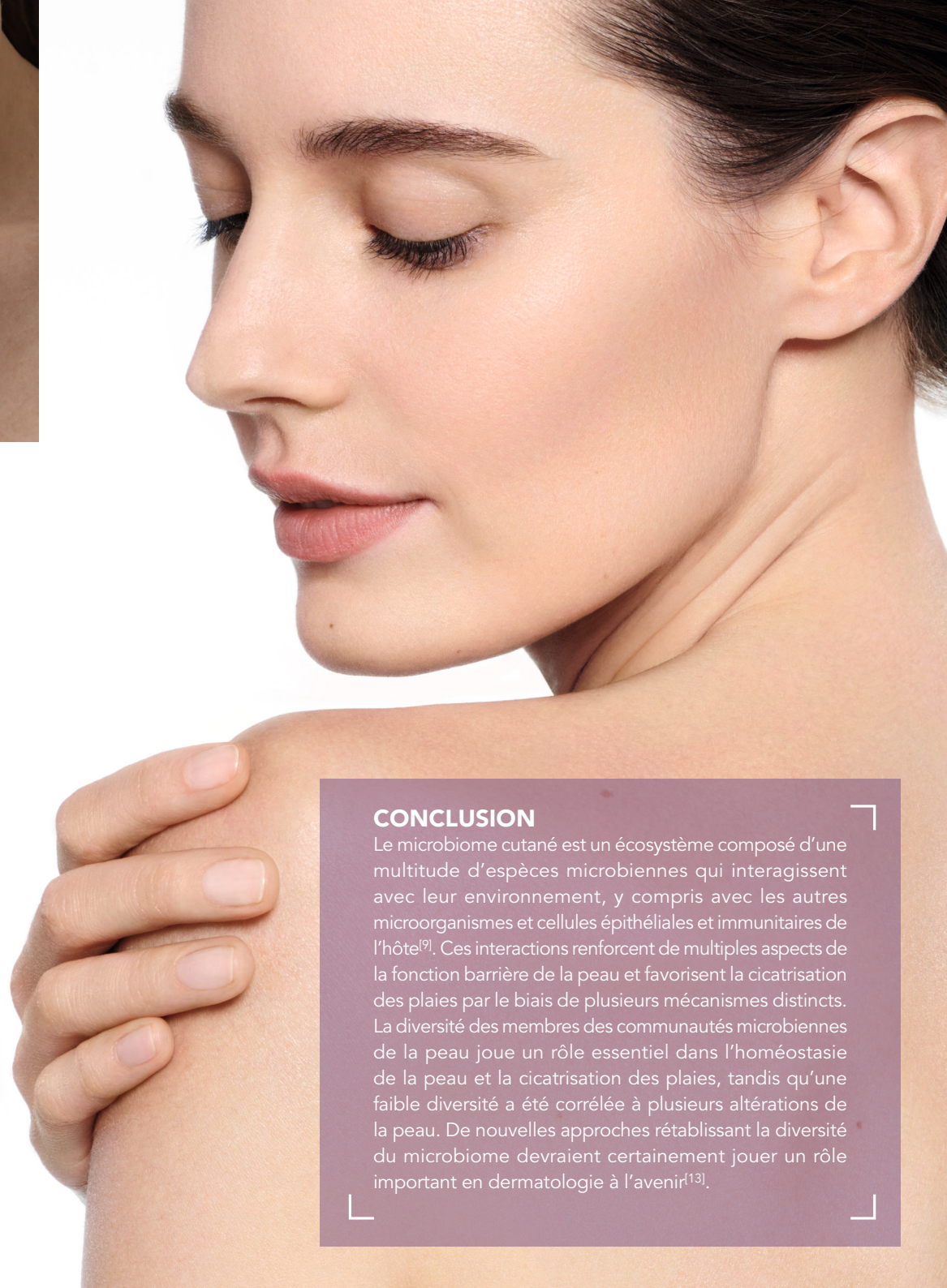
3 LA DIVERSITÉ DU MICROBIOME EST UN FACTEUR CLÉ POUR UNE CICATRISATION OPTIMALE DE LA PEAU

Un déséquilibre du microbiome cutané (dysbiose) est observé dans diverses pathologies de la peau (dermatite atopique, par exemple), dans certaines lésions cutanées aiguës (brûlures, par exemple) et dans le cas de plaies chroniques (ulcères du pied diabétique, par exemple). Cette dysbiose se caractérise par une réduction de la diversité microbienne, ainsi qu'une augmentation de l'abondance des bactéries pathogènes, ce qui entraîne une perte des fonctions physiologiques du microbiome^[7, 8, 9, 10, 20].

Bien que l'on ne sache pas si un microbiome cutané altéré est la cause ou la conséquence des troubles cutanés, une nouvelle approche attrayante a vu le jour. Celle-ci vise à restaurer la diversité du microbiome cutané pour améliorer la cicatrisation des plaies ou des lésions cutanées.

Il est intéressant de noter qu'une étude récente a démontré les effets positifs des microorganismes résidents sur la cicatrisation des plaies cutanées chez la souris et chez l'homme^[17].

Sur la base d'un modèle de plaie cutanée chez la souris, une régénération cutanée réduite a été observée chez des souris dépourvues de germes par rapport à des souris normales dépourvues de pathogènes spécifiques. Par ailleurs, une corrélation a été établie entre quantité et diversité bactériennes inférieures, d'un côté, et régénération réduite, de l'autre. Le traitement antibiotique topique (Néomycine / Polymyxine B / Bacitracine) inhibe considérablement la cicatrisation des plaies dans ce modèle murin. Cet effet a été confirmé lors d'un petit essai clinique chez l'homme, qui visait à comparer la cicatrisation d'une plaie de biopsie au poinçon traitée soit avec un antibiotique topique Néomycine / Polymyxine B / Bacitracine, soit avec une substance grasse minérale (contrôle), tous deux sous occlusion. **Ces résultats montrent que la dysbiose du microbiome altère la capacité de régénération de la peau et confirment de précédentes découvertes selon lesquelles les commensaux de la peau accélèrent les réactions de cicatrisation des plaies^[16].**



CONCLUSION

Le microbiome cutané est un écosystème composé d'une multitude d'espèces microbiennes qui interagissent avec leur environnement, y compris avec les autres microorganismes et cellules épithéliales et immunitaires de l'hôte^[9]. Ces interactions renforcent de multiples aspects de la fonction barrière de la peau et favorisent la cicatrisation des plaies par le biais de plusieurs mécanismes distincts. La diversité des membres des communautés microbiennes de la peau joue un rôle essentiel dans l'homéostasie de la peau et la cicatrisation des plaies, tandis qu'une faible diversité a été corrélée à plusieurs altérations de la peau. De nouvelles approches rétablissant la diversité du microbiome devraient certainement jouer un rôle important en dermatologie à l'avenir^[13].

RÉFÉRENCES

- 1 Grice, E. A., & Segre, J. A. (2011). The skin microbiome. *Nature reviews. Microbiology*, 9(4), 244–253. doi.org/10.1038/nrmicro2537.
- 2 Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M. C., et al. (2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8(1), 103. doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0
- 3 Oh, J., Byrd, A. L., Park, M., NISC Comparative Sequencing Program, Kong, H. H., & Segre, J. A. (2016). Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*, 165(4), 854–866. doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008
- 4 Grice, E. A., Kong, H. H., Renaud, G., Young, A. C., NISC Comparative Sequencing Program, et al. (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome research*, 18(7), 1043–1050. doi.org/10.1101/gr.075549.107
- 5 Grice, E. A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C. B., Davis, J., et al. (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science (New York, N.Y.)*, 324(5931), 1190–1192. doi.org/10.1126/science.1171700
- 6 Skowron, K., Bauza-Kaszewska, J., Kraszewska, Z., Wiktorczyk-Kapischke, N., Grudlewska-Buda, K., Kwiecińska-Piróg, J., et al. (2021). Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms*, 9(3), 543. doi.org/10.3390/microorganisms9030543
- 7 Johnson, T. R., Gómez, B. I., McIntyre, M. K., Dubick, M. A., Christy, R. J., et al. (2018). The Cutaneous Microbiome and Wounds: New Molecular Targets to Promote Wound Healing. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2699. doi.org/10.3390/ijms19092699
- 8 Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature reviews. Microbiology*, 16(3), 143–155. doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157
- 9 Flowers, L., & Grice, E. A. (2020). The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell host & microbe*, 28(2), 190–200. doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.017
- 10 Harris-Tryon, T. A., & Grice, E. A. (2022). Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science (New York, N.Y.)*, 376(6596), 940–945. doi.org/10.1126/science.abo0693
- 11 Chen, H., Zhao, Q., Zhong, Q., Duan, C., Krutmann, J., et al. (2022). Skin Microbiome, Metabolome and Skin Phenome, from the Perspectives of Skin as an Ecosystem. *Phenomics (Cham, Switzerland)*, 2(6), 363–382. doi.org/10.1007/s43657-022-00073-y
- 12 Bay, L., Barnes, C. J., Fritz, B. G., Thorsen, J., Restrup, et al. (2020). Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*, 11(1), e02945-19. doi.org/10.1128/mBio.02945-19
- 13 Dréno B. (2019). The microbiome, a new target for ecobiology in dermatology. *European journal of dermatology : EJD*, 29(S1), 15–18. doi.

RÉFÉRENCES

- org/10.1684/ejd.2019.3535
- 14 Lee, H. J., & Kim, M. (2022). Skin Barrier Function and the Microbiome. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13071. doi.org/10.3390/ijms232113071
- 15 Wang, G., Lin, Z., Li, Y., Chen, L., Reddy, S. K., Hu, Z., et al. (2023). Colonizing microbiota is associated with clinical outcomes in diabetic wound healing. *Advanced drug delivery reviews*, 194, 114727. doi.org/10.1016/j.addr.2023.114727
- 16 Di Domizio, J., Belkhodja, C., Chenuet, P., Fries, A., Murray, T., et al. (2020). The commensal skin microbiota triggers type I IFN-dependent innate repair responses in injured skin. *Nature immunology*, 21(9), 1034–1045. doi.org/10.1038/s41590-020-0721-6
- 17 Wang, G., Sweren, E., Liu, H., Wier, E., Alphonse, M. P., et al. (2021). Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling. *Cell host & microbe*, 29(5), 777–791.e6. doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.003
- 18 Smythe, P., & Wilkinson, H. N. (2023). The Skin Microbiome: Current Landscape and Future Opportunities. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3950. doi.org/10.3390/ijms24043950
- 19 Sim, P., Strudwick, X. L., Song, Y., Cowin, A. J., & Garg, S. (2022). Influence of Acidic pH on Wound Healing In Vivo: A Novel Perspective for Wound Treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(21), 13655. doi.org/10.3390/ijms232113655
- 20 Zhou, H., Shi, L., Ren, Y., Tan, X., Liu, W., et al. (2020). Applications of Human Skin Microbiota in the Cutaneous Disorders for Ecology-Based Therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 570261. doi.org/10.3389/fcimb.2020.570261.



L'ÉCOBIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

Pour en savoir plus sur NAOS, laboratoire français pionnier de l'écobiologie et fondateur de la marque BIODERMA, rendez-vous à l'adresse www.naos.com.