ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT

Année : 2023 **Thèse N° : 9**

LE MICROBIOTE CUTANÉ

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : 23/01/2023

Par

Madame Basma NADIRI
Né le 08 Août 1997 à Rabat

Pour l'obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Microbiote cutané , peau, pathologie cutané

Membres du Jury :

Monsieur Youness RAHALI Professeur de pharmacie galénique	**Président**
Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI Professeur de parasitologie	**Rapporteur**
Madame Laila Benzekri Professeur de Dermatologie – Vénérologie	**Juge**
Madame Hakima KABBAJ Professeur de Microbiologie	**Juge**
Monsieur Mohammed Rida TAGAJDID Professeur de Virologie	**Juge**

بسم الله الرحمن الرحيم

قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT

DOYENS HONORAIRES :
1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives
Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats
Mr. Azzeddine BOULAAJOUL

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages
Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances
Mr. Rachid BENNIS

Enseignant militaire

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - **Clinique Royale**
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique Méd. **Chef Maternité des Orangers**
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie **Inspecteur du SSM**
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie

Enseignant militaire

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal	Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Enseignant militaire

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-**Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est**.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif*	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie (mise en disponibilité)
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie

Enseignant militaire

Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie-chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation

Enseignant militaire

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique

Enseignant militaire

Février 2013

Pr.AHID Samir	Pharmacologie
Pr.AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr.AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr.AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr.AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr.BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr.BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr.BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr.ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr.EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr.EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.LATIB Rachida	Radiologie
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJA Houda	Chirugie Pédiatrique
Pr.OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI Younes	Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr.REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr.REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr.RKAIN Hanan	Physiologie
Pr.ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr.ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr.SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr.SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie

Enseignant militaire

Pr.ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr.ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*	Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr.BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa *	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSI Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie

Enseignant militaire

Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation

Enseignant militaire

Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie **Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop**.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 02/02/2022
KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives Humaines
FMPR

Enseignant militaire

Dédicaces

A Allah

Le Tout Puissant qui m'a inspirée et m'a guidée vers le bon chemin. Je Lui dois ce que je suis devenue. Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

A ma très chère Mère Khadija BOUINIDANE,

A la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aimable, affable, honorable : Vous êtes pour moi la source de tendresse et le symbole de la bonté par excellence.

Aucun hommage, aucun mot, aucun acte ne saurait être assez éloquent pour exprimer à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je vous porte.

Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation, mon bien être et pour parfaire ma formation.

Vos prières, votre soutien et vos conseils m'ont toujours été d'une aide précieuse.

Permettez-moi de saisir cette occasion pour témoigner ma grande admiration, estime et affection.

Puisse ALLAH, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime Mamati.

A mon très cher Père Abdelaziz NADIRI,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le respect et l'amour que je vous porte pour les peines et sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand couvert pour mener à bien mes études. Votre tendresse, votre affection continue, votre dévouement, vos conseils précieux et vos encouragements illimités m'ont permis d'atteindre le but désiré.

Ce travail, je vous le dois et vous l'offre.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous comble de santé, de prospérité et vous accorde une longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je t'aime Papa.

A Ma sœur Sophia et mon Frère Fahd

Les mots ne suffisent guère pour exprimer attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Je ne pourrais en aucun moment oublier les sacrifices que vous avez fait pour moi. Vous avez toujours été pour moi, un soutien précieux et permanent durant tous les moments difficiles.

En témoignage de toute affection que je porte pour vous, je vous dédie ce travail.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.

A ma famille

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien de l'amour que vous m'avez donné. J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui vous unissent.

A tous mes très cher(e)s ami(e)s,

Je vous dédie ce travail et je tiens à vous remercier et exprimer mes sincères sentiments d'amour fraternel que je vous porte. Je souhaite que nous puissions rester unis dans la tendresse et la fidélité et j'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et réussite.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Youness RAHALI

Professeur de pharmacie galénique
et Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la
Pharmacie à la faculté de médecine et de pharmacie
de Rabat

Nous vous remercions infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse.

Vos qualités humaines, vos sacrifices, votre dévouement et votre rigueur dans le travail n'ont jamais cessé de susciter en nous l'admiration la plus grande.

Votre modestie, jointe à vos compétences professionnelles et humaines, seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Veuillez croire, cher maître, en notre gratitude, notre estime et notre respectueuse considération.

A notre maitre et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Professeur de parasitologie, et chef de service de parasitologie et mycologie médicale à l'Hôpital Militaire d'Instructions Mohammed V Rabat

Vous avez été un enseignant, un mentor et un directeur de thèse idéal, offrant des conseils et des encouragements avec un mélange parfait de perspicacité et d'humour. Homme de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par votre compétence, votre charisme et votre humilité.

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Je souhaite être digne de la confiance que vous m'avez accordée.

Veuillez trouver, cher Maitre, dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame le professeur BENZEKRI Laïla

Professeur de Dermatologie – Vénérologie

C'est un honneur que vous ayez accepté de siéger sur mon comité de thèse.

Nous tenons aussi à vous remercier de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Votre compétence, vos qualités humaines et professionnelles et votre charisme suscitent mon admiration.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon estime et de ma considération.

A notre Maître et Juge de thèse

Madame le professeur KABBAJ Hakima

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de siéger sur mon comité de thèse. Que votre compétence et votre rigueur de travail soient pour nous un exemple à suivre.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur le Professeur TAGAJDID Mohammed Rida

Professeur de Virologie

L'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse nous tient à cœur. Nous tenons à vous exprimer notre reconnaissance et notre appréciation pour toute l'attention dont vous avez fait preuve en examinant ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre vive considération et de notre sincère gratitude.

Liste des abréviations

VIP	: Vaso-active intestinal peptide
CGRP	: Calcitonin-gene related peptide
GRP	: Gastrin-releasing peptide
SNEIC	: Système neuro-endocrino-imuno-cutané
MEC	: Matrice extracellulaire
GAGs	: Glycosaminoglycanes sulfatés
AtlE	: Autolysine de S. epidermidis
MSCRAMM	: Microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules
AAP	: Accumulation-associated protein
PIA	: Polysaccharide Intercellular Adhesion
PNSG	: Poly-N-succinyl-glucosamine
IFN-c	: Interférons c
TLR	: Toll-like receptor
PAMP	: Pathogen-associated molecular pattern
SCCmec	: Chromosome cassette staphylococcique mec
PBP	: Protéine de liaison à la pénicilline
CHIPS	: Protéine inhibitrice de la chimiotaxie des staphylocoques
Eap	: Extracellular adherence protein
PVL	: leucocidine de Panton-Valentin
SARM	: Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SAPHO	: Synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite
MD-2	: Myeloid differentiation 2
SGA	: Streptococcus Group A
NET	: Pièges extracellulaires neutrophiles
SLO	: Streptolysine O
LecA	: Lectine A
3OC12HSL	: 3-oxo-C12 homosérine lactone
UV	: Ultra-violet
HSV	: Virus de l'herpès simplex
IL	: Interleukine
AMP	: antimicrobial peptides
TLR2	: Toll-like receptor 2
AGCC	: Acide gras à chaîne courte
CD4	: Cellule dendritique 4
Th	: Lymphocyte T helper
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
PEDIS	: Perfusion, étendue, profondeur, infection et sensation
DFU	: Diabetic foot ulcer
Teff	: Lymphocytes T effecteurs (Teff)
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
AIP	: Autoinducing peptide

AOB : Bactérie oxydant l'ammoniac
LAB : Bactéries lactiques probiotiques

Liste des Figures

FIGURE 1 : STRUCTURE DE LA PEAU 4

FIGURE 2 : LES DIFFÉRENTES COUCHES ET CELLULES DE L'ÉPIDERME 5

FIGURE 3 : PROTOCOLE D'ÉTUDE MÉTAGÉNOMIQUE BACTÉRIENNE 26

FIGURE 4 : DISTRIBUTION TOPOGRAPHIQUE DES BACTÉRIES SUR LES SITES DE LA PEAU 54

FIGURE 5 : LE RÔLE DU MICROBIOTE CUTANÉ DANS LA MODULATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE 59

FIGURE 6 : VARIABILITÉ GÉNOMIQUE ET PHÉNOTYPIQUE DES SOUCHES DE P. ACNES DANS LA PEAU SAINE ET ACNÉIQUE 63

Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES ANALYSES GÉNOMIQUES POUR L'ÉVALUATION DES COMMUNAUTÉS MICROBIENNES 24

TABLEAU 2 : PEPTIDES ANTIMICROBIENS PRODUITS PAR S. EPIDERMIDIS ET LEUR SPECTRE D'ACTIVITÉ 33

TABLEAU 3 : EFFET DES HORMONES DÉRIVÉS DU STRESS SUR LA FLORE CUTANÉE.....52

Sommaire

1. GENERALITES CONCERNANT LA PEAU 4

1.1 STRUCTURE CUTANEE 4

1.1.1. L'épiderme 5

1.1.2. Le derme.....13

1.1.3. L'hypoderme 16

1.1.4. Les annexes cutanées 18

2. MICROBIOTE CUTANÉ 22

2.1. LE MICROBIOTE CUTANÉ : UNE EMPREINTE INDIVIDUELLE 22

2.2. ANALYSE DU MICROBIOTE CUTANÉ 22

2.2.1. CULTURE IN VITRO 22

2.2.2. MÉTHODES ET CIBLES DE SÉQUENÇAGE 23

2.3. COMPOSITION DU MICROBIOTE CUTANÉ 27

2.3.1. LA FLORE CUTANÉE RÉSIDENTE 28

2.3.2. LA FLORE CUTANÉE TRANSITOIRE 29

2.3.3. STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 29

2.3.4. STAPHYLOCOCCUS AUREUS 34

2.3.5. CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIA.....36

2.3.6. CORYNEBACTERIUM JEIKEIUM.....37

2.3.7. PROPIONIBACTERIUM ACNES OU CUTIBACTERIUM ACNES 39

2.3.8. STREPTOCOCCUS DU GROUPE A (S. PYOGENES) 43

2.3.9. PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....45

2.4. LES FACTEURS DE VARIATION DE LA FLORE CUTANEE NORMALE.....48

2.4.1. FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES.....48

2.4.2. LES NUTRIMENTS 50

2.4.3. LE SEXE 51

2.4.4. LE STRESS.....52

2.5. DISTRIBUTION TOPOGRAPHIQUE DES BACTERIES SUR LES SITES DE LA PEAU 53

2.6. EVOLUTION DU MICROBIOTE CUTANE AVEC L'AGE.....55

2.7. LE ROLE IMMUNITAIRE DU MICROBIOTE CUTANÉ 59

2.8. LE MICROBIOTE CUTANÉ ET SON RÔLE DANS LA PATHOGÉNIE.....62

2.8.1. L'ACNÉ 62

2.8.2. LE PIED DIABÉTIQUE.....66

2.8.3. PSORIASIS.....68

2.8.4. DERMATITE ATOPIQUE 70

2.8.5. ROSACÉE 72

2.9. LE MICROBIOTE CUTANÉ : UNE PERSPECTIVE REVOLUTIONNAIRE EN COSMÉTIQUE 74

Application de S. epidermidis sur la peau du visage.....74
Bactériothérapie pour traiter la dermatite atopique.....74
Modulation du microbiote cutané pour traiter l'acné vulgaire.....76
Application de bactéries non commensales sur la peau.....76
Bactéries génétiquement modifiées comme thérapie topique.....77
Application probiotiques sur la peau 78

Introduction générale

La peau est l'organe le plus grand de l'organisme, elle représente environ 15% du poids corporel et 1,80 m² pour un adulte de 75 kg. Elle est l'interface entre le corps et les agressions constantes du monde extérieur auxquelles elle s'adapte en permanence.
L'étude de la peau s'est souvent réduite à la description des différentes couches la constituant et aux échanges effectués par celle-ci. Mais l'avancée de la science a permis de mettre au jour qu'elle constitue un système écologique. Des milliers de bactéries, virus, champignons et acariens l'ont colonisée depuis l'aurore de la vie et constituent le "microbiote cutané".

L'avènement de nouvelles techniques moléculaires a permis de mettre en évidence la diversité microbienne cutanée. En effet, le séquençage des gènes a permis de déterminer la grande diversité existant au sein des communautés bactériennes détectées au niveau de la flore cutanée. Plus de 500 espèces ont été identifiées formant de véritables « empreintes digitales » microbiennes spécifiques d'un individu. Deux entités distinctes peuvent être identifiées au sein de la population microbienne cutanée : la fore « transitoire » et la flore « résidente ». La répartition des microorganismes au niveau de la peau varie selon le siège cutané avec une spécificité bactérienne associée à des niches humides, secs et sébacés.
Des études sur le microbiote cutané (composants microbiens et génomiques) à travers différents groupes d'âge ont mis en évidence la nature dynamique des communautés microbiennes de la peau, à partir des premiers stades de la vie après l'exposition initiale au microbiote maternel et se poursuivant avec des changements dans la structure et la diversité de la communauté jusqu'à un âge avancé.

Selon des études récentes, le microbiote est utilisé par l'hôte pour se protéger contre les pathogènes invasifs grâce à l'activité antimicrobienne directe des commensales et à leur capacité à induire des réponses immunes protectrices. Cependant, les perturbations résultant d'un déséquilibre (dysbiose) entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes peuvent engendrer une modification de la composition du microbiote, entraînant souvent l'apparition de pathologies (psoriasis, acné).

L'objectif principal de ce travail de thèse est de mettre la lumière sur la complexité et la diversité du microbiote cutané au niveau de la peau saine et le rôle que peut avoir ce microbiote dans le développement de certaines pathologies. Ce travail de thèse se décline en deux parties.

La première aborde la structure de la peau. La deuxième partie est centrée sur le microbiote cutané, en s'intéressant particulièrement à sa composition, son analyse, son rôle dans la pathogénie et les futures perspectives visant à moduler le microbiote de la peau dans la prise en charge clinique des maladies cutanées.

1. GENERALITES CONCERNANT LA PEAU

1.1 STRUCTURE CUTANEE

La peau représente environ 15% du poids corporel, elle est ainsi considérée l'organe le plus grand du corps humain avec une surface moyenne de 1.8 m^2 et une épaisseur variant entre 1.5 et 4 mm selon les différentes zones du corps [1]. Sur une coupe histologique de la peau, s'observent trois couches cellulaires bien distinctes d'origine embryologique différente : l'épiderme (couche superficielle) d'origine ectodermique, le derme (couche intermédiaire) et l'hypoderme (couche profonde) d'origine mésodermique (Figure 1). Il s'y retrouve également des annexes cutanées qui sont les glandes sudoripares et le système pilo-sébacé.

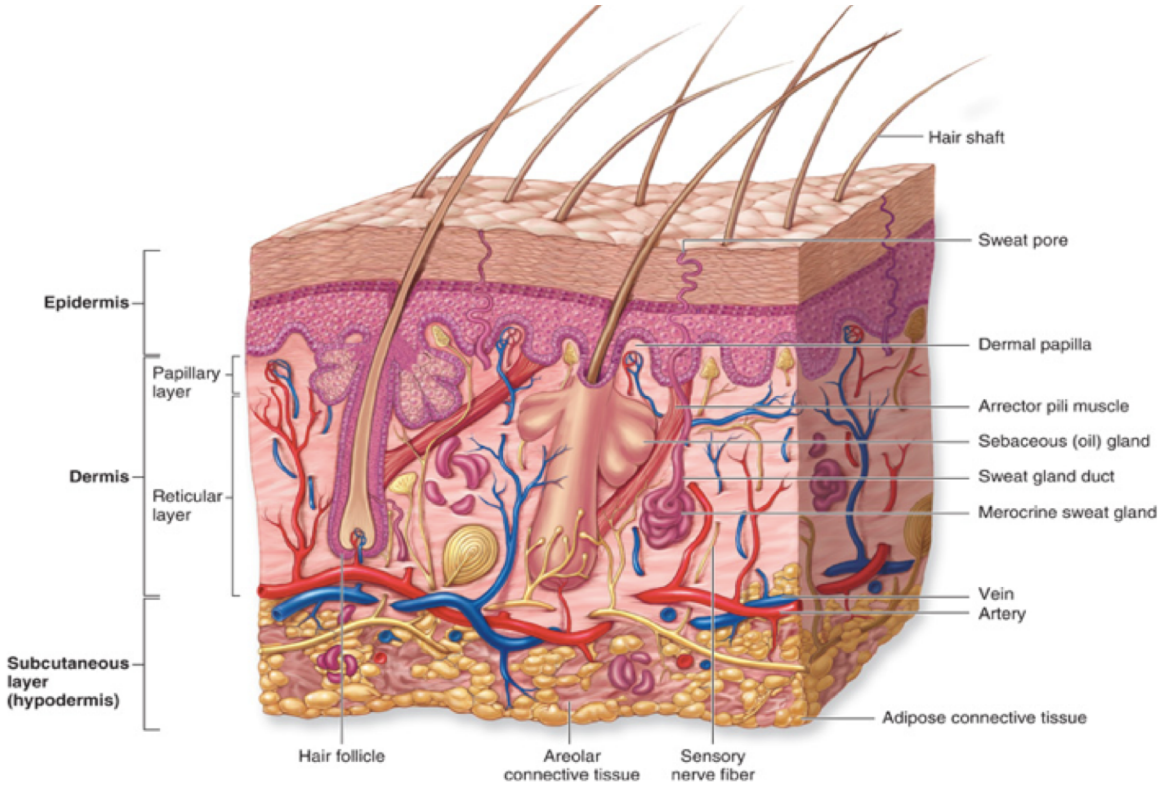

Figure 1 : Structure de la peau

La structure de la peau varie en fonction des régions cutanées, l'age, le sexe, les éthnies et les pathologies [2– 5].

L'étude de la structure et de la physiologie de la peau permet d'appréhender comment la composition du microbiote cutané varie en fonction de sa localisation ainsi que les facteurs qui influencent l'établissement de ce microbiote.

1.1.1. L'épiderme

L'épiderme, la couche la plus superficielle de la peau, est un épithelium de revêtement stratifié (possédant plusieurs couches de cellules), pavimenteux (les cellules les plus superficielles sont aplaties) et kératinisé (produit de la kératine), avec une épaisseur qui varie entre 0,05 mm au niveau des paupières jusqu'à 0.8-1.5 mm dans les régions palmo-plantaires [6]. Il est composé à 80% de kératinocytes (cellule productrice de kératine, une protéine qui

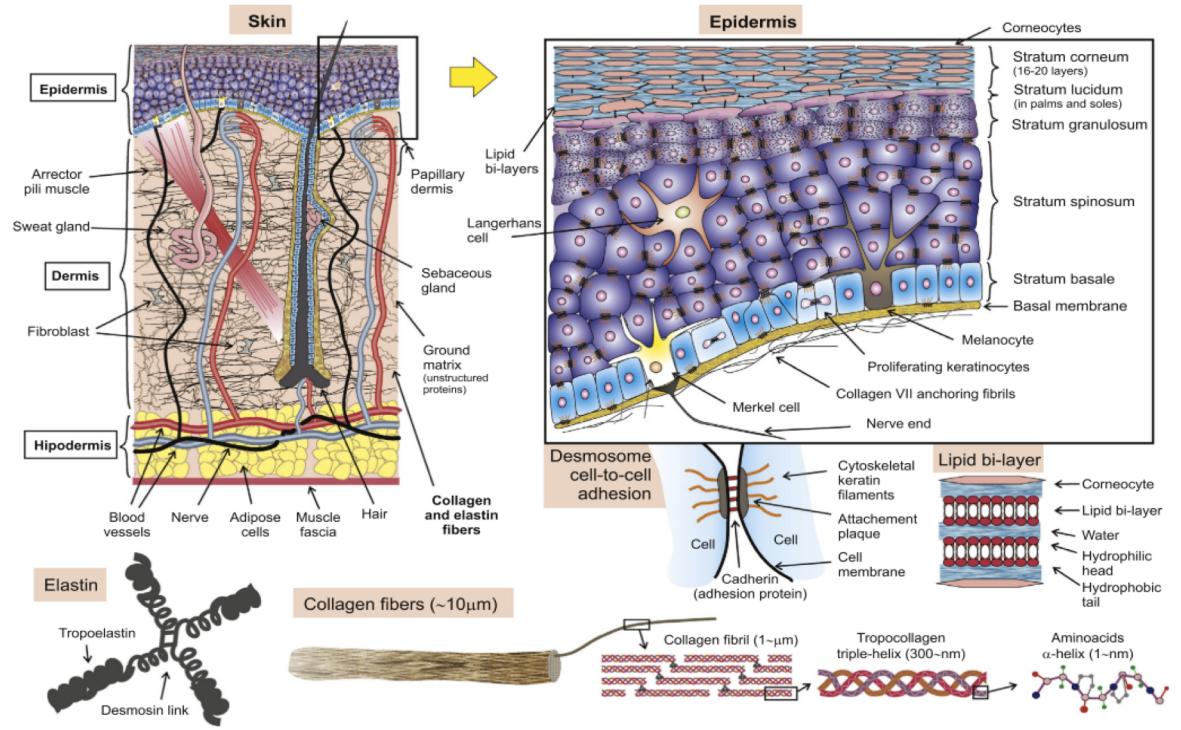

Figure 2 : Les différentes couches et cellules de l'épiderme

joue un role cyto-architectural et protecteur, présente dans l'épiderme, les cheveux, les poils et les ongles) et 5% d'autres cellules (mélanocytes, cellules de Merkel et cellules de Langerhans) [7,6]. Contrairement au derme, l'épiderme n'est pas vascularisé mais il est innervé.

L'épiderme humain est en constant renouvellement à partir des cellules souches de la couche basale, qui présentent un haut potentiel proliératif [8]. La division asymétrique des cellules souches en deux cellules filles différentes permet de maintenir l'équilibre entre les cellules nouvellement formées et les cellules perdues au cours du processus de desquamation [9] ; l'une de ces cellules filles a la capacité de s'auto-renouveler et l'autre, dite cellule à amplification transitoire (TAC = Transit Amplifying Cells), est engagée dans le processus de différenciation en plusieurs lignées cellulaires reconstituant l'épiderme [10,9].

a. *Les couches de l'épiderme*

L'épiderme se divise en quatres couches classées selon l'état de différenciation des cellules qui les composent, et qui sont de la surface vers la profondeur : couche cornée (*Stratum corneum*), couche granuleuse (*Stratum granulosum*), couche épineuse (*Stratum spinosum*) et couche basale/germinative (*Stratum basal/germinativum*) [6,11].

Le *Stratum basale* est en contact avec la jonction dermo-épidermique ou la membrane basale (qui sépare l'épiderme du derme) dont la cohésion est assurée par des hémidesmosomes [12]. Il est composé d'une assise de cellules souches kératinocytaires [11], mais également de mélanocytes (productrices de mélanine, responsable de la pigmentation, ce qui assure une protection vis-à-vis des rayons solaires), des cellules de Langerhans (cellules immunitaires) [13] et des cellules de Merkel-Ranvier (responsables de la sensation tactile fine) [14].

Stratum spinosum, aussi appelée la couche du corps muqueux de Malpighi, est constitué de

trois à quatres couches de kératinocytes (TAC) plus volumineux qui, en s'éloignant de la profondeur, s'allongent horizontalement. Ces cellules ont des projections cytoplasmiques en forme d'épines d'où leur nom de cellules épineuses. Ces épines correspondent à des nodules de Bizzozzero, des secteurs riches en desmosomes et tonofilaments. Toutes ces cellules sont donc solidement attachées les unes aux autres ce qui confère une très grande résistance mécanique [15– 18].

Au niveau de la couche granuleuse, les kératinocytes s'organisent en trois assises de cellules aplaties, fusiformes et parallèles. Ces cellules synthétisent deux types de granulations :

- Les granulations de kératohyaline : volumineuses et basophiles, dépourvues de membrane externe. Elle se composent d'une protéine riche en cystine (contribue à la formation du ciment interfibrillaire) et d'une phosphoprotéine riche en histidine : la profilagrinne, importante dans l'organisation du cytosquelette. Elle se transformera finalement, par déphosphorylation, en filaggrine (Filament aggregating protein) dans la couche cornée où elle agglutinera les filaments de cytokératine. Dans les couches les plus superficielles, la filaggrine est protéolysée en acide urocanique qui possède un fort pouvoir d'absorption des UV et en acide pyroglutamique ou PCA (acide pyrrolidone carboxylique) qui entre dans la composition du NMF (Natural Moisturizing Factor) ; le NMF ayant pour fonction d'assurer et de maintenir l'hydratation des couches superficielles de l'épiderme. [19–21].
- Corps d'Odland = Corps lamellaires = Kératinosomes : ce sont des organites qui dérivent de l'appareil de Golgi. En microscopie électronique, les corps lamellaires sont détectés au niveau des kératinocytes de la couche épineuse et, en plus grand nombre, dans les kératinocytes de la couche granuleuse. Ces éléments fusionnent

avec la membrane plasmique et déversent leur contenu (céramides, cholestérol, acide gras libres, cornéodesmosine et enzymes) dans l'espace intercellulaire (entre la couche granuleuse et la couche cornée) pour former une unité lamellaire amphiphile. Les lipides intercellulaires forment un « ciment » intercellulaire entre les cornéocytes de la couche cornée. Par ailleurs, l'hydrolase participe à la séparation et à la desquamation des cellules de la couche cornée [17,19,22,23].

Le *Stratum corneum*, la couche la plus superficielle de l'épiderme, est formé par empilement de 10 à 20 assises de kératinocytes morts, les cornéocytes [11]. Son épaisseur est d'environ 2 mm au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds et de 0.6 mm au niveau des paupières [24]. La structure générale du *Stratum corneum* peut être représentée schématiquement comme un « mur de briques et de ciment », représentés respectivement par les cornéocytes et les lipides intercornéocytaires ; toutefois, son artichitecture, en réalité, est beaucoup plus complexe [25].

La couche cornée peut elle-même être divisée en trois sous-couches :

- *Stratum lucidum* (couche claire) : appelée aussi la couche de transition, se présente parfois comme un espace pâle situé entre la couche granuleuse et la couche corné dans les peaux épaisses de la paume des mains et de la plante des pieds. Il s'agit d'une couche transparente dont les cellules sont aplaties et souvent dépourvues de noyaux et d'organites cellulaires mais contiennent de la kératohyaline, des filaments et une substance semi-liquide, l'éléidine, qui jouerait un rôle dans l'élaboration de la kératine palmo-plantaire [17,25].
- *Stratum compactum* (couche compacte) : représente la couche cornée proprement dite dont les cellules kératinisées sont étroitement liées par le ciment intercellulaire

et par des desmosomes (maintenant transformés en cornéosomes).

- *Stratum disjonctum* (couche desquamante) : correspond à la couche la plus externe où les kératinocytes sont totalement différenciés et appelés des cornéocytes : elles ne possèdent plus de noyaux et sont constituées principalement de kératine et de substance hygroscopique permettant la fixation de l'eau, NMF [24]. A ce niveau, les jonctions intercellulaires et les éléments de la matrice intercellulaire sont progressivement dégradés, ce qui amorce le processus de desquamation [11].

b. *Les cellules de l'épiderme*

– *Kératinocytes*

Les kératinocytes sont l'élément cellulaires dominant de l'épiderme (80% des cellules épidermiques), et jouent un rôle important dans la synthèse de la kératine, protéine fibreuse en hélice α riche en acides aminés soufrés (méthionine, histidine, cystine-cystéine).

Il existe deux familles de kératine : la kératine de type I qui est plus légères et plus acides, et la kératine de type II qui est plus basique et plus lourde. Des paires de kératines, une de chaque famille, sont nécessaires pour former des filaments intermédiaires, qui participent à leur tour, sous forme de faisceaux, à la résistance de l'épiderme face aux frictions quotidiennes [26].

Dans l'épiderme, les kératinocytes subissent un processus de kératinisation qui correspond aux modifications biochimiques et structurales survenant lors de la migration des kératinocytes depuis la couche basale jusqu'à la couche cornée. Les modifications morphologiques se résument comme suit :

- L'aplatissement progressif des cellules.
- La désolidarisation des cellules à partir du *Stratum granulosum*. Il y a alors une

disparition des digitations et des desmosomes.

- La dégénérescence progressive du noyau. Dans la couche basale le noyau est actif permettant la mitose et la synthèse protéiques. Dans la couche granuleuse, le début de dégénérescence se marque par un noyau picnotique (très basophile à chromatine densifiée) et dans la couche cornée, la dégénérescence est achevée : cellules anucléées.

Les cellules, une fois arrivées à la surface, se détachent et sont remplacées par celles qui les suivent. Ce phénomène de détachement cellulaire est appelé desquamation et fait appel à deux mécanismes: la destruction des membranes lipido-protéiques cornéocytaires et la dégradation enzymatique des cornéodesmosomes par des protéines spécifiques comme le SCCE (*stratum corneum* chymotryptic enzyme) [19].

– ***Mélanocytes***

Les mélanocytes (du grec « melas », noir) représentent moins de 1 % de la totalité des cellules de l'épiderme. Ils sont répartis régulièrement tout le long de la couche basale et possèdent des expansions cytoplasmiques appelées « dendrites mélanocytaires », qui leur permettent d'établir un contact avec les kératinocytes des couches suprabasales. Un mélanocyte épidermique intéragit en moyenne avec environ 36 kératinocytes épidermiques formant une « unité épidermique de mélanisation » [27]. La localisation des mélanocytes dans la couche basale de l'épiderme leur permet également d'interagir avec des fibroblastes dermiques. Un gène appelé DKK1, exprimé dans les fibroblastes dermiques, produit une protéine qui diminuera la croissance et la différenciation mélanocytaire. Le DKK1 est alors à l'origine de la couleur claire des régions palmo-plantaires, quelle que soit la couleur du reste de la peau [28].

La fonction principale des mélanocytes est la synthèse de la mélanine. Il existe deux sortes de pigments mélaniques : la phaeomélanine qui est jaune orangée, et l'eumélanine, pigment brun-noir qui est 1 000 fois plus photoprotecteur. La mélanine constitue un système photoprotecteur. Sous l'effet des irradiations, les mélanosomes se rassemblent autour du noyau et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes, « phénomène de capping ». Les eumélanines sont capables également d'absorber les radicaux libres générés dans les cellules par les radiations UV, empêchant que l'ADN soit endommagé [27].

- ***Cellules de Langerhans***

Acteur principal de l'immunité de la peau, les cellules de Langerhans appartiennent au système des phagocytes mononuclés et sont capables de fixer des antigènes étrangers de l'épiderme pour les présenter ensuite au lymphocyte immunocompétent.

D'origine médullaire, la cellule de Langerhans présente des organites cytoplasmiques spécifiques appelés granules de Birbeck [29]. Localisées dans les couches basales et suprabasales de l'épiderme, les cellules de Langerhans, représentent 2% à 3% de la population des cellules épidermiques, et leur densité varie de 200 à 1 000 cellules/mm^2 selon leur localisation anatomique [30,31].

Découverte en 1868 par Paul Langerhans, elles ont été décrites dans un premier temps comme étant des cellules du système nerveux [32]. Cent ans plus tard, l'équipe de Ralph Steinman avait permis la caractérisation des cellules présentatrices d'antigène, et les cellules de Langerhans sont alors identifiées comme étant des cellules dendritiques à un stade immature de leur vie [33,34].

Après avoir capté les antigènes extérieurs, les cellules de Langerhans doivent quitter la peau et gagner les ganglions lymphatiques pour pouvoir induire une réponse immunitaire

spécifique en présentant aux lymphocytes T ces antigènes. Ce sont ainsi des cellules mobiles et les seules à posséder la capacité de présentation antigénique au niveau des épithéliums [35].

- ***Cellules de Merkel***

Les cellules de Merkel constituent la population cellulaire minoritaire de l'épiderme et ne représentent que 1 % des cellules épidermiques. Elles ont été décrites pour la première fois par l'anatomiste allemand Friedrich Sigmund Merkel en 1875 qui les avait nommées « Tastzellen », qui veut dire « cellule du toucher » vu leur fonction sensorielle dans la peau [36]. Elles sont associées aux terminaisons nerveuses sensitives situées au niveau de la couche basale et sont particulièrement abondantes au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds [37,7].

En microscopie électronique, les cellules de Merkel se distinguent des autres cellules épidermiques par une taille petite (environ 10 µm), un grand noyau polylobé et un cytoplasme de granules denses, très riches en médiateurs biochimiques. Elles sont disposées parallèlement à la surface cutanée et projettent des expansions villositaires entre les kératinocytes adjacents auxquelles elles sont attachées par des petits desmosomes [38].

La fonction et le mode d'action des cellules de Merkel restent mal connus [39]. Au sein de l'épiderme,

elles jouent le rôle d'un mécanorécepteur qui, en réponse à une sollicitation mécanique, sécrètent des neuromédiateurs intervenant de manière non exclusive dans la modulation de la douleur [40]. Ce sont également des cellules neuro-endocriniennes produisant des neuromédiateurs (vaso-active intestinal peptide (VIP), somatostatine , substance P, bradykinine, calcitonin-gene related peptide (CGRP), gastrin-releasing peptide (GRP), acétylcholine, catécholamines, endorphines et enképhalines). Elles possèdent aussi les

récepteurs correspondants à certains de ces neuromédiateurs, ce qui laisse prétendre que les cellules de Merkel joueraient un rôle central dans le SNEIC (système neuro-endocrino-imuno-cutané) [39].

1.1.2. Le derme

a. Les cellules du derme

Le derme est un tissu conjonctif dense et fibro-élastique majoritairement constitué d'une matrice extracellulaire (MEC) composée de protéines fibreuses (collagène et élastine), de substance fondamentale et de glycoprotéines de structure.

- Le collagène, la protéine la plus abondante de l'organisme, est le composant principal de cette matrice et permet à la peau de résister aux chocs mécaniques [41].
- Les fibres élastiques, le deuxième élément fibreux de la MEC, responsable de l'élasticité et la souplesse de la peau, lui permettant de reprendre sa forme initiale après une déformation.
- La substance fondamentale du derme contient essentiellement les protéoglycanes qui sont des chaines de glycosaminoglycanes sulfatés (GAGs), liées à l'axe protéique dit protéine centrale (ou core protein, protéine cœur), et l'acide hyaluronique (ou hyaluronane) [42,43]. De plus, fortement chargées, les molécules d'acide hyaluronique sont très hydrophiles et attirent une grande quantité d'eau et d'ions positifs dans le liquide extracellulaire. L'ensemble forme un gel souple permettant la circulation de l'eau et des molécules dissoutes (constituants de la MEC, facteurs de signalisation cellulaire à l'état latent).
- Les glycoprotéines d'adhérence synthétisées par les fibroblastes sont la fibronectine

et les laminines. Molécules d'adhérence, elles modulent, par l'intermédiaire des intégrines, les interactions entre la matrice extracellulaire et les cellules, et régule donc la prolifération, la différenciation et la motilité cellulaire [44]. La fibronectine joue aussi un rôle important dans cicatrisation en favorisant la migration des fibroblastes et des macrophages vers la zone lésée [45].

Les fibroblastes qui sécrètent la matrice extracellulaire représentent la principale population cellulaire du derme. Le terme de fibroblastes désigne des cellules jeunes et très actives, capables de se transformer en fibrocytes caractérisés par une activité moindre mais pouvant être réactivés à la demande. Ils constituent une population cellulaire multifonctionnelle responsable avant tout de la synthèse de toutes les macromolécules de la MEC conjonctive (synthèse du collagène, de l'élastine, de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure) et la synthèse de la lame basale. Ils interviennent dans le remodelage de la MEC en synthétisant des enzymes protéolytiques dont les métalloprotéinases. Le maintien de la MEC est ainsi assuré par l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de ses constituants par les fibroblastes [46]. Ils jouent un rôle protecteur contre la constitution d'athéromes, via la métabolisation du cholestérol. Ils participent également à la défense anti-infectieuse et antivirale par la sécrétion de facteurs chimiotactiques et d'interféron α ; les fibroblastes sont considérés comme étant des cellules sentinelles capables de moduler les phénomènes immunitaires locaux. Ce sont aussi des cellules mécano-sensibles qui, selon le type de force détectée (tension, compression…), son amplitude et sa durée, répondent par une augmentation de synthèse de la MEC ou au contraire de cytokines inflammatoires [44].

b. *Structure et vascularisation*

L'épaisseur moyenne du derme est de 1,59 mm et varie, selon la région anatomique de 0,01

mm à 4,80 mm [47]. Il est particulièrement fin au niveau des paupières et en revanche très épais au niveau des paumes et des plantes. Le derme est subdivisé en deux zones :

- En surface, les papilles dermiques et le tissu immédiatement sous-jacent constituent le derme papillaire formé de tissu conjonctif lâche, très vascularisé. Au niveau de la substance fondamentale amorphe, sont visibles des fibres de collagène fines et orientées perpendiculairement à l'épiderme, des fibroblastes, les anses capillaires terminales, des terminaisons nerveuses et des cellules d'origine hématopoïétique.
- La couche profonde du derme, ou derme réticulaire, constitue la majeure partie du derme (80%), et est formée d'un tissu conjonctif dense. Les fibres de collagène épaisses et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans parallèles à la surface de la peau. Il contient des vaisseaux sanguins reliant les plexus sous-papillaires aux plexus cutanés situés à la jonction derme-hypoderme, des petits nerfs, les canaux excréteurs et des glandes sudorales des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) [44].

Les interactions entre l'épiderme et le derme sont capitales. L'épiderme n'étant pas vascularisé, sa croissance et sa différenciation ainsi que sa régénération dépendent du derme qui doit pouvoir, grâce à un réseau sanguin très structuré, lui assurer la nutrition et l'oxygénation tout en permettant l'élimination des déchets métaboliques. Outre son rôle nutritif, la vascularisation cutanée joue un rôle central dans la thermorégulation, le maintien de l'équilibre hydrique et de la pression artérielle par un tonus vasoconstricteur. À la jonction dermo-hypodermique, les artères sous-cutanées cheminent parallèlement à la surface cutanée formant le plexus profond d'où naissent les collatérales destinées à vasculariser les lobes graisseux, les glandes sébacées et les follicules pileux. A partir de ce plexus profond, émergent

perpendiculairement des artères de moyen calibre qui se réunissent pour former un second réseau anastomotique, le plexus artériel sous-papillaire. Le drainage veineux est assuré par un réseau veineux parallèle au réseau artériel.

Le système lymphatique a un trajet pratiquement parallèle au réseau artério-veineux. Il est équipé d'un système de valves anti-reflux permettant un drainage unidirectionnel. Son rôle est de transporter les cellules immunitaires et contribue à la défense contre les agressions microbiennes via les lymphocytes B et T, et à la génération d'anticorps. De plus, les vaisseaux lymphatiques participent à la préservation de l'équilibre hydrique de l'organisme par le drainage de l'eau, des ions et des macromolécules notamment les protéines et les lipides [39].

1.1.3. L'hypoderme

L'hypoderme, la couche la plus profonde de la peau, est un tissu conjonctif souple, graisseux et vascularisé, composé de lobules adipeux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage des nerfs et des vaisseaux destinés au derme [48]. Ce tissus adipeux est nommé blanc parce qu'il est composé d'adipocytes blancs qui constituent la plus importante réserve énergétique de l'organisme, contrairement au tissu adipeux brun qui génère l'énergie sous forme de chaleur [49]. L'hypoderme est situé immédiatement sous le derme auquel il est lié par des fibres de collagène et des fibres élastiques [19].

La localisation anatomique de ce tissu est un véritable caractère sexuel secondaire. Chez la femme, il est prépondérant au-dessous de la ceinture, dans la partie basse de l'abdomen et au niveau des hanches, fesses, et cuisses. Les adipocytes se trouvent aussi dans la glande

mammaire où ils fournissent l'énergie nécessaire à la lactation [50]. Chez l'homme, au contraire, il se concentre au-dessus de la ceinture, au niveau de l'abdomen et des épaules [51]. Alors que le tissu adipeux a été considéré, pendant très longtemps, sans aucune fonction physiologique, aujourd'hui, il est reconnu qu'il remplit de nombreuses fonctions, outre son rôle d'isolation thermique et de stockage de triglycérides.

- Fonction métabolique : le tissu adipeux est essentiellement considéré comme étant le plus grand réservoir énergétique mobilisable. Il est le site majeur de stockage d'énergie chez les mammifères ; les substrats métaboliques (glucose et acides gras en particulier) sont stockés sous la forme de triglycérides (TG) en période postprandiale. A l'inverse en période de jeûne, le glycérol et les acides gras sont libérés afin de fournir l'énergie nécessaire. Ce phénomène constitue la lipolyse.
- Fonction excrétoire : Les adipocytes produisent des « adipokines » qui sont molécules bioactives (lipidiques et protéiques). Certaines de ces molécules ont un statut d'hormone et agissent sur divers tissus-cibles périphériques, alors que d'autres pourraient agir localement par voie paracrine ou autocrine. Les adipokines sont également impliqués dans le contrôle des processus de remodelage et de développement du tissu adipeux (remaniements de la matrice extracellulaire, activation des cellules endothéliales microvasculaires, recrutement de cellules circulantes, contrôle de la différenciation et de la prolifération des précurseurs adipocytaires et vasculaires et de l'angiogenèse au sein du tissu adipeux) [52]. Ces molécules, notamment la leptine, la visfatine, l'IL-6 et le TNF- α, possèdent des propriétés pro-inflammatoires et anti-inflammatoires et jouent un rôle essentiel dans la régulation des processus immunitaire et inflammatoire [53].

En cas de restriction calorique, les adipokines pro-inflammatoires diminuent et les adipokines anti-inflammatoires augmentent ce qui contribue à la suppression de la fonction immunitaire. Chez les personnes ayant un statut métabolique normal, il existe un équilibre entre les adipokines pro- et anti-inflammatoires. Cet équilibre se modifie en faveur des médiateurs pro-inflammatoires lorsque le tissu adipeux se développe au cours de l'obésité. En conséquence, le statut pro-inflammatoire du tissu adipeux contribue à un état d'inflammation chronique et aux troubles métaboliques associés à l'obésité [54].

- Rôle protecteur : Cette couche hypodermique a essentiellement une fonction d'amortisseur des chocs et de protection du froid par isolation [7].

1.1.4. Les annexes cutanées

a. Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares sont classées en deux catégories : les glandes eccrines indépendantes des poils et les glandes apocrines annexées au follicule pileux.

- Les glandes sudoripares eccrines : d'origine ectoblastique, sont nombreuses, en moyenne 2 à 5 milliards chez l'homme, et sont distribuées sur toute la surface de la peau. Elle sont responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale [55]. Ce sont des glandes tubuleuses simples pelotonnées d'environ 5 mm de long composées de deux parties bien distinctes : le glomérule sudoral qui est un acinus producteur de sueur, et le conduit sudorifère qui évacue la sueur vers l'épiderme [56]. Les glandes sudoripares eccrines ont pour fonction principale la sécrétion de la sueur constituée à 99% d'eau d'électrolytes, représentés surtout par le chlorure de sodium [57]. En effet,

l'acétylcholine, sécrétée par les terminaisons nerveuses sympathique, stimule la sécrétion de sueur dont l'évaporation à la surface de la peau contribue à la thermorégulation du corps humain afin de maintenir une température interne constante à 37°C [55,58]. En outre, la glande sudoripare permet l'excrétion des métaux lourds, des composés organiques et des macromolécules [59].

- Les glandes sudoripares apocrines : décrites pour la première fois par Krause en 1844 et nommées plus tard par Schiefferdecker en 1922 [60,61], ces glandes sont localisées dans le derme profond de certaines zones du corps notamment autour de l'oreille, sous l'œil, sous les aisselles, autour de l'aréole du sein, du nombril et dans les régions génitales [62]. Elles possèdent une structure presque similaire aux glandes eccrines et s'en distinguent par le point d'abouchement de leur canal sudorifère qui s'ouvre au niveau du follicule pileux et non en surface de l'épiderme [63]. Présentes à la naissance, ces glandes ne seront actives qu'à partir de la puberté sous l'influence du système hormonal (les androgènes) et leur activité décroîtra au fil des années. Les glandes sudoripares apocrines produisent une sueur laiteuse qui contient de l'eau, de l'ammoniaque, des protéines, des pigments et des lipides [64]. Inodore à son émission, la sueur prendra une odeur malodorante à la suite de la décomposition des lipides en surface de la peau par les bactéries de la flore résidente [65].

b. Les glandes sébacées

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines tubuloalvéolaires à sécrétion holocrine, décrite pour la première fois par Eichorn en 1826. Localisées dans le derme moyen, leur distribution suit celle des follicules pileux auxquels elles sont associées, sauf au niveau de l'aréole du sein, gland pénien et gland clitoridien. Elles sont plus nombreuses sur le visage, en particulier sur le

front, et la partie supérieure du dos [66,67]. Cet appareil se retrouve dans l'angle obtus formé par le follicule pileux et l'épiderme et se jette dans le canal pilaire par le canal sébacé. Morphologiquement, la glande est composée de cellules indifférenciées et de cellules différenciées centrales. Les premières se retrouvent à la périphérie de la glande et elles se divisent activement. En deux semaines, elles se divisent et migrent vers le centre pour former des cellules différenciées, qui elles, vont contenir les enzymes nécessaires à la synthèse des lipides. En huit jours, celles-ci vont se transformer en cellules matures remplies de sébum composé principalement de triglycérides (57%), esters d'acides gras et d'alcool (26%) et de squalène (12%) [68]. Ce mélange lipidique joue plusieurs rôles. Outre ses propriétés fongistatique et bactériostatique, le sébum protège la peau contre les agressions cutanées, participe à la bonne tenue du *stratum corneum* et constitue un moyen de protection notamment pour les peaux blanches contre le rayonnement solaire.

c. *Le follicule pileux*

Le follicule pileux est une structure anatomique complexe qui correspond à une cavité où le poil prend naissance. Il dérive de l'invagination de l'épiderme dans le derme et prend la forme d'une bouteille dont le fond serait déprimé par la papille dermique qui, très vascularisé et innervé, assurera la nutrition du poil et constituera un véritable réservoir d'hormones de croissance.

Le follicule pilo-sébacé est une unité anatomique qui comporte [68] :

- Le poil ou la tige pilaire formé de la moelle (partie centrale, présente dans le poil mature), le cortex (composée de mélanine responsable de la pigmentation du cheveu) et la cuticule (enveloppe externe composée de cellules en forme d'écaille et assure la protection des couches inférieures) ;

- Le muscle arrecteur du poil, muscle horripilateur, ou muscle pilo-moteur est un faisceau de fibres musculaires lisses à innervation sympathique dont la contraction induite par le froid ou la peur entraine le redressement du poil.
- La glande sébacée ;
- La glande apocrine présente dans certaines régions du corps.

2. MICROBIOTE CUTANÉ

2.1. LE MICROBIOTE CUTANÉ : UNE EMPREINTE INDIVIDUELLE

La peau, le plus grand organe humain, est colonisée par des milliards de micro-organismes – bactéries, champignons, virus, archées – collectivement appelés microbiote.

Le terme « microbiome cutané » désigne, quant à lui, l'ensemble de ces micro-organismes, leur génome et leurs interactions avec leur environnement.

Ces micro-organismes, dont près de 25 % sont présents dans les follicules pileux et les glandes sudoripares, sont étroitement associés à l'hôte formant une empreinte microbienne individuelle. La grande diversité inter-individuelle des communautés bactériennes cutanées est associée à un degré élevé de variabilité intra-individuelle. Chaque individu présenterait une flore cutanée stable dans le temps qui lui est propre.

En effet, chaque microbiote est le reflet du patrimoine génétique de son hôte, de ses habitudes alimentaires, de son style de vie, de son exposition au stress, de sa profession, de son âge, de son hygiène, des médicaments qu'il consomme ainsi que des personnes et des animaux avec lesquels il cohabite…

2.2. ANALYSE DU MICROBIOTE CUTANÉ

2.2.1. Culture in vitro

La culture microbiologique est une technique de laboratoire historiquement employée pour identifier la composition du microbiote cutané. Par cet outil, une trentaine d'espèces bactériennes ont été définies [69], ce qui représente 10 à 50 % de la richesse microbienne totale

de la peau [70]. Cependant, certaines espèces ne sont pas cultivables et représentent approximativement 50-90% de la flore cutanée.

Les caractéristiques et fonctions métaboliques spécifiques identifiées par cette approche définissent le mode de vie de ces organismes (dépendance à l'oxygène, utilisation du carbone, résistance aux composés chimiques …) et permettraient d'établir des hypothèses cohérentes sur l'interaction hôte-microbiote [71]. Toutefois, la question qui s'impose est si la présence de certains micro-organismes spécifiques est la cause ou la conséquence des pathologies cutanées. Les thérapies antimicrobiennes assurent la régression des symptômes ce qui soutient l'hypothèse de l'implication des micro-organismes dans les maladies de la peau [72]. Néanmoins, la corrélation ne permet pas de conclure sur le rôle causal de ces micro-organismes dans les pathologies cutanées.

Puisque les micro-organismes interagissent étroitement avec l'hôte, une meilleure compréhension de cette relation complexe fait appel à des approches autres que la culture qui pourrait, par ailleurs, biaiser les résultats en surestimant des micro-organismes facilement cultivables et pas forcément les plus abondantes *in vivo*, au détriment de celles requérant des conditions ou facteurs de croissance spécifiques.

2.2.2. Méthodes et cibles de séquençage

Différentes méthodes d'analyse microbiennes, notamment le séquençage du gène marqueur, de la métagénomique et de la métatranscriptome peuvent conduire à des résultats variables. En effet, chaque approche méthodologique présente des avantages et des limites, et le choix de la méthode d'analyse appropriée repose sur les éléments suivants : la question, l'hypothèse, le type d'échantillon et les objectifs d'une étude.

Tableau 1 : Avantages et inconvénients des analyses génomiques pour l'évaluation des communautés microbiennes

Methodes	Avantages	Limites
Analyse du gène marqueur	– Préparation des échantillons simple, rapide et peu couteuse [73] – Bonne corrélation avec le contenu génomique [74] – Adapté aux échantillons à faible biomasse et – Echantillons fortement contaminés par l'hôte – Disponibilité d'une base de donnée large pour la comparaison [73]	– Absence de distinction entre les micro-organismes vivants, morts ou actifs – Soumise à des biais d'amplification – Résolution généralement limitée au genre du micro-organisme – Nécessite une connaissance à priori de la communauté microbienne [75]
Analyse métagénomique	– Déduire directement l'abondance relative des gènes fonctionnels microbiens, et l'identité taxonomique et phylogénétique des espèces microbiennes [76] – Aucun biais lié à la PCR – Estimer les taux de croissance *in situ* pour les organismes cibles avec des génomes séquencés	– Préparation et analyse d'échantillons relativement coûteuses et complexes – La contamination par l'ADN et les organites dérivés de l'hôte peut masquer les signatures microbiennes – Absence de distinction entre les micro-organismes vivants, morts ou actifs
Analyse du métatranscriptome	– Évaluation directe de l'activité microbienne – Perception de la variation intra-individuelle dynamique – Distinction entre les organismes vivants et les microorganismes quiescent ou morts	– Préparation et analyse des échantillons très coûteuse et complexe – La contamination par l'ARNm de l'hôte et l'ARNr doivent être éliminés – Les données sont biaisées en faveur des organismes avec des taux de transcription élevés

Séquançage de l'ADN

Le séquençage, permettant de déterminer l'ordre des nucléotides de l'ADN, a révolutionné la recherche scientifique. En 1977, Frederick Sanger et ses collègues avaient séquencé le premier génome d'un virus bactérien par synthèse enzymatique [77]. Dès lors, des améliorations techniques considérables ont permis l'émergence de nouvelles technologies de séquençage (NTS) dites « à haut débit ». Ces NTS ont considérablement accéléré la vitesse de séquençage et ont simultanément réduit son coût. L'utilisation des séquenceurs à haut débit a constitué un réel bouleversement et a conduit à une augmentation exponentielle du nombre de génomes bactériens séquencés. Ainsi, 98% des 26 000 génomes actuellement disponibles ont été séquencés durant cette dernière décennies. Les données disponibles sur les communautés microbiennes sont également en forte croissance, grâce aux approches métagénomiques.

La métagénomique : une analyse puissante du microbiote

Combinant les avancées du séquençage à haut débit et du big data, la métagénomique a bouleversé la vision des scientifiques du monde microscopique.

Pendant de longues années, la caractérisation de la composition des communautés microbiennes de l'organisme était limitée uniquement à la fraction cultivée. Par conséquent, les premières études microbiennes étaient relativement biaisées du fait qu'elles présentaient des résultats surestimant des micro-organismes facilement cultivables et pas forcément les plus abondantes *in vivo* (comme les espèces de Staphylococcus ou de Malassezia) au détriment de ceux requérant des conditions ou facteurs de croissance spécifiques [78]. Les progrès des nouvelles

technologies de séquençage (NTS) et le développement d'outils moléculaires, en particulier ceux ciblant l'ADN ribosomal 16S, ont permis de

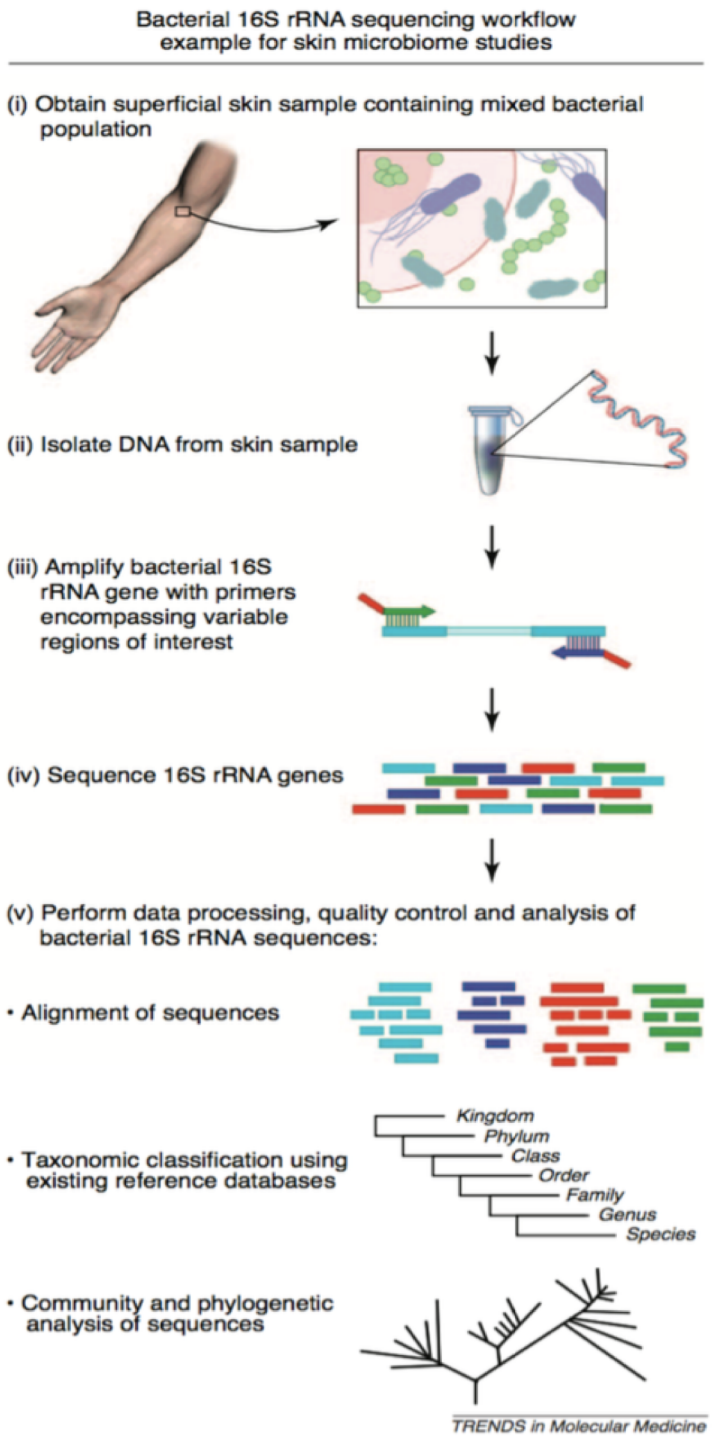

Figure 3 : Protocole d'étude métagénomique bactérienne

contourner les étapes de culture et de souligner l'importance de la fraction non-cultivée [79,80]. Deux approches sont possibles pour obtenir des données à partir d'échantillons d'ADN métagénomique. La première approche, plus ciblé et plus utilisée, est basé sur l'amplification par PCR (polymerase chain eaction) d'un gène (ou une région d'un gène), puis le séquençage de l'ensemble des amplicons ainsi obtenus. La cible principale est une région du gène codant l'ARNr 16S pour les procaryotes (bactéries) et l'ARNr 18S pour les eucaryotes (champignons). Ces gènes de structure mosaïque sont composés de régions très conservées et de régions variables propres à chaque espèce, constituant ainsi une sorte de code-barres biologiques. Cette approche phylogénétique ou méta-taxonomique permet-elle ainsi de caractériser la composition en espèces d'un échantillon. La seconde approche, dite métagénomique globale ou métagénomique « shotgun », consiste à séquencer directement l'ensemble de l'ADN de l'échantillon sans l'amplification ciblée. Cette stratégie permet d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et d'accéder, ainsi, aux fonctions du microbiote [81,82]. Il est important de noter que ces approches, sources de nombreuses données, soulèvent des difficultés (liées à leur stockage et à leur traitement) et des limites (l'identification du micro-organisme jusqu'à l'espèce est rare, absence de distinction entre les micro-organismes vivants ou morts).

2.3. COMPOSITION DU MICROBIOTE CUTANÉ

Le microbiote cutané se développe avec l'âge, pour atteindre en moyenne 1000 milliards de bactéries avec plus de 500 espèces différentes, et 1000 espèces de virus, champignons et parasites [83]. Deux catégories distinctes peuvent être identifiées au sein de la population microbienne cutanée : la fore « transitoire » ou temporaires et la flore « résidente » [84].

2.3.1. La flore cutanée résidente

La flore résidente est constituée de germes commensaux vivant aux dépens de leur hôte sans provoquer de maladie. La répartition et la composition de cette flore sont relativement stables ; lorsqu'elle est perturbée de façon transitoire (suite à l'utilisation d'antibiotiques, un lavage de la peau ...), elle est capable de se régénérer spontanément et très rapidement. La flore résidente est composée de quatre groupes majoritaires, les phyla Actinobacteria (52%), Firmicutes (24%), Proteobacteria (16%) et Bacteroidetes (5%) [85,86]. Les genres présents en plus grande quantité sont Propionibacterium spp (P. acnes, P. granulosum et P. avidum) et Corynebacterium spp. (C. accolens, C. jeikeium, C. urealyticum, C. amycolatum, C. minutissimum, C. striatum). Ce sont des bacilles aéro-anaérobies facultatifs à Gram positif appartenant au phylum Actinobacteria. Dans le phylum Firmicutes, les staphylocoques à coagulase négative constituent les espèces les plus fréquemment trouvées dont trois prédominent : S. epidermidis (représente plus de 90% de la flore résidente aérobique), S. haemolyticus (au niveau des jambes, des bras et des espaces interdigitaux) et S. hominis (au niveau du creux inguinal, axillaire et périnée) [87]. En effet, l'abondance de chaque groupe est fortement dépendante des caractéristiques de la niche appropriée. Par ailleurs, l'espèce fungique prédominante est la levure Malassezia qui représenterait plus de 80% des champignons présents sur la peau. D'autres germes sont également associés à la flore résidente notamment des parasites de la famille des acariens tels les Demodex qui se nourrissent de résidus de peau et de sébum, et certains virus (appartenant à la famille de Papillomavirus).

2.3.2. La flore cutanée transitoire

La flore transitoire est composée le plus souvent de germes saprophytes issus de l'environnement ou d'autres flores commensales de l'organisme (notamment de la flore digestive). Elle reflète une contamination récente et peut donc varier au cours de la journée selon l'environnement et selon les activités. Il est à savoir que cette flore ne prolifère pas grâce à l'effet protecteur de la flore cutanée résidente. Il s'agit d'une flore saprophyte qui se nourrit de matières organiques en décomposition provenant de l'environnement [88]. Par ailleurs, elle peut comporter des germes pathogènes opportunistes pouvant entraîner une maladie si les défenses de l'hôte sont défaillantes. Cette flore transitoire est constituée d'entérobactéries (Escherichia coli), de streptocoques du groupe B (Firmicutes), bacilles aéro-anaérobies facultatifs et aérobies stricts à Gram négatif, cocci à Gram positif et de Pseudomonas aeruginosa (Proteobacteria). Le Staphylococcus aureus, impliqué dans la dermatite atopique, est également une des espèces transitoires les plus communes.

2.3.3. Staphylococcus epidermidis

Les Staphylocoques epidermidis sont des cocci à Gram positif, groupés en amas (grappes de raisin), immobiles et non sporulés. Les petites colonies blanches ou beiges de 1-2 mm de diamètre, la sensibilité à la desferrioxamine et l'activité coagulase négative permettent de distinguer facilement S.epidermidis de presque tous les autres staphylocoques. Généralement inoffensive, cette bactérie commensale prépondérante de la peau est désormais considérée un agent pathogène « accidentel » impliqué dans 30% des infections sanguines nosocomiales et plus de 30% des infections des prothèses [89–91].

Plusieurs facteurs extrinsèques contribuent à la conversion de S. epidermidis d'un micro-organisme ubiquitaire de la microflore résidente en un agent infectieux. Cette bactérie infecte principalement les hôtes vulnérables, notamment les toxicomanes, les personnes sous traitement immunosuppresseur, les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), les nouveau-nés prématurés et les patients porteurs d'un dispositif médical [92]. Les principales portes d'entrée de ces infections sont les corps étrangers tels que les cathéters et les implants [93]. Après leur entrée dans le corps humain, les souches virulentes de S. epidermidis forment des biofilms qui protègent partiellement les bactéries en division du système immunitaire de l'hôte et des antibiotiques exogènes. Une fois que S. epidermidis atteint la circulation sanguine, il peut provoquer une septicémie, une endocardite de la valve native ou d'autres affections subaiguës ou chroniques dans les groupes de patients à risque décrits ci-dessus [94, 95]. Un facteur de complication majeur dans la prise en charge des infections sanguines à S. epidermidis est l'inadéquation de nombreux traitements antibiotiques courants. La formation du biofilm réduit l'accès des antibiotiques à la bactérie et nécessite souvent le retrait des dispositifs médicaux implantables [96].

Outre les infections associées aux dispositifs médicaux invasifs, les personnes présentant des masses tumorales nécrotiques provenant de carcinomes épidermoïdes avancés ulcérés, de cancers de la tête et du cou, de carcinomes mammaires et de sarcomes ont une forte probabilité d'être infectées par S. epidermidis. De plus, la chimiothérapie myélosuppressive rend les malades neutropéniques, ce qui augmente le risque de septicémie[97].

Les traitements médicaux de l'infection par S. epidermidis vont des antibiotiques systémiques à la modification et au retrait des dispositifs médicaux. Les recherches actuelles suggèrent que l'adhérence bactérienne aux biomatériaux dépend des propriétés physico-chimiques de surface

des bactéries (les angles de contact, les potentiels zêta et la composition élémentaire de la surface cellulaire) et celle des biomatériaux [98–100]. Il a été démontré que S. epidermidis adhère aux surfaces hautement hydrophobes et que les polymères tensioactifs réduisent la fixation aux surfaces des prothèses ou des cathéters [100,101]. La protéine autolysine AtlE, qui possèdent un domaine de liaison à la vitronectine, a été identifiée comme un facteur de fixation probable. Lorsque le gène AtlE est perturbé, le mutant de S. epidermidis qui en résulte présente une hydrophobie de surface réduite et une adhérence réduite à une surface de polystyrène [102]. L'analyse structurelle et fonctionnelle de la surface de S. epidermidis a permis d'identifier d'autres facteurs d'adhérence dont les composants de surface microbiens reconnaissant les molécules de la matrice adhésive (MSCRAMM : microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules) [103,104]. D'autres protéines spécifiques de S. epidermidis qui peuvent être impliquées dans l'attachement aux matériaux plastifiés sont notamment Aas1, Aas2, SdrF et AAP (accumulation-associated protein) [105,106].

La virulence de S. epidermidis a également été associé au processus d'adhérence intercellulaire. Lorsque S. epidermidis pénètre dans le corps via un cathéter, par exemple, la bactérie produit des facteurs responsables de la croissance, de l'évasion immunitaire et l'adhérence. En effet, la Polysaccharide Intercellular Adhesion (PIA) et la poly-N-succinyl-glucosamine (PNSG), toutes les deux codées par le locus ica, médient l'adhérence intercellulaire et sont impliquées dans la virulence [107,108]. Il est supposé que d'autres facteurs de virulence sont régulés par les loci agr (accessory gene regulator), sar et sigB. Dans un système de régulation complexe, ces trois loci sont impliqués dans la détection du quorum et potentiellement dans la formation du biofilm (capsule visqueuse) [98,109]. Les études sur le système agr montrent que le locus agr ne régule pas uniquement les facteurs de virulence, mais

d'autres gènes impliqués dans la physiologie de la bactérie. Ce locus, également présent chez des souches de staphylocoques non pathogènes, n'a pas encore été étudié dans des conditions " mutuelles " à la surface de la peau. La compréhension et l'inhibition des biofilms sont d'un grand intérêt et pourraient augmenter l'efficacité des antibiotiques contre les infections associées aux dispositifs médicaux invasifs ou les septicémies à S. epidermidis. Des études en cours permettent d'élucider le rôle des anticorps anti-PIA dans la prévention de la formation de biofilms [110]. La thérapie par interféron IFN-c, en plus des anticorps contre les protéines spécifiques de liaison à la surface de S. epidermidis, s'est également avérée efficace pour prévenir l'adhérence sur cathéters [111].

Selon des études récentes, de nombreuses souches de S. epidermidis produisent des lantibiotiques, des peptides antibactériens contenant de la lanthionine, également appelés bactériocines. Parmi les différentes bactériocines identifiées, il y a l'épidermine, l'épilancine K7, l'épilancine 15X, Pep5 et la staphylococcine 1580 [112–114]. D'autres peptides antimicrobiens présents à la surface de la peau ont récemment été identifiés comme provenant de S. epidermidis [115]. Pep5 et l'épidermine sont les staphylococcines de S. epidermidis les plus étudiées de part leur rôle potentiel dans la destruction de souches de Staphylococcus multirésistantes aux antibiotiques. Plusieurs études utilisent ces deux microorganismes ou leur peptides antimicrobiens dans des tests d'inhibitions de souches pathogènes [116]. Par exemple, Pep5 et l'épidermine réduisent la colonisation de cathéters en silicone par S. epidermis préalablement isolés d'infections (Tableau 2) [117].

Tableau 2 : Peptides antimicrobiens produits par S. epidermidis et leur spectre d'activité [116,117]

Peptides antimicrobien	***Micro-organismes sensibles***
Pep5	*S. aureus, SCN, Corynebacterium*
Epidermine / Staphylococcine 1580	*S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus sp., Corynebacterium sp., Propionibacterium acnes*
Epilancine K7	*SCN*
Epilancine 15X	*Enterococcus sp., Stapylococcus sp., Streptococcus sp.*

S. epidermidis est capable de coloniser l'épiderme de l'hôte parce que ce micro-organisme fournit un niveau de protection supplémentaire contre certains pathogènes communs, notamment par l'inhibition croisée des phéromones. Le locus agr produit des phéromones peptidiques modifiées, qui affectent ensuite les systèmes agr de diverses espèces en activant des loci agr autonomes et en inhibant des loci agr non autonomes [117,118]. L'activation d'agr signale à la bactérie qu'une densité appropriée est atteinte et entraîne une régulation négative des facteurs de virulence [119]. La détection du quorum diminue les facteurs favorisant la colonisation et augmente les phéromones (d-hémolysine, d-toxine ou d-lysine) [120]. Ces phéromones affectent le signal agr des bactéries concurrentes (comme S. aureus) et conduisent finalement à l'inhibition de la colonisation [118]. Les phéromones sont étudiées pour leur potentiel thérapeutique, comme la d-toxine, qui réduit l'attachement de S. aureus aux surfaces polymères [119].

Staphylococcus epidermidis permet la protection de la peau via le déclenchement des réponses immunitaires de l'hôte. En effet, S. epidermidis influence la réponse immunitaire innée des kératinocytes par la signalisation des récepteurs Toll-like (TLR). Les TLR sont des récepteurs

de reconnaissance de motifs moléculaires qui reconnaissent spécifiquement les molécules produites par les agents pathogènes, appelées motifs moléculaires associés aux agents (PAMP, Pathogen-associated molecular pattern). La modulation du système immunitaire de la peau jouerait un rôle important dans la défense contre les agents pathogènes. Grâce à " l'amorçage cellulaire ", les kératinocytes sont capables de répondre de manière plus efficace et efficiente aux agents pathogènes. De nouvelles données suggèrent que la présence de S. epidermidis sur la peau amplifie la réponse des kératinocytes aux agents pathogènes. L'élimination de S. epidermidis (c'est-à-dire par une utilisation excessive d'antibiotiques topiques) peut être préjudiciable à l'hôte pour deux raisons. Premièrement, l'élimination de S. epidermidis élimine les peptides antimicrobiens endogènes de la bactérie, ce qui permet à des organismes potentiellement pathogènes de coloniser la peau plus efficacement. Ensuite, en l'absence d'amorçage bactérien de la peau, l'hôte peut être moins efficace dans la lutte contre l'infection.

2.3.4. Staphylococcus aureus

S. aureus coagulase-positif est caractérisé par des colonies rondes de couleur jaune d'or et la β-hémolyse totale de la gélose au sang. Les pathologies liées au Staphylococcus aureus vont des infections cutanées mineures aux maladies invasives et potentiellement mortelles. Les infections cutanées à Staphylococcus aureus regroupent l'impétigo, la folliculite, les furoncles et les abcès sous-cutanés, et par la production de toxines exfoliantes, le syndrome de la peau échaudée staphylococcique. La bactérie peut également provoquer des infections invasives graves telles que l'arthrite septique, l'ostéomyélite, la pneumonie, la méningite, la septicémie et l'endocardite [121–123]. L'élaboration de toxines superantigènes peut déclencher le syndrome du choc toxique staphylococcique. Des conditions particulières prédisposent la peau

aux infections à S. aureus tel que la dermatite atopique (DA). Comme S. epidermidis, le S. aureus est également une cause fréquente d'infection chez les patients porteurs de cathéters [124]. Actuellement, les infections à S. aureus sont traitées par des antibiotiques et par le retrait des implants infectés si nécessaire [125]. Malheureusement, il est crucial de noter qu'il y a une augmentation spectaculaire des souches résistantes aux antibiotiques, tant dans les hôpitaux que dans la communauté [126]. L'émergence de la résistance à la méthicilline est due à l'acquisition d'un élément d'ADN transférable appelé chromosome cassette staphylococcique mec (SCCmec). Une cassette (types I-V) porte le gène mecA, codant pour la protéine de liaison à la pénicilline PBP2a [127–129]. Par recombinaison spécifique au site, SCCmec s'intègre dans le génome. Normalement, les β-lactamines se lient aux PBP de la paroi cellulaire, perturbent la synthèse de la couche de peptidoglycane et tuent la bactérie. Cependant, les antibiotiques β-lactamines ne peuvent pas se lier à PBP2a, ce qui permet à une bactérie contenant le gène mecA de survivre à l'élimination par les β-lactamines [129]. Il a été découvert que les plasmides confèrent aux staphylocoques une résistance à la kanamycine, à la tobramycine, à la bléomycine, à la tétracycline et à la vancomycine [130, 131]. Le Staphylococcus aureus exprime de nombreux facteurs de virulence, à la fois sécrétés et associés à la surface cellulaire, qui peuvent être impliqués dans des maladies infectieuses.

Staphylococcus aureus sécrète la protéine inhibitrice de la chimiotaxie des staphylocoques (CHIPS) qui se lie au récepteur du peptide formique et au récepteur C5a des neutrophiles, interférant ainsi avec la chimiotaxie des neutrophiles [132]. La protéine dadhérence extracellulaire de S. aureus Eap adhère à la molécule d'adhésion intracellulaire-1 sur les neutrophiles, et empêche l'adhésion et l'extravasation des leucocytes [133]. Staphylococcus aureus sécrète également un arsenal de toxines qui endommagent les cellules hôtes, notamment

des superantigènes (entérotoxines A-E, toxine-1 du syndrome du choc toxique, ETA, B et D) et des cytoxins (a-, b-, d-, c- hémolysine, leucocidine de Panton-Valentin (PVL), leucocidine E-D, exotoxine de S. aureus) [121,122,134]. Bien que la PVL soit épidémiologiquement associée aux infections à SARM, sa contribution à la virulence est contestée. L'expression de la PVL dans une souche de S. aureus, qui ne contenait pas la toxine auparavant, a augmenté la virulence dans un modèle de pneumonie murine. Pourtant, la délétion isogénique de PVL dans les souches USA300 et USA400 de SARM n'a montré aucune réduction de la virulence. Les enzymes extracellulaires sécrétées par S. aureus qui peuvent contribuer aux lésions tissulaires comprennent les protéases, les lipases, l'hyaluronidase et la collagénase [122,135]. La sécrétion de l' α-hémolyse par S. aureus entraîne la formation de pores dans les membranes des cellules cibles et l'activation ultérieure de la voie inflammatoire du facteur nucléaire NF-κB [136].

2.3.5. Corynebacterium diphtheria

Les corynéformes sont des actinobactéries à Gram positif, non mobiles et anaérobies facultatifs. Ces bactéries sont divisées en deux espèces : C. diphtheriae et les corynébactéries non diphtheriae (diphtéroïdes). Corynebacterium diphtheriae est classé par biotype : gravis, mitis, belfanti et intermedius, selon la morphologie des colonies et les tests biochimiques. Corynebacterium diphtheriae est encore divisé en souches toxinogènes et non toxinogènes. Les C. diphtheriae toxinogènes produisent la toxine diphtérique hautement létale, qui peut induire une toxémie globale mortelle. Les C. diphtheriae non toxinogènes (ne produisant pas de toxine) sont capables de produire une septicémie, une arthrite septique, une endocardite et une ostéomyélite [137–139]. Les C. diphtheriae non toxinogènes et toxinogènes peuvent être isolés

d'ulcères cutanés chez des alcooliques, des toxicomanes par voie intraveineuse et chez des hôtes ayant de mauvaises conditions d'hygiène [140–142]. La virulence de Corynebacterium diphtheriae est principalement attribuée à la toxine diphtérique, une exotoxine de 62 kDa [143].

L'invasion de l'exotoxine est une série complexe d'événements qui implique la translocation dans le cytosol et entraîne l'arrêt de la synthèse des protéines.

2.3.6. Corynebacterium jeikeium

Les corynébactéries non diphteriae, les diphtéroïdes, constituent un groupe diversifié comptant 17 espèces différentes dont certaines ne sont pas présentes sur la peau humaine. Parmi ces espèces, C. jeikeium (anciennement connu sous le nom de groupe CDC JK) est la plus fréquemment retrouvée sur la peau et le plus important sur le plan médical. Au cours des dernières années, les diphtéroïdes de Corynebacterium ont gagné en intérêt en raison du nombre croissant de publications sur les infections nosocomiales. Corynebacterium jeikeium provoque des infections chez les patients immunodéprimés en raison de la présence de tumeurs malignes sous-jacentes, de dispositifs médicaux implantés ou d'un défaut de la barrière cutanée [144]. En outre, C. jeikeium est supposé être la cause d'une éruption papulaire présentant des caractéristiques histologiques de botryomycose [145]. Une fois que la bactérie pénétre la barrière cutanée, elle peut provoquer une septicémie ou une endocardite [146]. Le traitement de Corynebacterium jeikeium diffère de celui des autres micro-organismes à Gram-positifs puisqu'il est résistant à de nombreux antibiotiques. Cependant, il reste sensible aux glycopeptides, notamment la vancomycine ou la teicoplanine. La résistance de Corynebacterium jeikeium aux antibiotiques provient de divers facteurs, notamment

l'acquisition de gènes résistants aux antibiotiques, la synthèse polycétidique d'enzymes FadD et d'acide corynomycolique qui sont également susceptibles de jouer un rôle central dans la croissance de C. jeikeium. Le manganèse joue un rôle important dans la croissance et la survie des bactéries pathogènes. En effet, la conversion des radicaux d'oxygène est souvent assurée par des superoxyde dismutases dépendantes du manganèse [147]. C. jeikeium code une superoxyde dismutase à manganèse ainsi qu'une catalase pour éliminer les superoxydes et assurer une protection contre le H_2O_2 toxique produit par l'hôte ou les bactéries concurrentes. L'enzyme superoxyde dismutase peut également fonctionner pour prévenir les dommages oxydatifs du tissu épidermique, un moyen potentiel par lequel les bacteries protègent l'hôte.

La séquence du génome de C. jeikeium révèle également de nombreuses protéines présentant une homologie avec les facteurs d'adhésion et d'invasion d'autres pathogènes à Gram-positif [148]. Il s'agit notamment des protéines SurA et SurB (protéines de surface similaires à celles du streptocoque du groupe A et des streptocoques du groupe B), des protéines Sap (protéines ancrées à la surface qui ressemblent aux facteurs de virulence de C. diphtheriae utilisés dans la formation des pili), de la protéine CbpA (appartient à la famille MSCRAMM) et de la protéine NanA (similaire aux neuraminidases de Streptococcus pneumoniae) [149–152]. Corynebacterium jeikeium est considéré comme élément de la flore cutanée normale, tout comme S. epidermidis [153]. Elle colonise plus particulièrement les zones axillaires, inguinales et périnéales [154]. Presque toutes les infections causées par C. jeikeium sont nosocomiales et surviennent chez des patients présentant des affections préexistantes. Comme pour S. epidermidis, C. jeikeium est ubiquiste et largement inoffensive. Elle peut offrir une protection épidermique par la production de composés de type bactériocine utilisées pour lutter contre les pathogènes et les concurrents potentiels, notamment la bactériocine d'AucA [155].

2.3.7. Propionibacterium acnes ou Cutibacterium acnes

Communément présenté comme la cause de l'acné vulgaire, P. acnes est un bacille anaérobie aéro-tolérante à Gram positif qui produit de l'acide propionique comme sous-produit métabolique. Cette bactérie réside dans les glandes sébacées, produit son énergie à partir des acides gras du sébum et est sensible aux rayons ultraviolets en raison de la présence de porphyrines endogènes [156].

Propionibacterium acnes est impliqué dans plusieurs affections telles que la folliculite, la sarcoïdose et les infections systémiques entraînant une endocardite [157,158]. Occasionnellement, P. acnes provoque le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose, hyperostose et ostéite), une infection systémique inflammatoire chronique [159]. Dans la glande sébacée, P. acnes produit des acides gras libres suite au métabolisme des triglycérides. Ces sous-produits peuvent irriter la paroi folliculaire et induire une inflammation par chimiotaxie neutrophile vers le site de résidence. L'inflammation due aux lésions du tissu hôte ou à la production de facteurs immunogènes par P. acnes conduit ensuite à des infections cutanées [160,161].

L'affection cutanée la plus connue associée à P. acnes est l'acné vulgaire, qui touche jusqu'à 80 % des adolescents aux États-Unis [162]. Plusieurs facteurs contribuent à la susceptibilité d'un individu. Les androgènes, les médicaments (y compris les stéroïdes et les contraceptifs oraux), le modèle de kératinisation du follicule pileux, le stress et les facteurs génétiques contribuent tous à la prédisposition à l'acné [163,164]. Cliniquement, les patients présentent des unités pilo-sébacées distendues, enflammées ou cicatrisées. Les lésions acnéiques non inflammatoires forment des comédons ouverts ou fermés, tandis que les lésions acnéiques inflammatoires se développent en papules, pustules, nodules ou kystes. Comme S. epidermidis,

P. acnes provoque de nombreuses infections postopératoires. Les prothèses articulaires, les cathéters et les valves cardiaques transportent la microflore cutanée dans l'organisme [165]. Le traitement des infections à P. acnes varie en fonction de la présentation de la maladie. Pour l'acné, divers médicaments et stratégies de prévention sont actuellement utilisés. Le peroxyde de benzoyle et les antibiotiques topiques sont respectivement bactéricides et bactériostatiques contre les infections à P. acnes. Les rétinoïdes topiques tels que la trétinoïne et l'adapalène réduisent l'inflammation et baisse l'expression et la fonction des TLR2 [166]. Les antibiotiques oraux, administré aux personnes souffrant d'acné modérée, ont un effet anti-inflammatoire et permettent de réduire le nombre de P. acnes sur la peau [167]. L'isotrétinoïne orale, un composé apparenté au rétinol (vitamine A), est actuellement le seul traitement qui entraîne une rémission permanente [168]. De rares infections systémiques, y compris l'endocardite, qui peuvent se développer après une opération ou chez des patients immunodéprimés, ont été traitées efficacement avec de la pénicilline ou de la vancomycine [169–171].

Les facteurs de virulence proposés pour P. acnes comprennent des enzymes qui aident à l'adhérence et la colonisation du follicule. En particulier, la mucinase (hyaluronate lyase) dégrade l'hyaluronane dans la matrice extracellulaire, contribuant potentiellement à l'adhérence et à l'invasion [172]. Le génome de P. acnes code également pour des sialidases et des endoglyco-céramidases impliquées dans la dégradation du tissu hôte [162]. P. acnes produit également des biofilms, limitant l'accès des antibiotiques au site de l'infection [173]. Des études ont montré que les TLR jouent un rôle important dans l'inflammation associée à l'infection par P. acnes. En effet, cette bactérie est capable d'induire l'expression de TLR2 et TLR4 dans les kératinocytes [174], et la libération d'interleukine IL-6 par les macrophages murins [175]. Ces données combinées montrent que P. acnes interagit avec TLR2 pour induire

une activation cellulaire. L'infection par Propionibacterium acnes stimule également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-8 (impliquée dans la chimiotaxie des neutrophiles), le facteur de nécrose tumorale-a, IL-1b et IL-12 [176,177].

Les principaux facteurs contribuant à l'acné sont l'augmentation de la production de sébum et, potentiellement, la prolifération de *P. acnes*. Des études suggérent que l'implication de P. acnes dans l'inflammation est relativement mineure et que la croissance bactérienne anormale dans les canaux sébacés pourrait être un effet secondaire de l'inflammation plutôt qu'une cause profonde. Bien que la bactérie soit communément associé à la pathogenèse de l'acné, les patients en bonne santé comme ceux qui sont sujets à l'acné sont colonisés [70]. Des études ont également montré que les antibiotiques réduisent principalement l'inflammation et n'inhibent que secondairement la croissance de *P. acnes* [167]. Ces données sous-entendent que *P. acnes* a un faible potentiel pathogène et un rôle mineur dans le développement de l'acné. La prévalence de *P. acnes* sur une peau saine suggère une relation de commensalisme ou de mutualisme plutôt que de parasitisme.

Pour obtenir de l'énergie à partir des triacyclglycérols abondants dans le sébum, *C. acnes* sécrète une triacylglycérol lipase, GehA. En tant que produit de la fermentation des triacylglycérols, C. acnes sécrète des acides gras à chaîne courte (AGCC). Les principaux AGCC sont l'acétate (C2), le propionate (C3) et le butyrate (C4). Du fait de son métabolisme, *C. acnes* produit majoritairement de l'acide propionique, d'où provient son ancien nom, *Propionibacterium*. En effet, l'acide propionique contribue au maintien de la couche acide à la surface de la peau. Le pH physiologique d'une peau saine varie de 4,1 à 5,8. Une augmentation du pH a été rapportée dans la dermatose atopique, la rosacée et l'acné, mais aussi dans les peaux âgées et sèches. Les enzymes impliquées dans le maintien de la fonction de barrière cutanée, la différenciation des

cellules épidermiques et la production et l'accumulation de lipides dépendent du pH. Par exemple, la sphingomyélinase hydrolyse les sphingolipides pour libérer des céramides sur le *stratum corneum*, une molécule essentielle sur la peau. Son activité est régulée par le pH ; la dermatite atopique a été corrélée à une altération de l'activité de la sphingomyélinase et à un pH cutané élevé.

La peau est constamment exposée aux rayons UV, ce qui déclenche la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les ROS oxydent les lipides, les protéines et l'ADN, entraînant des dommages cellulaires et contribuant à la carcinogenèse cutanée. Les cellules épithéliales ont de multiples mécanismes de défense pour réduire les niveaux de ROS sur la peau, tels que la production de mélanine et d'enzymes aux propriétés antioxydantes. En parallèle, il a été rapporté que l'enzyme sécrétée par C. acnes , l'oxygénase radicalaire de Propionibacterium acnes (RoxP), exerce une activité antioxydante. RoxP est la première enzyme antioxydante bactérienne extracellulaire à être caractérisée. Il a été démontré que RoxP augmentait la viabilité des monocytes et des kératinocytes stressés par les ROS in vitro, même à des niveaux plus élevés que le groupe non stressé. De plus, dans la kératose actinique (KA), un stade initial du cancer de la peau autre que le mélanome, la fonction antioxydante des cellules hôtes s'avère déficiente. Dans les sites affectés par AK, l'analyse de l'ARN 16 a montré une diminution de *C. acnes*, et les niveaux de RoxP détectés in vivo par un biocapteur de capacité étaient inférieurs à ceux des zones saines.

*Dans une étude, des souris immunisées, avec P. acnes tué par la chaleur et ensuite confrontées à des lipopolysaccharides, ont montré une sensibilité accrue à TLR4 et une régulation à la hausse de MD-2 (*Myeloid differentiation 2*) [178]. Il a également été démontré que les propionibactéries produisent des bactériocines ou des composés similaires aux bactériocines,*

notamment la propionicine PLG-1, la jenseniine G, la propionicine SM1, SM2, T1 et l'acnécine avec une activité contre plusieurs souches de propionibactéries, plusieurs bactéries lactiques, certaines bactéries à Gram-négatif, des levures et des moisissures [179–181]. Réduire la colonisation de P.acnes par l'utilisation d'antibiotiques pourrait théoriquement ainsi augmenter la susceptibilité de l'hôte aux infections par des agents pathogènes.

2.3.8. Streptococcus du groupe A (S. pyogenes)

Le SGA, coccus Gram-positif, est connu pour causer des infections superficielles ainsi que des maladies invasives. La bactérie est β -hémolytique sur gélose au sang et catalase-négatif.

Les infections à streptocoques du groupe A sont diverses dans leur présentation, les plus courantes étant l'angine, une infection des muqueuses et l'impétigo de la peau. Les infections superficielles diffèrent selon l'âge et la morphologie cutanée. L'impétigo non bulleux (pyodermie) prédomine chez les nourrissons et les enfants. Le rhumatisme articulaire aigu post-infectieux non pyogène peut suivre une infection de la gorge et la glomérulonéphrite post-streptococcique peut suivre une infection de la peau ou de la gorge [181]. Le SGA est également associé à des infections cutanées plus profondes comme la cellulite et l'érysipèle, des infections du tissu conjonctif et du tissu adipeux sous-jacent. Les infections bactériennes sont généralement associées au diabète, à l'alcoolisme, aux déficiences immunitaires, aux ulcères cutanés et aux traumatismes. La fasciite nécrosante invasive, ou maladie "mangeuse de chair", est associé à un degré élevé de morbidité et de mortalité. Le SGA peut également provoquer des infections dans de nombreux autres organes, notamment les poumons, les os et les articulations, les muscles et les valvules cardiaques, imitant essentiellement le spectre pathologique de S. aureus. Le traitement de la maladie à streptocoque du groupe A dépend de

la localisation, de la gravité et du type d'infection. Les infections superficielles telles que l'impétigo sont facilement éradiquées avec des pommades antibactériennes topiques telles que la mupirocine ou l'acide fusidique. Les infections cutanées plus étendues sont traitées par des antibiotiques oraux tels que la pénicilline, l'érythromycine ou la clindamycine [182]. Les infections invasives nécessitent des antibiotiques systémiques et un soutien intensif ; le débridement chirurgical des tissus dévitalisés est essentiel à la prise en charge de la fasciite nécrosante [183]. Dans la plupart des cas, le SGA est sensible aux β-lactamines (pénicilline), mais dans les infections graves, l'antibiotique échoue en raison de l'inoculum important de bactéries et de la capacité du SGA à réguler à la baisse les PBP pendant la phase de croissance stationnaire [184]. Le SGA est capable de subvertir la réponse immunitaire de l'hôte de diverses manières. En inhibant le recrutement des phagocytes, le SGA exprime les protéases ScpC ou SpyCEP, qui clivent et inactivent la chimiokine neutrophile IL-8 [185,186]. Le SGA produit également une peptidase C5a qui clive et inactive le sous-produit chimio-attractif de la cascade du complément de l'hôte [187,188]. Les souches invasives de SGA produisent des DNases (également connues sous le nom de streptodornases) qui dégradent les pièges extracellulaires neutrophiles (NET) à base de chromatine utilisés par le système immunitaire inné de l'hôte pour piéger les bactéries circulantes [189, 190]. Les toxines formant des pores, la streptolysine O (SLO) et la streptolysine S, sont largement cytolytiques contre les cellules de l'hôte, y compris les phagocytes. Divers superantigènes streptococciques, par exemple SpeA, SpeC et SmeZ, peuvent favoriser une expansion rapide des lymphocytes T clonaux et déclencher un syndrome de type choc toxique [191]. Le SGA provoque des maladies chez les individus fragiles comme chez les individus sains, ce qui illustre une symbiose parasitaire entre le SGA et l'hôte. Les avantages potentiels du SGA pour l'hôte peuvent être déchiffrés dans certaines

interactions du SGA avec l'épithélium de l'hôte. Par exemple, plusieurs études ont montré que la SLO favorise la cicatrisation des plaies in vitro en stimulant la migration des kératinocytes [192]. L'activation du plasminogène dans l'épiderme entraîne la chimiotaxie des kératinocytes, la suppression de la prolifération cellulaire et la réépithélialisation potentielle des plaies [193].

2.3.9. Pseudomonas aeruginosa

Cette bactérie aérobie Gram négatif, en forme de bâtonnet, est bien connue pour sa capacité à produire des molécules fluorescentes, notamment la pyocyanine (bleu-vert), la pyoverdine ou fluorescéine (jaune-vert) et la pyorubine (rouge-brun). La fluorescence et l'odeur sucrée semblable à celle du raisin permettent d'identifier facilement P. aeruginosa parmi les autres bactéries à Gram négatif. Pseudomonas aeruginosa est communément trouvé dans les zones non stériles des individus en bonne santé et, tout comme S. epidermidis, est considéré comme un constituant normal de la microflore naturelle de l'Homme. La bactérie vit de manière inoffensive sur la peau humaine, mais elle est capable d'infecter tous les tissus avec lesquels elle entre en contact. Des exigences métaboliques souples et non contraignantes permettent à P. aeruginosa d'occuper une grande variété de niches, ce qui en fait un pathogène opportuniste par excellence. En raison de l'innocuité générale de la bactérie, les infections surviennent principalement chez les patients fragiles, particulièrement, les personnes immunodéprimées atteintes du SIDA, de mucoviscidose, de bronchectasie, de neutropénie et de maladies hématologiques et malignes. La principale porte d'entrée est la peau endommagée. Le passage sanguin entraîne des infections osseuses, articulaires, gastro-intestinales, respiratoires et systémiques. Sur la peau, P. aeruginosa provoque occasionnellement des dermatites ou des infections plus profondes des tissus mous. Les infections graves sont traitées avec des

antibiotiques injectables, tels que les aminoglycosides (gentamicine), les quinolones, les céphalosporines, les uréidopénicillines, les carbapénèmes, les polymyxines et les monobactames, bien que la multirésistance aux médicaments soit de plus en plus fréquente en milieu hospitalier et chez les personnes infectées de façon chronique (par exemple, les patients atteints de mucoviscidose). Pseudomonas aeruginosa sécrète de l'alginate (matrice fibreuse extracellulaire de polysaccharides), protégeant la bactérie de la destruction phagocytaire et potentiellement de l'accès aux antibiotiques [194]. Le matériel pulmonaire post-mortem provenant de patients atteints de mucoviscidose et infectés par P. aeruginosa montre que les cellules bactériennes forment des micro-colonies distinctes entourées de fibres. Pseudomonas aeruginosa produit également une variété de toxines et d'enzymes, dont le lipopolysaccharide, l'élastase, la protéase alcaline, la phospholipase C, les rhamnolipides et l'exotoxine A, contre lesquels l'hôte produit des anticorps [195]. La régulation de ces facteurs de virulence est très complexe et est modulée par la réponse de l'hôte. En outre, la contribution de nombreuses toxines à la virulence bactérienne reste controversée, les souches dépourvues de toxines présentant toujours une virulence dans les modèles murins d'infection [195].

Des études montrent que P. aeruginosa est capable de détecter les altérations du système immunitaire de l'hôte et d améliorer leur phénotype de virulence. En effet, l'interféron-γ se lie à une protéine de la membrane externe de Pseudomonas aeruginosa, OprF, entraînant l'expression d'un facteur de virulence dépendant de la détection du quorum, la lectine (lecA) [196,197]. P. aeruginosa présente une résistance accrue aux antibiotiques ; elle exprime des gènes qui codent pour des enzymes qui hydrolysent des antibiotiques spécifiques, plus précisément, la céphalosporinase AmpC, des β-lactamases (PSE, OXA, TEM, SHV et autres types de classe A) et des métallo-carbapénémases [198]. La résistance aux antibiotiques résulte

également de mutations du gène codant pour la porine D2, OprD [199]. La résistance aux aminoglycosides se produit par l'acquisition de cassettes de résistance génique parfois présentes dans des intégrons codant simultanément pour des métallo-β-lactamases [200]. D'autres mécanismes de résistance aux antibiotiques sont attribués à la régulation ascendante de pompes d'efflux, comme le système MexAB-OprM et à des mutations dans les topoisomérases II et IV [201,202].

Des études suggèrent que P. aeroginosa protège l'hôte contre une variété d'infections. Les sous-produits de Pseudomonas sont si puissants que plusieurs ont été transformés en médicaments commerciaux. L'un des produits les plus connus d'un Pseudomonas (en particulier P. fluorescens) est l'acide pseudomonique A, également appelé mupirocine [203]. La mupirocine est l'un des seuls antibiotiques topiques utilisés dans le traitement des infections topiques causées par des agents pathogènes staphylocoques et streptococciques. Le Staphylococcus aureus présentant une résistance à plusieurs antibiotiques est souvent sensible à la mupirocine. Pseudomonas aeruginosa produit également des composés ayant une activité antimicrobienne similaire. Le peptide appelé PsVP-10, s'est révélé avoir une activité antibactérienne contre Streptococcus mutans et S. sobrinus [204]. En outre, P. aeruginosa empêche la croissance de certaines espèces fongiques comme Candida krusei, C. keyfr, C. guilliermondii, C. tropicalis, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. pseudotropicalis, C. albicans, Torulopsis glabrata, Saccharomyces cerevisiae et Aspergillus fumigatus [205]. Des études ont montré que P. aeruginosa et C. albicans coexistent au niveau de l'hôte et que la diminution de P. aeruginosa entraîne la croissance de C. albicans. Le mécanisme par lequel P. aeruginosa inhibe C. albicans peut être dû à la molécule de détection du quorum 3-oxo-C12 homosérine lactone (3OC12HSL) [206]. Il est montré que cette molécule et d'autres, comme la 1-hydroxyphénazine

ou la pyocyanine, inhibent la phase filamenteuse de la croissance de C. albicans. La répression de la croissance microbienne par P. aeruginosa n'est pas limitée aux levures, et est également observée avec Helicobacter pylori [207].

L'élimination de P. aeruginosa de la peau, par l'utilisation d'antibiotiques oraux ou topiques, peut inversement permettre une colonisation et une infection aberrantes par les levures. Ainsi, la présence ubiquitaire de la bactérie pourrait contribuer à empêcher la colonisation par des organismes plus pathogènes, ce qui fait de P. aeruginosa un acteur majeur du système immunitaire inné cutané de l'hôte.

2.4. LES FACTEURS DE VARIATION DE LA FLORE CUTANEE NORMALE

2.4.1. *Facteurs physico-chimiques*

La flore microbienne varie de manière qualitative et quantitative selon *le pH, la température, l'humidité et le rayonnement ultra-violet.* Le pH moyen normal cutané est légèrement acide, variant entre 4 et 7 (le pH au niveau du front et des orteils est de 4.6 et 7, respectivement) [208]. Les zones corporelles les plus humides se caractérisent par des densités bactériennes importantes et sont généralement à pH plus élevé. Ce facteur est d'une importance capitale pour le maintien et la sélection de la flore cutanée normale et la défense de la peau contre les agents pathogènes. En effet, la flore bactérienne se développe généralement dans un milieu physiologique légèrement acide (Le pH optimal des Propionibactéries est 5,5). A contrario, *S. aureus* nécessite un pH plus élevé pour se développer ; à pH 5, sa croissance est alors inhibée. Certaines bactéries commensales sont capables d'hydrolyser les lipides en acides gras libres, par conséquent, le pH de la peau est acidifié [209].

Le pH cutané est également impliqué dans la régulation de l'intégrité de la couche cornée et sa régénération. La peau est un organe en renouvellement permanent, ainsi, les bactéries doivent ré-adhérer très rapidement à la surface cutanée. Alors que le pH physiologique diminue l'activité des peptidases responsables de la desquamation cutanée, le pH alcalin 9 augmente la dissociation des bactéries endogènes [210,211].

La température à la surface de la peau varie selon les zones corporelles (35 °C au niveau des aisselles, 30 °C au niveau de la plante des pieds) et les conditions environnementales extérieures. Elle dépend également des variations physiologiques liées aux réponses vasculaires du derme qui constituent un système de régulation. Ce système permet d'obtenir des fluctuations de la température cutanée allant de 30 à 40 °C, pour des fluctuations de la température extérieure de 15 à 40 °C [88]. La température, comme le pH, modifie la composition de la flore cutanée. Une humidité élevée et une faible température favorisent la colonisation par des bactéries Gram négatif sur le dos et les pieds. De même, une température et un taux d'humidité élevés sont associés à une augmentation de la quantité des bactéries sur le dos, les voûtes axillaires et les pieds [212].

La flore cutanée est également impactée la lumière du soleil. Le rayonnement solaire, et surtout le rayonnement UV, présente un intérêt particulier en raison de son effet antibactérien et destructeur des cellules de la peau. Une exposition intense de la peau aux rayons UV peut augmenter sa susceptibilité aux infections et exacerber les symptômes associés, comme dans le cas du virus de l'herpès simplex (HSV) [213]. D'autre part, certaines bactéries peuvent protéger la peau de l'effet destructeur des rayons UV. Selon des études récentes, les cyanobactéries et les *lactobacilles* à la surface de la peau diminueraient l'intensité de la pigmentation et l'apparition de dommages liés au photo-vieillissement [214]

2.4.2. Les nutriments

Les nutriments disponibles dans le sébum ou la sueur sont indispensables à la croissance des micro-organismes cutanés. Les besoins diffèrent selon qu'il s'agisse de la flore résidente et la flore transitoire et selon l'espèce. En effet, la teneur en nutriments permettra de déterminer la diversité et la densité de la flore cutanée.

L'azote : Certains micro-organismes cutanés nécessitent une source d'azote organique. Les besoins en acides aminés de *Micrococcus spp., Staphylococcus spp., Propionibacterium spp. et Malassezia. spp*. comprennent l'arginine, la cystéine, la méthionine, la valine et un acide aminé aromatique [215–219]. Ceci suggère que ces acides aminés, qu'ils soient libres ou sous forme de peptides, sont constamment disponibles dans l'environnement de la peau.

Les lipides : *Corynebacterium spp*. et *Malassezia spp*. ont un besoin absolu en lipides pour leur croissance [220,221]. Quant aux *Staphylococcus spp*., bien qu'ils n'aient pas besoin de lipides, en l'absence de biotine, l'acide oléique s'y substitue [222]. Les lipides sont essentiels à la croissance de certains micro-organismes, toutefois, la microflore cutanée peut-être également inhibée par des acides gras à chaîne moyenne, notamment les acides laurique et myristique qui inhibent les bactéries transitoires et résidentes [223], alors que les bactéries transitoires sont plus sensibles aux acides linoléique et linolénique [224].

Les sphingolipides du *stratum corneum* se sont avérés d'une forte activité antimicrobienne, *in vitro*, contre les micro-organismes transitoires et résidents [225]. Cela pourrait contribuer à réduire la colonisation par les organismes transitoires et moduler la colonisation par les microorganismes résidents [226].

Les vitamines : Les *Staphylococcus spp., Micrococcus spp., Propionibacterium spp*. et certains *Corynéformes* aérobies nécessitent des vitamines pour leur croissance, notamment la biotine, la

nicotinamide, le pantothénate et la thiamine, ce qui suggère que ces vitamines sont librement disponibles sur la peau [217,227,222].

Les sels minéraux et ions inorganiques : les besoins des micro-organismes cutanés en ions inorganiques sont similaires à ceux de tout autre procaryote associé à l'Homme. Des concentrations relativement élevées (millimolaires) de phosphate, de magnésium et de sulfate sont nécessaires, ainsi que d'autres d'ions requis en concentrations micromolaires comme cofacteurs pour les enzymes. Les ions inorganiques influencent la physiologie des micro-organismes en contribuant au potentiel osmotique de l'environnement, ce qui affecte directement l'activité de l'eau. Cela peut, en partie, expliquer la raison pour laquelle les bactéries Gram négatif sont incapables de coloniser la peau de façon permanente puisqu'elles ne peuvent pas s'adapter à un potentiel osmotique élevé. En revanche, les bactéries à Gram positif sont capables de tolérer des concentrations élevées de sel et peuvent se développer dans un environnement à faible activité de l'eau [228,229].

2.4.3. Le sexe

Les différences de composition en espèces entre le microbiote d'un individu mâle et femelle résultent des propriétés spécifiques au sexe de la peau. En effet, les hommes présentent des niveaux plus élevés d'activité des glandes sébacées et sudoripares que les femmes, ce qui contribue fortement aux différences biochimiques de la surface de la peau [230,231]. Même la présence ou l'absence de poils corporels pourrait donner lieu à d'autres micro-environnements susceptibles de favoriser la croissance de micro-organismes spécifiques à une niche [86,232]. Vraisemblablement, une plus grande variété résulte d'une peau plus fine, d'un pH plus bas et d'une production de sueur moins intense [233]. Les hormones sexuelles, qui affectent le

fonctionnement des cellules immunitaires, sont également cruciales [234]. Les interactions entre le microbiote, l'équilibre hormonal et les mécanismes immunitaires de l'organisme sont définies comme le « microgenderome » [235].

2.4.4. Le stress

Des études montrent que le stress et les molécules de stress exogène modifient de manière significative la fonction de perméabilité de la barrière cutanée, la composition des lipides et des peptides antimicrobiens (AMP) et les processus de réparation des plaies. En effet, Les médiateurs de stress peuvent altérer la physiologie bactérienne et augmenter la virulence, par conséquent, le passage d'un état non pathogène à un état pathogène.

Le tableau suivant résume les effets des hormones dérivées du stress sur la flore cutanée :

Tableau 3 : Effet des hormones dérivés du stress sur la flore cutanée

Bactéries	***Effets des médiateurs de stress***
Staphylococcus epidermidis	Les glucocorticoïdes diminuent les effets des cellules T activées par un super antigène et inhibent la prolifération des cellules T induite par l'exotoxine staphylococcique et la libération de cytokines [236].
Propionibacterium acnes	Le cortisol et les stéroïdes exacerbent considérablement l'inflammation associée à *P. acnes* via la stimulation du TLR2 [237,238].
Pseudomonas aeruginosa	La norépinéphrine augmente l'expression du facteur d'attachement PA-1 de *P. aeruginosa* et augmente la formation de biofilm [237,239].

Staphylococcus aureus	La norépinéphrine augmente la capacité à former des biofilms [240].
Corynebacterium jeikeium	Expression réduite des régulateurs transcriptionnels impliqués dans le métabolisme des glucides de *C. jeikeium en* raison d'un métabolisme des sucres moins polyvalent ; variations dans le nombre de capteurs métallorégulateurs tels que *C. jeikeium* pathogène importe principalement des ions métalliques directement de l'hôte pendant les réponses de stress hypoglycémique ou ionique [237].
Streptocoque du groupe A	Les catécholamines améliorent la croissance probablement en augmentant la disponibilité du fer [237].

2.5. DISTRIBUTION TOPOGRAPHIQUE DES BACTERIES SUR LES SITES DE LA PEAU

La répartition des microorganismes au niveau de la peau varie selon le siège cutané avec une spécificité bactérienne associée à des niches humides, secs et sébacés. Généralement, la diversité bactérienne semble plus faible au niveau des régions sébacées, notamment le front, les plis rétro-auriculaires, les narines et le dos, suggérant une sélection des germes [241,242]. La dominance des *Propionibacterium spp*. au niveau de la niche sébacée confirme les études classiques décrivant *Propionibacterium spp.* comme des résident lipophile des follicules pileux pauvres en oxygène. Les analyses métagénomiques ont aussi révélé que les staphylocoques ont un fort pouvoir d'adaptation. Ils sont aéro-anaérobies facultatifs et se trouvent aussi bien sur la surface cutanée qu'au niveau des follicules pileux pauvres en oxygène. Ils se situent dans des

sites exposés secs tels que les paumes de mains et avant-bras ainsi que dans des sites clos humides et chauds comme les aisselles, l'aine et les espaces interdigitaux. De plus, ils sont halotolérants, ce qui signifie qu'ils sont capables de supporter de grandes concentrations en sel, par conséquent ils sont également présents au niveau de la sueur [85,87]. Les corynébactéries sont plutôt retrouvées dans les sites humides et lipidiques. Elles sont également halotolérantes et sont donc présentes au niveau des glandes eccrines. La dégradation de la sueur par les corynebactéries et les staphylocoques est responsable de la mauvaise odeur associée à la

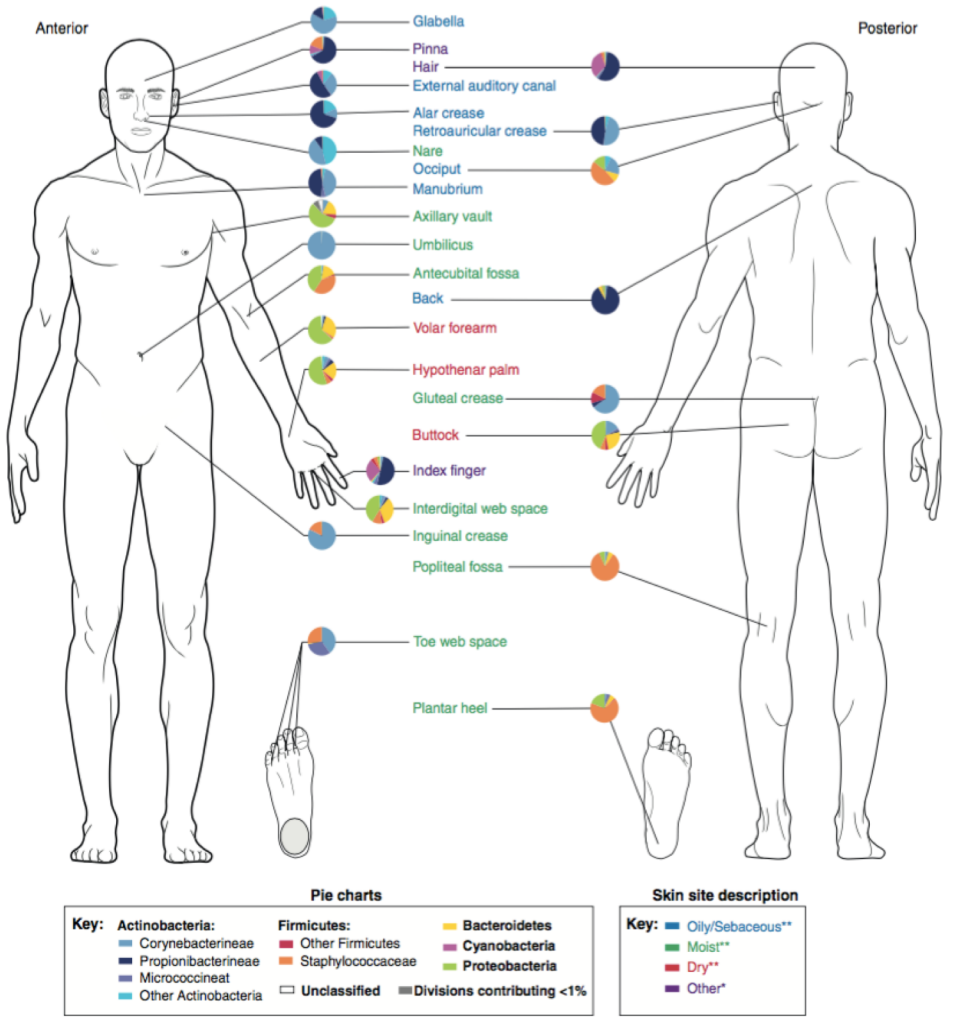

Figure 4 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la

sudation chez les humains [243]. Les zones cutanées sèches, notamment les avant-bras, les fesses et les mains, sont le siège de la plus grande diversité microbienne avec la présence des quatre phyla *Proteobacteria, Actinobacteria, Firmicutes* et *Bacteriodetes* [241,242]. Ce qui est intéressant de souligner est qu'au niveau de ces sites, les bactéries à Gram négatif supposés coloniser la peau très rarement et considérés comme contaminants du tractus gastro-intestinal, sont abondants. Il est aussi intéressant de noter que ces sites contiennent une plus grande diversité phylogénétique que l'intestin et la bouche chez un même individu [242].

2.6. EVOLUTION DU MICROBIOTE CUTANE AVEC L'AGE

Des études sur le microbiome cutané (composants microbiens et génomiques) à travers différents groupes d'âge ont mis en évidence la nature dynamique des communautés microbiennes de la peau, à partir des premiers stades de la vie après l'exposition initiale au microbiote maternel et se poursuivant avec des changements dans la structure et la diversité de la communauté jusqu'à un âge avancé.

A la naissance

La naissance marque une période de changement radical pour la peau du nouveau-né puisqu'elle subit une transition soudaine d'un environnement aqueux presque sans bactéries à un environnement atmosphérique avec une exposition constante aux microbes. Immédiatement après la naissance, la peau du fœtus est colonisée par les micro-organismes environnants. Ces micro-organismes ont été mise en évidence par l'équipe de recherche de Dominguez-Bello et différerent selon le mode d'accouchement : la signature bactérienne cutanée (diversité et structure de la communauté) des nouveau-nés par voie vaginale ressemble aux bactéries vaginales de la mère, avec une prédominance de *Lactobacillus* , alors que celle des nouveau-

nés par césarienne ressemble aux bactéries cutanées, dont *Staphylococcus , Corynebacterium et Cutibacterium* [244,245].

De plus, contrairement à leurs mères, il a été démontré que les nouveau-nés hébergent des communautés bactériennes indifférenciées dans plusieurs habitats corporels (peau, bouche, nasopharynx, intestin, vagin, etc.), quel que soit le mode d'accouchement [244,246]. La transmission verticale du microbiote vaginal de la mère à son bébé pourrait jouer un premier rôle de défense dans la peau néonatale. Inversement, une réduction de la diversité microbienne cutanée a été rapportée chez les nouveau-nés nés par césarienne [246]. Cette diversité réduite, combinée au manque d'exposition aux bactéries vaginales, peut entraîner un retard de développement des fonctions nutritionnelles et immunitaires associées au microbiote dans les différentes niches corporelles [244], ce qui suggère la plus grande susceptibilité des nourrissons nés par césarienne. à certains agents pathogènes et allergies.

Chez les nourrissons prématurés, le microbiote résident peut être altéré par rapport à celui des nourrissons nés à terme vu les différences physiques et fonctionnelles de la peau immature. L'équipe de recherche de Pammi avait constaté que la richesse bactérienne globale de la peau (variété d'espèces) et l'uniformité (c'est-à-dire l'abondance relative de la communauté) avaient tendance à être plus faibles chez les nourrissons prématurés que chez les nourrissons nés à terme [247].

La première exposition des nouveau-nés au microbiote vaginal semble jouer un rôle important dans l'établissement initial du microbiote cutané et pourrait également avoir un impact sur la colonisation bactérienne ultérieure de l'intestin et d'autres habitats corporels [244].

Nourisson

Le développement progressif de la fonction, de la structure et de la composition du microbiote cutané se poursuit tout au long des premières années de la vie [248].

Un déclin des espèces des Staphylocoques et des Streptocoques a été notée, ce qui peut contribuer à l'augmentation de la richesse et de l'uniformité de la population observée à la fin de la première année. Le microbiote cutané chez les nourrissons se stabilise avec le temps et, comme chez les adultes, devient progressivement spécifique au site : ce processus commence dans les 3 premiers mois de la vie et reflète un équilibre entre l'afflux de souches microbiennes et la sélection de niche [248].

Ainsi, le microbiote cutané évolue au cours de la première année, en particulier dans les premières semaines après la naissance. Cette colonisation précoce affecte potentiellement la stabilité du microbiote à long terme et la fonction immunitaire de la peau. La peau des nourrissons est connue pour être sensible et plus sujette aux affections inflammatoires telles que la dermatite atopique et l'érythème fessier et aux infections telles que la candidose. Par conséquent, il est suggéré que l'établissement d'un microbiote cutané sain pendant la petite enfance joue un rôle central dans la prévention des maladies inflammatoires de la peau et l'accès à des microbes potentiellement infectieux [248].

Enfants et adultes

Dans une comparaison des communautés bactériennes sur plusieurs sites corporels chez les enfants et les jeunes adultes, des différences significatives ont été trouvées entre les groupes, les communautés au niveau des narines présentant les changements microbiens les plus marqués [249]. Ce site peut abriter des agents pathogènes opportunistes, notamment *S. aureus* et *Streptococcus pneumonia.*

Adolescence

Au cours de la transition vers la puberté, il a été montré que le microbiote cutané passait notamment d'une prédominance de Firmicutes, Bacteroidetes et Proteobacteria (bêta- et gamma-protéobactéries) à des Actinobactéries plus lipophiles (*Corynebacterium* et *Cutibacterium*) [249]. En particulier, la surproduction de sébum a été liée à une surcolonisation par la bactérie commensale *Cutibacterium acnes*. Cette perte de diversité des souches conduit à un déséquilibre du microbiote cutané (dysbiose) et potentiellement à l'acné [250,251]. Bien que ces bactéries dominent le microbiote des follicules pilo-sébacés, chez les sujets avec et sans acné, des études récentes ont indiqué qu'une plus grande abondance de certains phylotypes ayant le potentiel d'agir comme agents pathogènes opportunistes est associée aux lésions d'acné [251,252].

Les différences physiologiques et anatomiques plus prononcées entre l'homme et la femme qui apparaissent à l'adolescence, telles que la sueur, le sébum et la production d'hormones expliqueraient les différences microbiennes cutanées observées entre les sexes chez les adultes [253,72].

Sujets âgés

Bien que la composition microbienne de la peau des sujets sains s'avère rester largement stable au fil du temps à l'âge adulte [254], les changements physiologiques liés à l'âge – en particulier des altérations de la sécrétion de sébum et de la fonction immunitaire et une diminution de la sueur – peuvent affecter le microbiote cutané des personnes âgées [253], en particulier chez la femme [255]. Les communautés microbiennes cutanées peuvent également varier selon les origines raciales et ethniques [256]. Toutefois, les différences les plus marquantes dans le

contenu bactérien restent dépendantes du site corporel, selon les différentes caractéristiques physiologiques, c'est-à-dire sébacées, humides ou sèches [245, 247,248]. Des études métagénomiques ont montré une diminution des actinobactéries dans les peaux plus âgées [255,257]. En revanche, le nombre total de bactéries augmente chez les personnes âgées ; plus précisément, *Corynebacterium spp*. [258].

2.7. LE ROLE IMMUNITAIRE DU MICROBIOTE CUTANÉ

Le système immunitaire est composé d'un réseau complexe de composants innés et adaptatifs jouant un rôle essentiel dans la défense de l'hôte contre divers agents externes potentiellement nocifs et les perturbations endogènes de l'homéostasie. D'un point de vue écologique, le système immunitaire a évolué étroitement avec les micro-organismes résidents de la peau pour permettre

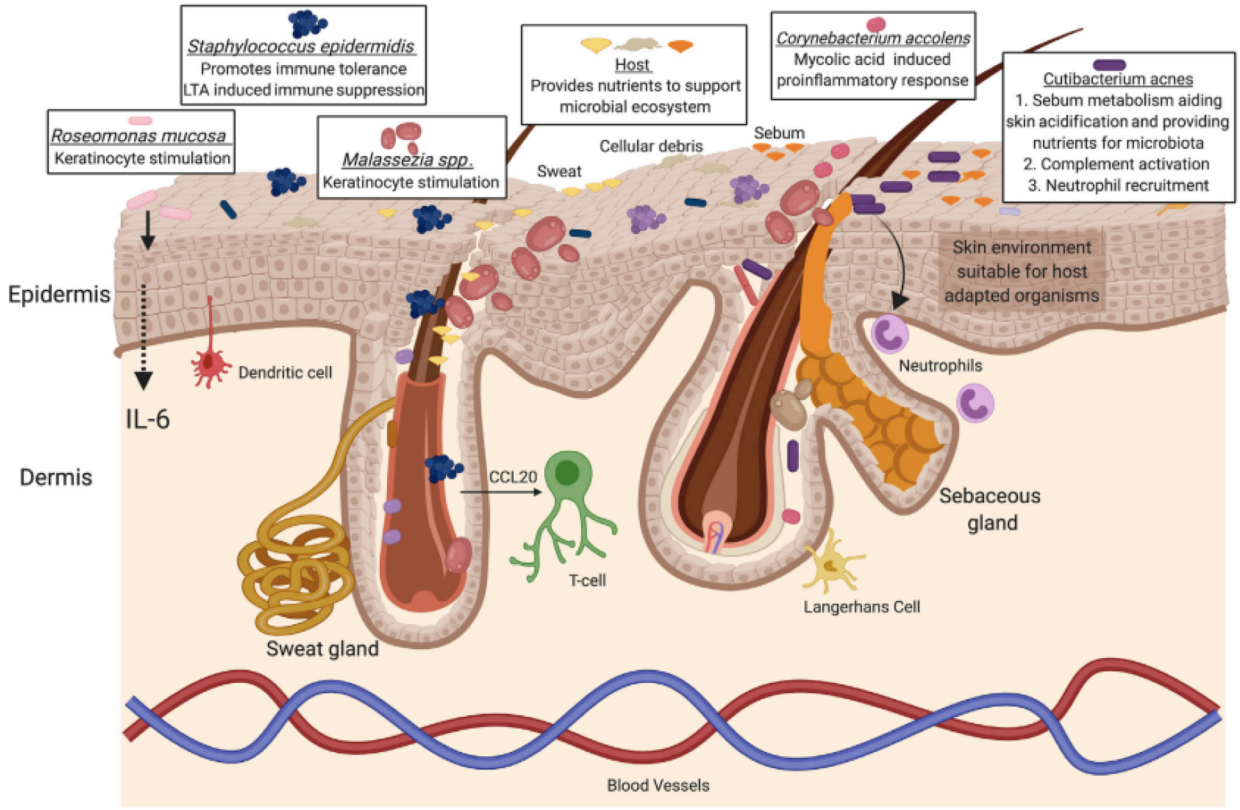

Figure 5 : Le rôle du microbiote cutané dans la modulation de la réponse immunitaire

le maintien des commensaux et l'élimination des pathogènes [259]. Le bon fonctionnement de l'immunité de l'hôte est alors nécessaire pour empêcher les micro-organismes commensaux de surexploiter les ressources de l'hôte tout en maintenant la tolérance immunitaire aux stimuli inoffensifs [260].

Des études basées sur le séquençage à haut débit ont révélé une diversité de communautés microbiennes spécifiques au site mais temporellement stables dans la peau humaine saine [241,254], présentant une variabilité interindividuelle [261].

Le microbiote cutané induit une immunité protectrice et régulatrice qui contribue au mutualisme hôte-microbe. Les commensaux résidant dans la peau contrôlent non seulement efficacement l'équilibre des lymphocytes T effecteurs et régulateurs dans le tissu [262], mais régulent également les composants du système du complément cutané [263] ainsi que l'expression de divers AMP cutanés [264].

Pour fonctionner de manière optimale, le microbiote cutané, les cellules épithéliales et les composants innés et adaptatifs du système immunitaire doivent communiquer efficacement. Les kératinocytes peuvent initier ce dialogue en détectant les micro-organismes, en particulier les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), par l'intermédiaire des récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). La liaison des PAMP aux PRR déclenche des réponses immunitaires innées, entraînant la sécrétion de peptides antimicrobiens qui peuvent rapidement tuer et inactiver un large éventail de micro-organismes, notamment des champignons, des bactéries et des parasites.

Les commensaux cutanés sont essentiels à l'éducation du système immunitaire. Pendant la période postnatale, le système immunitaire immature permet la colonisation microbienne en l'absence de réponses inflammatoires. Cette tolérance dépend des lymphocytes T régulateurs.

Après cette période tolérogène initiale, il a été démontré que différents micro-organismes provoquent des effets distincts sur le système immunitaire. Par exemple, *Staphylococcus epidermidis* peut spécifiquement induire la production de l'interleukine-1α (IL-1α), qui favorise le *homing* des lymphocytes T qui produisent à leur tour des cytokines qui contribuent à la défense de l'hôte et à l'inflammation cutanée [265]. Lors d'une lésion cutanée, la reconnaissance TLR2 de l'acide lipotéichoïque, composant de la paroi cellulaire de *S. epidermidis*, supprime l'inflammation de la peau et inhibe la libération de cytokines inflammatoires, favorisant ainsi la cicatrisation des plaies [266,267]

Dans des conditions d'état d'équilibre, l'induction de lymphocytes T effectrices en réponse aux micro-organismes cutanés se produit en l'absence d'inflammation classique dans un processus appelé « immunité homéostatique ». Ce processus représente un mécanisme essentiel par lequel différents commensaux contribuent à l'éducation du système immunitaire afin répondre aux futures expositions aux agents pathogènes.

Il convient de noter que la colonisation par la peau commensale pendant la période néonatale est cruciale pour établir la tolérance immunitaire [268,269].

Les kératinocytes épidermiques participent activement aux défenses immunitaires cutanées. Les métabolites microbiens, tels que les AGCC produits par la bactérie cutanée commensale *Propionibacterium acnes*, peuvent moduler l'activité inflammatoire des kératinocytes en inhibant les histones désacétylases [270]. De plus, les commensaux cutanés tels que les souches de Staphylococcus à coagulase négative produisent des antimicrobiens qui protègent des pathobiontes tels que *Staphylococcus aureus* [271].

2.8. LE MICROBIOTE CUTANÉ ET SON RÔLE DANS LA PATHOGÉNIE

2.8.1. L'acné

L'acné vulgaire (acné) est une affection cutanée inflammatoire très répandue, impliquant l'interaction de plusieurs facteurs. Outre l'augmentation de la production de sébum par les glandes sébacées et la kératinisation folliculaire des canaux pilo-sébacés [259,272], un troisième acteur principal du développement de l'acné a récemment été mis en évidence : le microbiote et ses interactions avec le système immunitaire inné. Un déséquilibre microbien ou « dysbiose » par rapport à la distribution normale dans les tissus sains a été suggéré être impliqué dans la physiopathologie de l'acné [273].

Bien que *C. acnes* soit un commensal majeur de la flore cutanée normale , il contribue également à la pathogenèse de l'acné [274]. Présent en faible quantité à la surface de la peau, *C . acnes* constitue l'espèce bactérienne résidente dominante dans les follicules sébacés. Cependant, contrairement aux idées reçues, l'acné n'est pas associée à une surprolifération de *C. acnes* [275–277]. En effet, la charge et l'abondance relative de *C. acnes* rapportés dans les études de métagénomique s'est avéré similaire entre les patients souffrant d'acné et les individus sains [278,279], et des niveaux légèrement plus élevés chez les sujets sains ont même été rapportés [275]. En revanche, une perte de diversité microbienne et une perte d'équilibre entre les phylotypes de *C. acnes* semblent jouer un rôle dans le déclenchement de l'acné [280].

Plusieurs études récentes ont démontré que la sévérité de l'acné est associée à une perte de diversité des souches de *C. acnes* par rapport à celle des individus sains, notamment, au niveau du visage des patients présentant une acné légère à modérée, ainsi que sur le dos de ceux

présentant une acné sévère [275]. L'acné pourrait être déclenchée par la sélection d'un sous-ensemble de souches de *C. acnes*, notamment le phylotype IA1 associé à l'acné, qui est prédominant dans l'acné faciale et probablement renforcé par un environnement hyperséborrhéique.

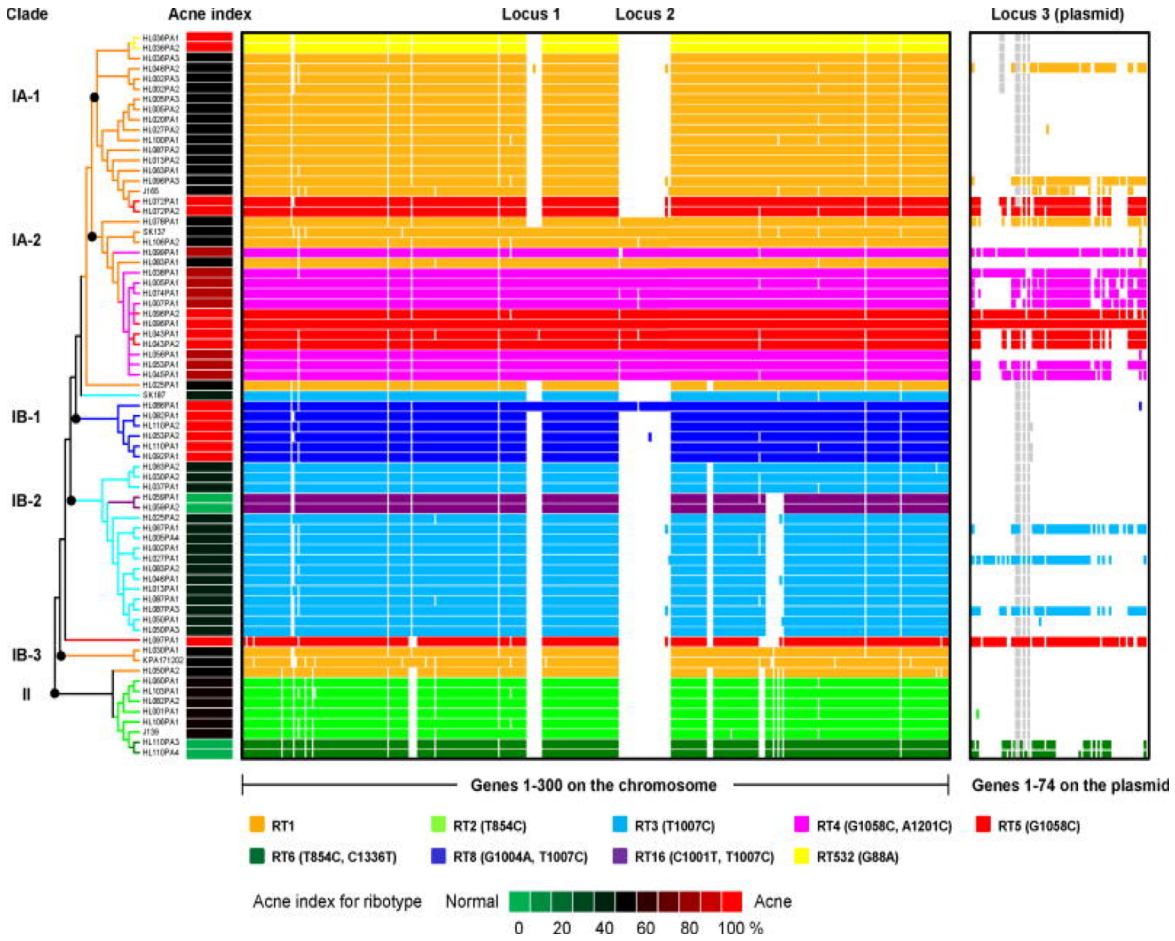

Figure 6 : Variabilité génomique et phénotypique des souches de P. acnes dans la peau saine et acnéique

La perte de diversité microbienne peut entraîner des maladies inflammatoires chroniques de la peau [281–282]. Il a également été démontré que la perte de diversité phylotypique de *C. acnes* déclencherait l'activation du système immunitaire inné et de l'inflammation cutanée dans l'acné. En effet, l' incubation d'un explant de peau avec le phylotype IA 1 seul conduit à une régulation positive des marqueurs immunitaires innés (interleukine [IL]-6, IL-8, IL-10, IL-17), par rapport à l'incubation avec la combinaison des phylotypes IA 1 + II + III [283]. Inversement, la restauration de la diversité du microbiote a supprimé l'inflammation via une régulation négative de l'immunité innée [284].

De plus, il a été récemment montré que les vésicules extracellulaires dérivées de *C. acnes* étaient impliquées dans la communication intra et inter-espèces de cellule à cellule et jouaient un rôle pro-inflammatoire dans plusieurs maladies humaines, dont l'acné [284]. Par conséquent, inhiber la libération des vésicules extracellulaires de *C. acnes* ou cibler leurs voies de signalisation pourrait représenter une alternative pour limiter le développement et la sévérité de l'acné [285].

Par ailleurs, les souches de *C. acnes* modulent de manière différentielle les réponses des lymphocytes T $CD4^+$, conduisant à la génération de cellules T auxiliaires (Th)-17 qui peuvent contribuer soit à l'homéostasie (productrices d'IL-17/IL-10) soit à la pathogenèse de l'acné (IL-17/IFN- γ) [286].

L'analyse comparative du génome a montré que les souches liées à l'acné portent des gènes de virulence supplémentaires par rapport aux souches du même phylotype agissant comme des commensaux de la peau [287]. De plus, les souches liées à l'acné produisent des niveaux significativement plus élevés de métabolites pro-inflammatoires, les porphyrines, qui génèrent des espèces réactives à l'oxygène et induisent une inflammation dans les kératinocytes [288]. La

supplémentation en vitamine B12 augmente encore la production de porphyrines par *C. acnes* [289].

Des données récentes montrent que *S. epidermidis* et *C. acnes* interagissent [290] et sont essentiels à la régulation de l'homéostasie cutanée [291]. *S. epidermidis* peut inhiber la croissance de *C. acnes* [292] et l'inflammation de la peau induite par *C. acnes* [293]. *S. epidermidis* contrôle la prolifération de *C. acnes* en favorisant la fermentation du glycérol produit naturellement par la peau, et en libérant de l'acide succinique, un produit de fermentation des acides gras [294]. Les effets anti-inflammatoires de *S. epidermidis* sont médiés par l'acide lipotéichoïque qui inhibe la production du récepteur TLR-2. *S. epidermidis* peut ainsi supprimer la production d'IL-6 et de facteur de nécrose tumorale TNF-α induite par *C. acnes* par les kératinocytes [295].

Les interactions entre les bactéries impliquées dans l'acné s'étendent au-delà de la peau elle-même. Les patients acnéiques ont également un microbiote intestinal distinct de celui des témoins sains. Une étude portant sur 31 patients atteints d'acné a révélé que les *actinobactéries* étaient moins abondantes et les *protéobactéries* plus abondantes dans le microbiote intestinal des personnes souffrant d'acné modérée à sévère par rapport aux témoins sains [294]. Une autre étude a révélé une diminution de la diversité et un rapport accru de Bacteroidetes à Firmicutes chez les patients atteints d'acné [296].

Les antibiotiques et l'isotrétinoïne ont longtemps été les principaux traitements de l'acné. Il a été démontré que l'isotrétinoïne normalisait les réponses immunitaires innées aberrantes médiées par le TLR-2 contre *C. acnes* et cet effet immunomodulateur pourrait être impliqué dans la réponse anti-inflammatoire à l'isotrétinoïne [297,322]. Cependant, l'isotrétinoïne systémique entraîne des modifications qualitatives et quantitatives du microbiote intestinal et

cutané, avec des augmentations marquées de *S. aureus* [299]. Les antibiotiques topiques induisent une « pression sélective » sur les bactéries du microbiote cutané, conduisant à la sélection de souches résistantes de *C. acnes*, *Streptococcus* et *Staphylococcus* [300,276,301].

L'induction d'une résistance aux antimicrobiens et d'une dysbiose fournit donc un argument solide en faveur de changement d'orientation pour le traitement de l'acné. À l'avenir, le développement de thérapies individualisées contre l'acné permettra de cibler les souches pathogènes sans agir sur les souches commensales. De tels traitements alternatifs, impliquant des modifications du microbiote, formeront la prochaine génération de traitements anti-inflammatoires « écobiologiques ».

2.8.2. Le pied diabétique

La prévalence du diabète a augmenté et devrait toucher 629 millions patients d'ici 2045, entraînant des problèmes socio-économiques liés à une mauvaise prise en charge [302]. 70% des amputations des membres inférieurs sont développées chez les patients diabétiques [303,304]. 50% à 70% des patients ayant subi une amputation d'un membre diabétique meurent dans les cinq ans [305,306].

Diverses bactéries, y compris *Staphylococcus* et *Streptococcus*, et des champignons sont fréquemment détectés dans les plaies en fonction de la gravité du pied diabétique selon la classification de perfusion, étendue, profondeur, infection et sensation (PEDIS) [307]. Bien que divers schémas thérapeutiques antibiotiques aient été utilisés pour traiter les infections du pied diabétique, ils demeurent insuffisants. Cela peut être dû à des interactions complexes telles que la communication de détection de quorum entre divers microbes dans les plaies. De plus, un état ischémique comme l'artériosclérose oblitérante, une sténose multiple des vaisseaux

périphériques des membres inférieurs dans une plaie du pied diabétique interfère avec l'effet de l'antibiothérapie. Des études récentes ont rapporté que les plaies chroniques contiennent un biofilm polymicrobien dépassant les capacités d'identification des méthodes de culture [308,309]. En particulier, les tissus profonds ne peuvent pas être facilement récoltés par le protocole de culture sur écouvillon conventionnel, et le diagnostic échoue fréquemment pour les infections profondes [310,311]. Les plaies du pied diabétique sont exposées à des bactéries commensales cutanées qui peuvent coloniser la plaie sous forme de microbiote multicouche entouré d'un biofilm extracellulaire protecteur [312]. Plusieurs études ont montré une plus grande diversité microbienne dans les ulcères du pied diabétique (DFU) par séquençage à haut débit basé sur le gène de l'ARNr 16S que le test basé sur la culture [313–316].

L'abondance plus élevée de *Firmicutes* dans les tissus du pied diabétique a été détectée dans les infections superficielles légèrement sévères et dans la classification de Wagner de bas grade. Cependant, *Bacteroidetes, Prevotella , Peptoniphilus , Porphyromonas* et *Dialister* sont abondants dans des infections plus sévères et plus profondes et dans une classification de Wagner de haut grade.

Selon les résultats d'une étude récente, les bactéries anaérobies sont significativement plus élevées dans le pied diabétique sévère, y compris l'infection profonde. La corrélation entre l'abondance des anaérobies et la profondeur de l'ulcère a été rapportée [317]. Les anaérobies présents dans la plaie peuvent nuire à la cicatrisation et augmenter la gravité des plaies grâce à leurs facteurs de virulence tels que les facteurs d'adhésion, les exo-enzymes endommageant les tissus et les facteurs antiphagocytaires [314]. Les effets pathogènes des anaérobies peuvent être accrus en intéraction avec les aérobies, ce qui peut provoquer une infection polymicrobienne du pied diabétique. Les aérobies consomment de l'oxygène, induisant une hypoxie tissulaire et

facilitent la croissance des anaérobies en réduisant le potentiel redox, provoquant une altération de la fonction des cellules immunitaires de l'hôte. Ce résultat suggère que le microbiote indigène de la peau peut se transférer au tissu de la plaie et augmenter la gravité et l'altération de la plaie [318–320]

2.8.3. Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher la peau, les ongles et/ou les articulations. Le psoriasis cutané est fréquent puisqu'il touche environ 2% de la population générale avec des formes cliniques et de gravité très variables. Il peut atteindre les enfants comme les adultes.

Le psoriasis cutané se présente sous différentes formes cliniques. Le plus fréquemment, il s'agit de plaques rouges et squameuses apparaissant sur les zones de frottement de la peau : les coudes, les genoux, mais aussi l'ombilic, le cuir chevelu. Le visage est le plus souvent épargné. La prévalence globale du psoriasis a été significativement associée à plusieurs syndromes métaboliques et troubles inflammatoires systémiques [321,322]. De plus, le stress, les infections, l'alimentation, les analgésiques et les antibiotiques seraient impliqués dans le déclenchement du psoriasis [323,324].

Le psoriasis a une prévalence bimodale avec un début majeur entre l'âge de 20 et 30 ans, puis à nouveau entre 50 et 60 ans. Récemment, l'étiopathogénie de la maladie a été liée à la composition du microbiote de l'hôte [325]. Des variations dans la microflore cutanée ont été observées entre les témoins normaux et les patients psoriasiques, suggérant qu'une altération du microbiote cutané serait associée à la maladie [326].

Les protéines M, extraites des streptocoques β-hémolytiques des groupes A, C et G, ont été reconnues comme des facteurs déclenchants [327]. Il est supposé que les protéines M pourraient entraîner une activation ultérieure des lymphocytes T [328], En effet, l'interaction entre le collagène de type IV et l'intégrine α1β1, retrouvé exclusivement sur les cellules T épidermiques dans le cas du psoriasis, conduit à la croissance de ces cellules et par conséquent l'apparition du psoriasis [329]. L'activation des lymphocytes T dans le psoriasis est aussi sous l'influence d'antigènes tels que les toxines pyogènes streptococciques A et B et les peptidoglycanes [330,331]. Il semble évident que le microbiote cutané peut jouer un rôle dans la pathogenèse du psoriasis chronique en plaques.

Corynebacterium, Propionibacterium, Staphylococcus et Streptococcus ont été identifiés comme les principaux genres bactériens. Les *Firmicutes* est le phylum bactérien le plus abondant dans les lésions de la peau psoriasique aux dépens *d'Actinobacteria* et de *Proteobacteria*. En parallèle, la diversité globale a diminué [332,333].

D'autres études montrent que les protéines de *S. aureus* augmentent la différenciation Th17 in vitro, suggérant que la colonisation de *S. aureus* peut provoquer une activation Th17 et une sécrétion d'IL-17 élevées [334,119]. En effet, la quantification du transcriptome Th17 est plus importante et des transcrits de cytokines IL-17A et IL-17F ont été signalés dans des cellules Teff prélevées sur la peau de souris colonisées par *S. aureus* [335]. IL-17A est identifiée comme l'un des principaux agents de pathogenèse du psoriasis. De plus, d'autres médiateurs des réponses Th17 tels que l'IL23R et l'IL22, étaient également élevés lors de l'exposition à *S. aureus* dans les kératinocytes, ce qui peut entraîner une inflammation induite par l'IL-17 dans le psoriasis [336].

Par ailleurs, les champignons seraient également impliqués dans la pathogénèse du psoriasis. Le *Malassezia* est fortement impliqué à travers sa régulation positive des expressions du facteur de croissance tumoral-β1 et de la chaîne d'intégrine, entraînant une migration accrue des cellules immunitaires et une hyperprolifération des kératinocytes chez les patients psoriasiques [72,337]. *Malassezia furfur* induit une production d'IgG plus élevée et une production d'IgM plus faible chez les patients psoriasiques que chez les sujets normaux [338–340].

2.8.4. Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire prurigineuse de prédisposition génétique évoluant par poussées récidivantes, affectant jusqu'à un enfant sur 4 et environ 10% des adultes des pays industrialisés. Au cours des 30 dernières années, la prévalence de la DA a doublé, ce qui fait d'elle la première dermatose chez l'enfant et un problème majeur de santé publique. Cliniquement, elle se caractérise par une xérose, un prurit chronique et des poussées inflammatoires récurrentes. D'origine multifactorielle, la pathogénie de la dermatite atopique intègre trois facteurs critiques : une altération de la fonction de la barrière cutanée, une dysbiose microbienne et une dérégulation de la défense immunitaire avec comme acteurs principaux les cellules de Langerhans et les lymphocytes T [341,342]. La dysbiose est associée à un appauvrissement de la diversité bactérienne et une colonisation prédominante à staphylocoques, dont *S. aureus*, aux détriments des streptocoques, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. La peau DA a un pH favorable à la prolifération de S. aureus, plus élevé (moins acide) que la peau d'individus sains. Cela serait dû à la diminution de la quantité d'acides gras libres sur la peau DA, produits par le microbiote cutané normal.

La dermatite atopique est caractérisée par une forte polarisation Th2, et selon des études récentes, il a été prouvé que *S. aureus* joue un rôle crucial dans la polarisation Th2 et de l'inflammation cutanée de plusieurs manières, notamment l'induction de l'expansion des lymphocytes B, la libération de cytokines et de lipoprotéines pro-inflammatoires, et la stimulation de la dégranulation des mastocytes [343,344]. Par conséquent, la libération d'interleukines caractéristiques, telles que l'IL-13, une cytokine notable liée au prurit [345].

Les kératinocytes produisent des peptides antimicrobiens tels que la cathélicidine, la dermcidine et les défensines-β humaines (AMPs contre *S. aureus*) suite à une stimulation des *Toll-like receptor* des kératinocytes. Chez les patients ayant une DA, l'expression des peptides antimicrobiens cutané est diminuée à cause du micromilieu inflammatoire constitué par les IL-4, IL-13 et IL-10 [346– 348], ce qui explique que chez 90% des patients ayant une DA, même une peau en apparence normale est colonisée de manière extensive par des bactéries telles que *Staphylococcus aureus* ou des levures telles que *Malassezia*. L'augmentation de *S. aureus* dans la peau chez un patient souffrant de DA est due à plusieurs facteurs notamment la diminution importante de peptides antimicrobiens, une barrière cutanée plus perméable en raison d'un contenu lipidique diminué et l'augmentation de synthèse d'adhésines par le grattage dans la matrice extracellulaire. En outre, *S. aureus* sécrète des taux élevés de céramidase pouvant aggraver les lésions de la barrière cutanée. Les entérotoxines libérées par le *S. aureus* augmentent l'inflammation présente dans la DA en attirant les cellules T et entraînent la production d'IgE entérotoxines-spécifiques dont le taux est en corrélation avec la sévérité de la maladie [349,350].

Par ailleurs, le rôle de *Staphylococcus epidermidis* dans la dermatite atopique n'est pas clair. La colonisation de la peau par S. epidermidis dans la dermatite atopique peut produire des peptides

antimicrobiens (AMP) qui pourraient cibler sélectivement *S. aureus* [351]. Cela impliquerait un mécanisme compensatoire de *S. epidermidis* dans le contrôle des agents pathogènes.

De nouveaux traitements ciblant spécifiquement les facteurs de virulence de *S. aureus* sont à l'étude. Ils se présentent soit sous forme de vaccins, soit sous forme d'anticorps ciblant les toxines staphylococciques comme l'alpha-toxine, ou utilisent la capacité de certaines bactéries commensales, comme les staphylocoques à coagulase négative, à inhiber la production des facteurs de virulence de *S. aureus*.

De manière plus générale, l'application de bactéries vivantes non pathogènes (probiotiques) ou de dérivés sur la peau DA, fait l'objet de plus en plus d'études. Ainsi, l'application topique de lysats bactériens (*Vitreoscilla filiformis*) a pu montrer une efficacité dans le traitement de la DA sans modification de la densité en *S. aureus* ni restauration de la barrière cutanée. Récemment, une étude de phases I/II a évalué l'efficacité et la tolérance de l'application d'une souche de *Roseomonas mucosa* sur des adultes et des enfants DA. Elle rapporte une amélioration des scores de sévérité, une diminution d'utilisation de corticoïdes locaux et de densité cutanée de *S. aureus.* Une équipe a également montré une efficacité de l'autogreffe de germes commensaux sur les lésions de la dermatite atopique. Ces traitements pourraient donc être prometteurs dans la prise en charge de la DA, en association avec les traitements conventionnels actuellement irremplaçables (émollients et dermocorticoïdes).

2.8.5. Rosacée

La rosacée est une dermatose inflammatoire de la peau du visage touchant environ 10 % de la population et est caractérisée par des bouffées vasomotrices, des rougeurs, des papules et des pustules, dont la pathogénie reste largement inconnue [352,353]. Plusieurs bactéries, telles que *S. epidermidis*, *Helicobacter pylori, Chlamydophila pneumoniae* et *Bacillus oleronius*, ont

également été considérés comme associés à la maladie. La colonisation par *Demodex folliculorum* et les bactéries associées à *Demodex* (basées sur le séquençage du gène de l'ARNr 16S) est également positivement corrélée avec la gravité de la maladie [354, 355]. *Demodex spp.* sont les membres les plus complexes du microbiote cutané humain ; ils sont majoritairement commensaux, bien qu'un rôle physiopathologique dans les dermatoses inflammatoires soit reconnu.

Les personnes atteintes de rosacée ont une densité de *Demodex* (mesurée en acariens par centimètre carré) sur leur peau presque multipliée par six par rapport aux personnes du même âge sans rosacée. *Demodex* libère de la chitine, un élément constitutif essentiel du corps de l'acarien, qui peut activer le récepteur de type Toll 2 (TLR2). Lorsque TLR2 est activé, celui-ci peut initier une cascade de réponses immunitaires inflammatoires entraînant une inflammation se manifestant comme symptômes particuliers de la rosacée : papules, pustules, épaississement du nez et angiogenèse (formation de minuscules vaisseaux sanguins) avec télangiectasies (vaisseaux sanguins dilatés près de la surface de la peau ou des varicosités) et des rougeurs chroniques.

Différentes espèces du genre *Bacillus* (*Bacillus oleronius, Bacillus simplex, Bacillus cereus et Bacillus pumilus*) ont été considérés comme des symbiotes présumés de *Demodex*. Une étude a montré que les antigènes de *B. oleronius* déclenchaient une réponse inflammatoire chez les patients atteints de rosacée papulopustuleuse [356–358].

S. epidermidis serait également impliquée dans la pathogenèse de la rosacée. En effet, cette bactérie sécrète des facteurs virulents qui peuvent déclencher une réponse immunitaire inflammatoire et l'apparition de la rosacée. Enfin, les antigènes de *S. epidermidis* activent également le TLR2, alimentant la cascade inflammatoire, entraînant des symptômes de rosacée.

2.9. LE MICROBIOTE CUTANÉ : UNE PERSPECTIVE REVOLUTIONNAIRE EN COSMÉTIQUE

Application de S. epidermidis sur la peau du visage

Dans une étude clinique randomisée en double aveugle, des souches de *S. epidermidis* ont d'abord été isolées à partir d'individus. Les souches isolées ont ensuite été cultivées et appliquées à nouveau sur la peau du visage des mêmes sujets deux fois par semaine pendant une durée de 4 semaines afin d'augmenter les niveaux de colonisation. Par rapport au groupe témoin, l'application de *S. epider*midis a augmenté la teneur relative en lipides et en eau, et a diminué l'évaporation de l'eau, améliorant ainsi considérablement la rétention d'humidité de la peau. De plus, l'acidité de la peau a été réduite, passant d'un pH = 5,5 à un pH = 5 chez les patients auxquels *S. epidermidis* a été appliqué. Cette diminution d'acidité pourrait être liée à l'augmentation de l'acide lactique et de l'acide propionique. Cette étude a montré l'impact bénéfique de l'application *S. epidermidis* sur le visage de la peau et son potentiel comme ingrédient cosmétique [359].

Bactériothérapie pour traiter la dermatite atopique

Les patients atteints de dermatite atopique, DA, sont colonisés par des taux élevés de *S. aureus* et sont déficients en AMP, comme les cathélicidines et les β-défensines. En absence de ces freins antimicrobiens à sa croissance, *S. aureus* peut proliférer sur la peau, exacerbant l'inflammation et les symptômes de la maladie associée.

La thérapie topique utilisant des antibiotiques pharmaceutiques systémiques n'a pas été très efficace pour réduire la gravité de la DA et ne parvient généralement pas à réduire la colonisation de la peau par *S. aureus* [360]. Par conséquent, des stratégies alternatives pour

inhiber la survie de *S. aureus* sont nécessaires pour réguler la dysbiose dans la dermatite atopique.

Un criblage des isolats individuels de staphylocoques à coagulase négative provenant de la peau de sujets sains a permis d'identifier plusieurs souches capables d'inhiber la croissance de *S. aureus* in vitro. Ceux-ci ont été évalués en outre pour des caractéristiques supplémentaires telles que la diminution de la capacité d'endommager la barrière épidermique, la sensibilité aux antibiotiques courants, l'incapacité à former un biofilm, la sélectivité pour l'inhibition de *S. aureus* par rapport aux autres membres du microbiote cutané et la production d'un Autoinducing peptide (AIP) qui peut largement inhiber l'expression des produits du gène de détection de quorum par *S. aureus*. Sur la base de ces critères, une souche de *S. hominis* (*Sh*) a été sélectionnée pour une évaluation préclinique dans un modèle murin de la dermatite atopique [271].

Sh A9 produit deux lantibiotiques ayant une activité antimicrobienne sélectives contre *S. aureus* par rapport aux autres bactéries qui coexistent au sein de la même communauté [362,271]. Cette sélectivité permet la survie d'autres membres du microbiote cutané avec des activités similaires, bénéficiant ainsi davantage à l'interaction communautaire contre *S. aureus*. De plus, comme les lantibiotiques de *Sh* agissent en synergie avec les AMP de l'hôte [363], la fonction de défense de la peau est améliorée avec une expression accrue des défensines et de peptides antimicrobiens et une diminution de l'inflammation.

De plus, l'application topique de lysat d'une bactérie gram-négative non pathogène *Vitreoscilla filiformis a* amélioré de manière significative l'inflammation locale de la peau avec DA [364,365] . Il a été démontré ensuite que les extraits de *V. filiformis* modulaient la réponse

inflammatoire cutanée par induction de cellules dendritiques productrices d'IL-10 et amorçage des cellules T régulatrices capables de s'opposer aux lymphocytes T effecteurs [366].

Modulation du microbiote cutané pour traiter l'acné vulgaire

Les techniques de modulation de la composition du microbiote cutané peuvent devenir une option thérapeutique intéressante dans les maladies affectant la peau telles que l'acné vulgaire. Selon une étude récente sur la modulation du microbiote cutané, l'équipe de Bernhard Paetzold a montré qu'après des applications séquentielles d'un microbiote donneur, le microbiote receveur devient plus similaire au donneur après seulement 3 jours d'application. L'abondance des bactéries appliquées augmente chaque jour puis diminue progressivement après la fin de l'application. En effet, la dose appliquée détermine la durée de l'abondance de la souche appliquée sur la peau testée.

Par ailleurs, le niveau de prise de greffe dépend de la composition des microbiotes du receveur et du donneur. Les résultats de leur étude a révélé qu'une prise de greffe est plus importante en utilisant une solution donneuse multi-souches avec une peau receveuse riche en *Cutibacterium acnes de sous-type H1* et *Leifsonia* [367].

Application de bactéries non commensales sur la peau

Nitrosomonas eutropha est une bactérie détectée dans les microbiotes humains et les modes de vie hygiéniques modernes semblent être impliqués dans sa déplétion [368]. En tant que bactérie oxydant l'ammoniac (AOB), *N. eutropha* utilise l'ammoniac de la sueur pour produire du nitrite et de l'oxyde nitrique. Des études ont montré que le nitrite et l'oxyde nitrique sont associés à des effets physiologiques bénéfiques, notamment la vasodilatation, des propriétés anti-inflammatoires, une meilleure cicatrisation des plaies et une réduction de la pression sanguine

[369]. Deux études cliniques récentes ont montré son efficacité sur la kératose pilaire, les rides du visage et l'acné [370].

Une autre étude rapporte les propriétés immunomodulatrices de la bactérie oxydant l'ammoniac *N. eutropha* et montre que l'AOB supprime efficacement la polarisation des cellules Th2 et la production de cytokines associées à Th2 (IL-5, IL-13 et IL-4) par les cellules mononuclées non pas par la suppression médiée par Th1, mais plutôt par des mécanismes impliquant la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et l'inhibition potentielle des cellules dendritiques, comme en témoigne une réduction du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) et l'expression de CD86 après traitement AOB. En raison de sa capacité à bloquer la polarisation Th2 et les cytokines clés impliquées dans la production d'IgE, l'éosinophilie et les démangeaisons, *N. eutropha* montre un potentiel thérapeutique prometteur pour cibler les maladies atopiques telles que la dermatite atopique [371– 373].

Bactéries génétiquement modifiées comme thérapie topique

Une approche intéressante est le génie génétique de commensaux cutanés tels que *S. epidermidis* ou *C. acnes* pour produire et sécréter des agents biothérapeutiques actifs.

Xycrobe Therapeutics, une société de biotechnologie, détient des brevets sur des souches de *C. acnes* conçues pour sécréter la cytokine anti-inflammatoire interleukine-10 (IL-10) qui est régulée à la baisse dans les cellules mononucléées des personnes atteintes d'acné et de psoriasis. La société Azitra développe également des traitements microbiens issus de l'ingénierie. Toutes les souches modifiées de la société sont élaborées par suppression des gènes impliqués dans la biosynthèse de la D-alanine, dont ces bactéries ont besoin pour construire leurs parois cellulaires. Par supplémentation de cet acide aminé dans les formulations thérapeutiques à différents niveaux, Azitra peut contrôler la croissance du produit microbien d'ingénierie

appliqué. Son produit phare, ATR-04, indiqué dans traitement d'appoint des éruptions cutanées associées au traitement du cancer. C'est une souche du *S. epidermidis,* modifié génétiquement, capable de réduire la colonisation cutanée par le *S. aureus* pathogène qui prolifère dans la peau des patients sous un traitement anticancéreux.

Les agents de chimiothérapie comme l'inhibiteur de l'EGFR sont responsables d'éruption cutanée agressive et la gravité de l'éruption est liée à l'abondance de *S. aureus* sur la peau. Le mécanisme d'action de L'ATR-04 repose sur la suppression de *S. aureus* par colonisation compétitive et la destruction du biofilm de *S. aureus*.

Les résultats de la phase 1 des essais cliniques sur sujets sains montre que la présence d'ATR-04 n'a pas affecté la population résidente de *S. epidermidis* avec absence d'irritation cutanée détectable jusqu'à une semaine après l'application. La phase 2 des essais cliniques est prévu début 2024.

Azitra développe également ATR-01 pour le syndrome de Netherton qui est une maladie héréditaire caractérisée par une desquamation et une peau rouge, exposant les nouveau-nés à un risque de déshydratation et de septicémie. Ce syndrome est causé par des mutations récessives de perte de fonction du gène SPINK5 codant pour l'inhibiteur lymphoépithélial de type Kazal (LEKTI), un inhibiteur de la sérine protéase exprimé dans les couches épidermiques les plus différenciées. La stratégie thérapeutique d'Azitra a consisté à concevoir une souche de S. epidermidis capable de sécréter la protéine LEKTI sur la peau des patients atteints de ce syndrome [374].

Application probiotiques sur la peau

Les probiotiques peuvent améliorer les affections cutanées soit appliqués directement sur la peau (administration topique), soit indirectement, comme les probiotiques oraux [375].

Certaines études chez des sujets sains ont montré un effet remarquable des probiotiques oraux sur la santé de la peau. Des femmes recevant *Lactobacillus lactis H61* quotidiennement pendant huit semaines ont rapporté une amélioration de l'élasticité de la peau [376–378]. L'administration orale de *Lactobacillus plantarum HY7714* (récemment renommé *Lactiplantibacillus plantarum*) chez un groupe de personnes (41-59 ans) a révélé une augmentation de l'hydratation de la peau, une réduction des rides existantes et une amélioration de l'élasticité et de la santé globales de la peau [379].

Les bactéries lactiques probiotiques (LAB) sont parmi les microbes les plus populaires avec de larges applications pour améliorer les symptômes gastro-intestinaux causés par différents troubles ou interventions, de la dyspepsie fonctionnelle à la thérapie anticancéreuse [380]. Des essais cliniques ont indiqué que les LAB appliqués par voie topique ou orale directement sur la peau peuvent conférer des avantages, notamment le renforcement de la fonction barrière, la modulation du système immunitaire et la préservation de l'homéostasie. De plus, les probiotiques LAB pourraient améliorer les symptômes de la dermatite atopique [381].

Conclusion générale

La peau est colonisée par des billions de micro-organismes – bactéries, levures, champignons, virus –appelés microbiote. Le terme « microbiome cutané » désigne, quant à lui, l'ensemble de ces micro-organismes, leur génome et leurs interactions avec leur environnement. Résident ou transitoire, sa composition varie de manière quantitative et qualitative d'une personne à l'autre selon le sexe, l'âge, le système immunitaire, la localisation ainsi que d'autres facteurs physicochimiques comme l'humidité, la température et le pH.

Compte tenu du rôle central du microbiote cutané dans la régulation des réponses immunitaires, des anomalies (augmentation ou déficience) de sa composition, dites dysbioses, conduiraient au développement de pathologies cutanées inflammatoires telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le pied diabétique et l'acné. L'étude de la relation étroite entre ce microbiote et l'immunité innée et adaptative représente aujourd'hui un champ de recherche extrêmement intéressant qui permettrait de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associées aux diverses atteintes cutanées.

Aujourd'hui, la science se tourne vers la recherche du microbiote cutané et son marché est en plein essor. Les progrès dans le développement des technologies de séquençage génétique ont permis d'ouvrir des perspectives significatives pour l'industrie cosmétique et de la beauté.

Cependant, de nombreux éléments restent à appréhender pour mieux comprendre comment interagir avec le microbiote cutané, notamment pour le moduler et le protéger et ainsi agir sur les pathologies cutanées associées à sa dérégulation. Par ailleurs, une approche personnalisée revêt un intérêt particulier dans la mesure où le microbiote cutané constitue une empreinte individuelle.

Résumés

Résumé

Thèse : Le Microbiote cutané

Auteur : Basma NADIRI

Encadrant : Professeur LMIMOUNI Badre Eddine

Mots-clés : Microbiote cutané ; peau ; pathologie cutanée

La peau est colonisée par des billions de micro-organismes – bactéries, champignons, virus – appelés microbiote cutané. Des études récentes montrent que le microbiote constitue une défense pour l'hôte pour se protéger contre les pathogènes invasifs grâce à l'activité antimicrobienne directe des commensales et à leur capacité à induire des réponses immunes protectrices. Le microbiote cutané a récemment émergé comme composant important de la santé de notre peau. Par ailleurs, une augmentation ou une déficience du microbiote cutané (dysbiose) apparaît comme un facteur-clé, impliqué dans certaines maladies inflammatoires de la peau telles que la dermatite atopique, le psoriasis, le pied diabétique et l'acné. L'analyse du microbiote cutané a été traditionnellement basée sur des méthodes de culture ; l'avènement de techniques moléculaires, qui permettent le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S spécifique des cellules procaryotes, a révélé une diversité d'espèces plus importante du microbiote qui vit avec son hôte. Le but de cette thèse est d'analyser l'importance du microbiote cutané dans la santé de la peau, et son rôle dans la pathogenèse des maladies dermatologiques, ainsi que d'explorer les futures perspectives visant à moduler le microbiote de la peau dans la prise en charge clinique des maladies cutanées.

Abstract

Thesis: Skin Microbiota

Author : NADIRI Basma

Supervisor : Professor LMIMOUNI Badre Eddine

Keywords : Cutaneous microbiota, skin, skin disease

The skin is colonized by trillions of microorganisms - bacteria, fungi, viruses - called the skin microbiota. Recent studies show that the microbiota provides a defense for the host to protect against invasive pathogens through the direct antimicrobial activity of commensals and their ability to induce protective immune responses. The skin microbiota has recently emerged as an important component of our skin health. Furthermore, an increase or deficiency of the skin microbiota (dysbiosis) is emerging as a key factor involved in certain inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis, psoriasis, diabetic foot and acne. Analysis of the skin microbiota has been based on culture methods; the advent of molecular techniques, which allow sequencing of the gene coding for the prokaryotic cell-specific 16S ribosomal RNA, has revealed a greater species diversity of the microbiota that lives with its host. This thesis aims to describe the composition of skin microbiota and the role of different microorganisms in skin health and dermatological diseases, as well as exploring the future perspectives to modulate the skin microbiota in the clinical management of skin diseases.

ملخص

العنوان : ميكروبيوتا الجلد

المؤلف : بسمة الناديري

المشرف: البروفيسور الميموني بدر الدين

الكلمات الأساسية : ميكروبيوتا الجلد ؛ جلد ؛ أمراض الجلد.

الجلد مستعمر من قبل تريليونات من الكائنات الحية الدقيقة - البكتيريا والفطريات والفيروسات - تسمى ميكروبيوتا الجلد. تظهر الدراسات الحديثة أن الكائنات الحية المجهرية تشكل دفاعًا للمضيف لحماية نفسه من الأمراض بفضل النشاط المضاد للميكروبات وقدرتها على تحفيز الاستجابات المناعية الوقائية. برز ميكروبيوم الجلد مؤخرًا كمكون مهم لصحة بشرتنا.

علاوة على ذلك، يبدو أن الزيادة أو النقص في ميكروبيوم الجلد عامل رئيسي، يشارك في بعض أمراض الجلد الالتهابية مثل التهاب الجلد التأتبي، الصدفية، القدم السكري، وحب الشباب. يعتمد تحليل ميكروبيوتا الجلد تقليديًا على طرق الاستزراع؛ كشف ظهور التقنيات الجزيئية، التي تسمح بتسلسل الجين الذي يشفر الحمض النووي الريبي الريبوزي المحدد للخلايا بدائية النواة ، عن تنوع أكبر في أنواع الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش مع مضيفها.

تهدف ذهه الأطروحة إلى وصف تركيبة ميكروبيوتا الجلد ودور الكائنات الحية الدقيقة صحةفي الجلد و كذلك الجلدية الأمراض ، إلى بالإضافة استكشاف الآفاق المستقبلية لتعديل الجراثيم الجلدية في إدارة الأمراض الجلدية.

Références

[1] C. D. Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, *Rook's textbook of dermatology, 4 Volume set.* 2016.
[2] K. Parsons, *Human thermal environments: The effects of hot, moderate and cold environments on human health, comfort and performance, Third edition*. 2014.
[3] A. Ní Annaidh, K. Bruyère, M. Destrade, M. D. Gilchrist, and M. Otténio, "Characterization of the anisotropic mechanical properties of excised human skin.," *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 5, no. 1, pp. 139–148, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.jmbbm.2011.08.016.
[4] M. J. Muñoz *et al.*, "An experimental study of the mouse skin behaviour: Damage and inelastic aspects," *J. Biomech.*, vol. 41, no. 1, pp. 93–99, 2008, doi: 10.1016/j.jbiomech.2007.07.013.
[5] R. C. Haut, "The effects of orientation and location on the strength of dorsal rat skin in high and low speed tensile failure experiments.," *J. Biomech. Eng.*, vol. 111, no. 2, pp. 136–140, May 1989, doi: 10.1115/1.3168354.
[6] J. M. Benítez and F. J. Montáns, "The mechanical behavior of skin: Structures and models for the finite element analysis," *Comput. Struct.*, vol. 190, pp. 75–107, 2017, doi: 10.1016/j.compstruc.2017.05.003.
[7] B. Dréno, "Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 136, no. SUPPL. 10, pp. S247–S251, 2009, doi: 10.1016/S0151-9638(09)72527-X.
[8] S. Ghazizadeh and L. B. Taichman, "Organization of Stem Cells and Their Progeny in Human Epidermis," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 124, no. 2, pp. 367–372, 2005, doi: https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23599.x.
[9] Hélène Le Roy, "Caractérisation des cellules souches cancéreuses de la peau humaine : Implication de la voie de signalisation de l'Epidermal Growth Factor Receptor dans le contrôle de la différenciation des cellules souches de l'épiderme," 2011.
[10] C. C. Zouboulis, J. Adjaye, H. Akamatsu, G. Moe-Behrens, and C. Niemann, "Human skin stem cells and the ageing process," *Exp. Gerontol.*, vol. 43, no. 11, pp. 986–997, 2008, doi: 10.1016/j.exger.2008.09.001.
[11] R. Abdayem and M. Haftek, "The epidermal barrier," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 145, no. 4, pp. 293–301, 2018, doi: 10.1016/j.annder.2017.12.001.
[12] Jean-Hilaire Saurat, Jean-Marie Lachapelle, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 6th Edition*. 2017.
[13] J. M. Benítez and F. J. Montáns, "The mechanical behavior of skin: Structures and models for the finite element analysis," *Comput. Struct.*, vol. 190, pp. 75–107, 2017, doi: https://doi.org/10.1016/j.compstruc.2017.05.003.
[14] S. M. Maricich *et al.*, "Merkel cells are essential for light-touch responses.," *Science*, vol. 324, no. 5934, pp. 1580–1582, Jun. 2009, doi: 10.1126/science.1172890.
[15] R. K. FREINKEL and D. T. Woodley, *The Biology of the Skin*. Parthenon Publishing, 2001.
[16] M.-C. MARTINI, *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. 2003.
[17] P. Robert, *Dermopharmacologie Clinique*. Edisem, 1985.
[18] H. Schaefer and T. E. Redelmeier, *Skin Barrier: Principles of Percutaneous Absorption*. Karger, 1996.
[19] A. Mélissopoulos and C. Levacher, "La peau Structure et physiologie," pp. 205–252,

2012, [Online]. Available: www.lavoisier.fr.
[20] P. Ovaere, S. Lippens, P. Vandenabeele, and W. Declercq, "The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis.," *Trends Biochem. Sci.*, vol. 34, no. 9, pp. 453–463, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.tibs.2009.08.001.
[21] A. D. Irvine and W. H. I. McLean, "Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 126, no. 6, pp. 1200–1202, Jun. 2006, doi: 10.1038/sj.jid.5700365.
[22] A. Roussel, V. Bruet, and P. Bourdeau, "Données actuelles sur la barrière cutanée et implications dans la dermatite atopique canine," *Prat. Medicale Chir. l'Animal Cie.*, vol. 47, no. 4, pp. 101–110, 2012, doi: 10.1016/j.anicom.2012.06.006.
[23] S. Cooper, "The Biology of the Skin.," *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 95, no. 2. p. 109, Feb. 2002.
[24] C. Montagnat-rentier, "Eglementation , Leur E Et L ' Attente Des Clients," 2014.
[25] A. B. Wysocki, "Skin anatomy, physiology, and pathophysiology," *Nurs. Clin. North Am.*, vol. 34, no. 4, pp. 777—97, v, Dec. 1999, [Online]. Available: http://europepmc.org/abstract/MED/10523436.
[26] Bousquet, Olivier and Coulombe, Pierre A., "Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau," *Med Sci*, vol. 18, no. 1, pp. 45–54, 2002, doi: 10.1051/medsci/200218145.
[27] T. Passeron, R. Ballotti, and J.-P. Ortonne, "Mélanogenèse," *EMC - Dermatologie-Cosmétologie*, vol. 2, no. 4, pp. 204–216, 2005, doi: https://doi.org/10.1016/j.emcdc.2005.10.001.
[28] Y. Yamaguchi *et al.*, "Mesenchymal-epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation.," *J. Cell Biol.*, vol. 165, no. 2, pp. 275–285, Apr. 2004, doi: 10.1083/jcb.200311122.
[29] M. Fujita, M. Kashihara-Sawami, Y. Horiguchi, F. Furukawa, M. Ueda, and S. Imamura, "Langerhans cells in human allergic contact dermatitis contain varying numbers of birbeck granules," *Histochemistry*, vol. 94, no. 5, pp. 497–504, 1990, doi: 10.1007/BF00272613.
[30] N. Romani, S. Holzmann, C. H. Tripp, F. Koch, and P. Stoitzner, "Langerhans cells - dendritic cells of the epidermis.," *APMIS*, vol. 111, no. 7–8, pp. 725–740, 2003, doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.11107805.x.
[31] J. VALLADEAU, "Les cellules de Langerhans," *M/S médecine Sci.*, vol. 22, no. 2, pp. 144–148, 2006, doi: 10.7202/012382ar.
[32] P. Langerhans, "Ueber die Nerven der menschlichen Haut," *Arch. für Pathol. Anat. und Physiol. und für Klin. Med.*, vol. 44, no. 2, pp. 325–337, 1868, doi: 10.1007/BF01959006.
[33] R. M. Steinman and Z. A. Cohn, "Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution.," *J. Exp. Med.*, vol. 137, no. 5, pp. 1142–1162, May 1973, doi: 10.1084/jem.137.5.1142.
[34] N. Romani *et al.*, "Cultured human Langerhans cells resemble lymphoid dendritic cells in phenotype and function.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 93, no. 5, pp. 600–609, Nov. 1989, doi: 10.1111/1523-1747.ep12319727.
[35] Y. Chardonnet, J. Viac, and D. Schmitt, "Epithéliums, cellules de Langherans et

infections virales.," *Médecine/Sciences*, vol. 14, no. 4, p. 404, 1998, doi: 10.4267/10608/1055.
[36] R. K. Winkelmann and A. S. Breathnach, "The Merkel Cell," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 60, no. 1, pp. 2–15, 1973, doi: https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep13069480.
[37] S. Maksimovic *et al.*, "Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors.," *Nature*, vol. 509, no. 7502, pp. 617–621, May 2014, doi: 10.1038/nature13250.
[38] I. Moll, M. Roessler, J. M. Brandner, A.-C. Eispert, P. Houdek, and R. Moll, "Human Merkel cells--aspects of cell biology, distribution and functions.," *Eur. J. Cell Biol.*, vol. 84, no. 2–3, pp. 259–271, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.ejcb.2004.12.023.
[39] J. S. Barbieri, K. Wanat, and J. Seykora, "Skin: Basic Structure and Function," in *Pathobiology of Human Disease*, L. M. McManus and R. N. Mitchell, Eds. San Diego: Academic Press, 2014, pp. 1134–1144.
[40] D. Bonneau, "La Peau : du diagnostic à la thérapeutique," *Hegel*, vol. N° 2, no. 2, p. 106, 2016, doi: 10.4267/2042/60006.
[41] T. J. Wess, "Collagen Fibril Form and Function," in *Fibrous Proteins: Coiled-Coils, Collagen and Elastomers*, vol. 70, Academic Press, 2005, pp. 341–374.
[42] R. V Iozzo and A. D. Murdoch, "Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function.," *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, vol. 10, no. 5, pp. 598–614, Apr. 1996.
[43] C. Praillet, J. Grimaud, and H. Lortat-Jacob, "Les protéoglycanes. (I) Molécules aux multiples fonctions... futures molécules thérapeutiques ?," *Médecine/Sciences*, vol. 14, no. 4, p. 412, 1998, doi: 10.4267/10608/1056.
[44] C. Prost-Squarcioni, S. Fraitag, M. Heller, and N. Boehm, "Functional histology of dermis," *Ann. Dermatol. Venereol.*, vol. 135, no. 1 PART 3, pp. 5–20, 2008, doi: 10.1016/s0151-9638(08)70206-0.
[45] E. Lenselink, "Role of fibronectin in normal wound healing," *Int. Wound J.*, vol. 9999, 2013, doi: 10.1111/iwj.12109.
[46] P. Bainbridge, "Wound healing and the role of fibroblasts.," *J. Wound Care*, vol. 22, no. 8, pp. 407-408,410-412, Aug. 2013, doi: 10.12968/jowc.2013.22.8.407.
[47] C. Della Volpe, L. Andrac, D. Casanova, R. Legré, and G. Magalon, "La diversité de la peau : étude histologique de 140 résidus cutanés, adaptée à la chirurgie plastique," *Ann. Chir. Plast. Esthétique*, vol. 57, no. 5, pp. 423–449, 2012, doi: https://doi.org/10.1016/j.anplas.2012.07.001.
[48] N. Sans, M. Faruch, H. Chiavassa-Gandois, C. L. C. de Ribes, C. Paul, and J.-J. Railhac, "High-resolution magnetic resonance imaging in study of the skin: Normal patterns," *Eur. J. Radiol.*, vol. 80, no. 2, pp. e176–e181, 2011, doi: https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.002.
[49] A. Bouloumié, C. Sengenès, and J. Galitzky, "Les progéniteurs adipeux blancs et bruns," *Médecine/Sciences*, vol. 25, no. 2, pp. 123–125, 2009, doi: 10.1051/medsci/2009252123.
[50] M. Cunha, F. Rezende, A. Cunha, C. Machado, and F. Fonseca, "Anatomical, Histological And Metabolic Differences Between Hypodermis And Subcutaneous Adipose Tissue," *Int. Arch. Med.*, vol. 10, 2017, doi: 10.3823/2422.

[51] W. Montagna, A. M. Kligman, and K. S. Carlisle, *Atlas of Normal Human Skin*. Springer, New York, NY, 1992.
[52] M. Lafontan, "Tissu adipeux : glande endocrine polyvalente," *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 42, no. 2, pp. 79–83, 2007, doi: https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)88705-0.
[53] N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, and K. Walsh, "Adipokines in inflammation and metabolic disease.," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 11, no. 2, pp. 85–97, Feb. 2011, doi: 10.1038/nri2921.
[54] P. Mancuso, "The role of adipokines in chronic inflammation.," *ImmunoTargets Ther.*, vol. 5, pp. 47–56, 2016, doi: 10.2147/ITT.S73223.
[55] K. Sato, "The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland.," *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, vol. 79, pp. 51–131, 1977, doi: 10.1007/bfb0037089.
[56] G.-E. Piérard, C. Piérard-Franchimont, and T. Hermanns-Lê, "Secrezione sudorale e sebacea," *EMC - Cosmetol. Medica e Med. degli Inestetismi Cutanei*, vol. 12, no. 1, pp. 1–9, 2015, doi: https://doi.org/10.1016/S1776-0313(15)70708-2.
[57] S. Robinson and A. H. Robinson, "Chemical Composition of Sweat," *Physiol. Rev.*, vol. 34, no. 2, pp. 202–220, 1954, doi: 10.1152/physrev.1954.34.2.202.
[58] E. Arens and H. Zhang, "The skin's role in human thermoregulation and comfort," in *Thermal and Moisture Transport in Fibrous Materials*, 2006, pp. 560–602.
[59] L. Didierjean, D. Gruaz, Y. Frobert, J. Grassi, J.-M. Dayer, and J.-H. Saurat, "Biologically active interleukin 1 in human eccrine sweat: Site-dependent variations in α/β ratios and stress-induced increased excretion," *Cytokine*, vol. 2, no. 6, pp. 438–446, 1990, doi: https://doi.org/10.1016/1043-4666(90)90053-V.
[60] R. G. HIBBS, "Electron microscopy of human apocrine sweat glands.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 38, pp. 77–84, Feb. 1962, doi: 10.1038/jid.1962.17.
[61] W. Montagna and P. F. Parakkal, "11 - Apocrine Glands," in *The Structure & Function of Skin (Third Edition)*, Third Edit., W. Montagna and P. F. Parakkal, Eds. Academic Press, 1974, pp. 332–365.
[62] L. A. Goldsmith, *Biochemistry and physiology of the skin*. New York: Oxford University Press, 1983.
[63] J. S. WEINER and K. HELLMANN, "THE SWEAT GLANDS," *Biol. Rev.*, vol. 35, no. 2, pp. 141–186, 1960, doi: https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1960.tb01413.x.
[64] K. Sato, R. Leidal, and F. Sato, "Morphology and development of an apoeccrine sweat gland in human axillae.," *Am. J. Physiol.*, vol. 252, no. 1 Pt 2, pp. R166-80, Jan. 1987, doi: 10.1152/ajpregu.1987.252.1.R166.
[65] J. MORELLE, "Transpiration et antitranspirants," *Parfum. cosmétiques, arômes*, 1989.
[66] W. Montagna and P. F. Parakkal, "10 - Sebaceous Glands," in *The Structure & Function of Skin (Third Edition)*, Third Edit., W. Montagna and P. F. Parakkal, Eds. Academic Press, 1974, pp. 280–331.
[67] A. M. Porter, "Why do we have apocrine and sebaceous glands?," *J. R. Soc. Med.*, vol. 94, no. 5, pp. 236–237, May 2001, doi: 10.1177/014107680109400509.
[68] P. U. Giacomoni, T. Mammone, and M. Teri, "Gender-linked differences in human skin.," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 55, no. 3, pp. 144–149, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.001.
[69] K. Chiller, B. A. Selkin, and G. J. Murakawa, "Skin microflora and bacterial infections

of the skin.," *J. Investig. dermatology. Symp. Proc.*, vol. 6, no. 3, pp. 170–174, Dec. 2001, doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x.
[70] Z. Gao, C. Tseng, Z. Pei, and M. J. Blaser, "Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 104, no. 8, pp. 2927–2932, Feb. 2007, doi: 10.1073/pnas.0607077104.
[71] M. Wilson, *Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease*. Cambridge University Press, 2005.
[72] E. A. Grice and J. A. Segre, "The skin microbiome.," *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 9, no. 4, pp. 244–253, Apr. 2011, doi: 10.1038/nrmicro2537.
[73] D. McDonald, A. Birmingham, and R. Knight, "Context and the human microbiome," *Microbiome*, vol. 3, no. 1, pp. 1–8, 2015.
[74] M. G. I. Langille *et al.*, "Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences," *Nat. Biotechnol.*, vol. 31, no. 9, pp. 814–821, 2013.
[75] W. A. Walters, J. G. Caporaso, C. L. Lauber, D. Berg-Lyons, N. Fierer, and R. Knight, "PrimerProspector: de novo design and taxonomic analysis of barcoded polymerase chain reaction primers," *Bioinformatics*, vol. 27, no. 8, pp. 1159–1161, 2011.
[76] M. Scholz *et al.*, "Strain-level microbial epidemiology and population genomics from shotgun metagenomics," *Nat. Methods*, vol. 13, no. 5, pp. 435–438, 2016.
[77] F. Sanger *et al.*, "Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA.," *Nature*, vol. 265, no. 5596, pp. 687–695, Feb. 1977, doi: 10.1038/265687a0.
[78] Y. E. Chen and H. Tsao, "The skin microbiome: Current perspectives and future challenges," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 69, no. 1, pp. 143-155.e3, 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.016.
[79] A. Suau *et al.*, "Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 65, no. 11, pp. 4799–4807, 1999.
[80] C. Audebert, D. Hot, Y. Lemoine, and S. Caboche, "Le séquençage haut-débit-Vers un diagnostic basé sur la séquence complète du génome de l'agent infectieux," *médecine/sciences*, vol. 30, no. 12, pp. 1144–1151, 2014.
[81] J. Qin *et al.*, "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing," *Nature*, vol. 464, no. 7285, pp. 59–65, 2010.
[82] G. M. Weinstock, "Genomic approaches to studying the human microbiota," *Nature*, vol. 489, no. 7415, pp. 250–256, 2012.
[83] H. H. Kong and J. A. Segre, "Skin Microbiome: Looking Back to Move Forward," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 132, no. 3, Part 2, pp. 933–939, 2012, doi: https://doi.org/10.1038/jid.2011.417.
[84] W. C. Noble, N. WC, and S. DA, "Microbiology of human skin," 1974.
[85] J. A. Sanford and R. L. Gallo, "Functions of the skin microbiota in health and disease," in *Seminars in immunology*, 2013, vol. 25, no. 5, pp. 370–377.
[86] A. M. Cundell, "Microbial Ecology of the Human Skin.," *Microb. Ecol.*, vol. 76, no. 1, pp. 113–120, Jul. 2018, doi: 10.1007/s00248-016-0789-6.
[87] T. C. Scharschmidt and M. A. Fischbach, "What Lives On Our Skin: Ecology, Genomics and Therapeutic Opportunities Of the Skin Microbiome.," *Drug Discov. Today. Dis. Mech.*, vol. 10, no. 3–4, Dec. 2013, doi: 10.1016/j.ddmec.2012.12.003.

[88] M. Mokni and S. Abdelhak, “Flore cutanée, microbiote et microbiome,” *Dermatologie Infect.*, pp. 1–4, 2014.
[89] J. N. O’Sullivan, M. C. Rea, P. M. O’Connor, C. Hill, and R. P. Ross, “Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens,” *FEMS Microbiol. Ecol.*, vol. 95, no. 2, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1093/femsec/fiy241.
[90] L. Flurin, K. E. Greenwood-Quaintance, and R. Patel, “Microbiology of polymicrobial prosthetic joint infection.,” *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 94, no. 3, pp. 255–259, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.01.006.
[91] M. Otto, “Staphylococcus epidermidis--the ‘accidental’ pathogen.,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 7, no. 8, pp. 555–567, Aug. 2009, doi: 10.1038/nrmicro2182.
[92] P. Domingo and A. Fontanet, “Management of complications associated with totally implantable ports in patients with AIDS.,” *AIDS Patient Care STDS*, vol. 15, no. 1, pp. 7–13, Jan. 2001, doi: 10.1089/108729101460056.
[93] E. Tacconelli *et al.*, “Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients.,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 16, no. 3, pp. 203–209, Mar. 1997, doi: 10.1007/BF01709582.
[94] G. M. Caputo, G. L. Archer, S. B. Calderwood, M. J. DiNubile, and A. W. Karchmer, “Native valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci. Clinical and microbiologic features.,” *Am. J. Med.*, vol. 83, no. 4, pp. 619–625, Oct. 1987, doi: 10.1016/0002-9343(87)90889-8.
[95] G. D. Overturf, M. P. Sherman, D. W. Scheifele, and L. C. Wong, “Neonatal necrotizing enterocolitis associated with delta toxin-producing methicillin-resistant Staphylococcus aureus.,” *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 9, no. 2, pp. 88–91, Feb. 1990, doi: 10.1097/00006454-199002000-00005.
[96] B. D. Hoyle and J. W. Costerton, “Bacterial resistance to antibiotics: the role of biofilms.,” *Prog. drug Res. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Prog. des Rech. Pharm.*, vol. 37, pp. 91–105, 1991, doi: 10.1007/978-3-0348-7139-6_2.
[97] S. Pitlik and V. Fainstein, “Cellulitis Caused by Staphylococcus epidermidis in a Patient With Leukemia,” *Arch. Dermatol.*, vol. 120, no. 8, pp. 1099–1100, 1984, doi: 10.1001/archderm.1984.01650440129036.
[98] N. Cerca, G. B. Pier, M. Vilanova, R. Oliveira, and J. Azeredo, “Quantitative analysis of adhesion and biofilm formation on hydrophilic and hydrophobic surfaces of clinical isolates of Staphylococcus epidermidis.,” *Res. Microbiol.*, vol. 156, no. 4, pp. 506–514, May 2005, doi: 10.1016/j.resmic.2005.01.007.
[99] H. C. van der Mei, B. van de Belt-Gritter, G. Reid, H. Bialkowska-Hobrzanska, and H. J. Busscher, “Adhesion of coagulase-negative staphylococci grouped according to physico-chemical surface properties,” *Microbiology*, vol. 143, no. 12, pp. 3861–3870, 1997.
[100] K. Vacheethasanee and R. E. Marchant, “Surfactant polymers designed to suppress bacterial (Staphylococcus epidermidis) adhesion on biomaterials.,” *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 50, no. 3, pp. 302–312, Jun. 2000, doi: 10.1002/(sici)1097-4636(20000605)50:3<302::aid-jbm3>3.0.co;2-1.
[101] A. J. van der Borden, H. C. van der Mei, and H. J. Busscher, “Electric block current induced detachment from surgical stainless steel and decreased viability of

Staphylococcus epidermidis.," *Biomaterials*, vol. 26, no. 33, pp. 6731–6735, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.04.052.
[102] C. Heilmann, M. Hussain, G. Peters, and F. Götz, "Evidence for autolysin-mediated primary attachment of Staphylococcus epidermidis to a polystyrene surface.," *Mol. Microbiol.*, vol. 24, no. 5, pp. 1013–1024, Jun. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.4101774.x.
[103] R. J. Williams, B. Henderson, L. J. Sharp, and S. P. Nair, "Identification of a fibronectin-binding protein from Staphylococcus epidermidis.," *Infect. Immun.*, vol. 70, no. 12, pp. 6805–6810, Dec. 2002, doi: 10.1128/IAI.70.12.6805-6810.2002.
[104] M. Nilsson, L. Frykberg, J. I. Flock, L. Pei, M. Lindberg, and B. Guss, "A fibrinogen-binding protein of Staphylococcus epidermidis.," *Infect. Immun.*, vol. 66, no. 6, pp. 2666–2673, Jun. 1998, doi: 10.1128/IAI.66.6.2666-2673.1998.
[105] K. W. McCrea *et al.*, "The serine-aspartate repeat (Sdr) protein family in Staphylococcus epidermidis.," *Microbiology*, vol. 146 (Pt 7, pp. 1535–1546, Jul. 2000, doi: 10.1099/00221287-146-7-1535.
[106] M. Hussain, M. Herrmann, C. von Eiff, F. Perdreau-Remington, and G. Peters, "A 140-kilodalton extracellular protein is essential for the accumulation of Staphylococcus epidermidis strains on surfaces.," *Infect. Immun.*, vol. 65, no. 2, pp. 519–524, Feb. 1997, doi: 10.1128/iai.65.2.519-524.1997.
[107] H. Li *et al.*, "Conversion of Staphylococcus epidermidis strains from commensal to invasive by expression of the ica locus encoding production of biofilm exopolysaccharide.," *Infect. Immun.*, vol. 73, no. 5, pp. 3188–3191, May 2005, doi: 10.1128/IAI.73.5.3188-3191.2005.
[108] D. Mckenney *et al.*, "Vaccine potential of poly-1-6 beta-D-N-succinylglucosamine, an immunoprotective surface polysaccharide of Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis.," *J. Biotechnol.*, vol. 83, no. 1–2, pp. 37–44, Sep. 2000, doi: 10.1016/s0168-1656(00)00296-0.
[109] J.-H. Tao, C.-S. Fan, S.-E. Gao, H.-J. Wang, G.-X. Liang, and Q. Zhang, "Depression of biofilm formation and antibiotic resistance by sarA disruption in Staphylococcus epidermidis.," *World J. Gastroenterol.*, vol. 12, no. 25, pp. 4009–4013, Jul. 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i25.4009.
[110] D. Sun, M. A. Accavitti, and J. D. Bryers, "Inhibition of biofilm formation by monoclonal antibodies against Staphylococcus epidermidis RP62A accumulation-associated protein.," *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 12, no. 1, pp. 93–100, Jan. 2005, doi: 10.1128/CDLI.12.1.93-100.2005.
[111] J. J. Boelens, T. van der Poll, J. Dankert, and S. A. Zaat, "Interferon-gamma protects against biomaterial-associated Staphylococcus epidermidis infection in mice.," *J. Infect. Dis.*, vol. 181, no. 3, pp. 1167–1171, Mar. 2000, doi: 10.1086/315344.
[112] G. Bierbaum, F. Götz, A. Peschel, T. Kupke, M. van de Kamp, and H. G. Sahl, "The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7.," *Antonie Van Leeuwenhoek*, vol. 69, no. 2, pp. 119–127, Feb. 1996, doi: 10.1007/BF00399417.
[113] M. B. Ekkelenkamp *et al.*, "Isolation and structural characterization of epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of Staphylococcus epidermidis.," *FEBS Lett.*, vol. 579, no. 9, pp. 1917–1922, Mar. 2005, doi: 10.1016/j.febslet.2005.01.083.

[114] H. G. Sahl, “Staphylococcin 1580 is identical to the lantibiotic epidermin: implications for the nature of bacteriocins from gram-positive bacteria.,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 60, no. 2, pp. 752–755, Feb. 1994, doi: 10.1128/aem.60.2.752-755.1994.
[115] A. L. Cogen, V. Nizet, and R. L. Gallo, “Staphylococcus epidermidis functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A Streptococcus,” in *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, vol. 127, pp. S131–S131.
[116] J. S. Nascimento, H. Ceotto, S. B. Nascimento, M. Giambiagi-deMarval, K. R. N. Santos, and M. C. F. Bastos, “Bacteriocins as alternative agents for control of multiresistant staphylococcal strains,” *Lett. Appl. Microbiol.*, vol. 42, no. 3, pp. 215–221, 2006, doi: https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2005.01832.x.
[117] M. B. C. Fontana, M. do C. F. de Bastos, and A. Brandelli, “Bacteriocins Pep5 and epidermin inhibit Staphylococcus epidermidis adhesion to catheters,” *Curr. Microbiol.*, vol. 52, no. 5, pp. 350–353, 2006.
[118] M. Otto, “Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis peptide pheromones produced by the accessory gene regulator agr system.,” *Peptides*, vol. 22, no. 10, pp. 1603–1608, Oct. 2001, doi: 10.1016/s0196-9781(01)00495-8.
[119] M. Otto, H. Echner, W. Voelter, and F. Götz, “Pheromone cross-inhibition between Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis.,” *Infect. Immun.*, vol. 69, no. 3, pp. 1957–1960, Mar. 2001, doi: 10.1128/IAI.69.3.1957-1960.2001.
[120] M. Otto, R. Süssmuth, C. Vuong, G. Jung, and F. Götz, “Inhibition of virulence factor expression in Staphylococcus aureus by the Staphylococcus epidermidis agr pheromone and derivatives.,” *FEBS Lett.*, vol. 450, no. 3, pp. 257–262, May 1999, doi: 10.1016/s0014-5793(99)00514-1.
[121] K. Iwatsuki, O. Yamasaki, S. Morizane, and T. Oono, “Staphylococcal cutaneous infections: invasion, evasion and aggression.,” *J. Dermatol. Sci.*, vol. 42, no. 3, pp. 203–214, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.03.011.
[122] T. J. Foster, “Immune evasion by staphylococci.,” *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 3, no. 12, pp. 948–958, Dec. 2005, doi: 10.1038/nrmicro1289.
[123] F. D. Lowy, “Staphylococcus aureus infections.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, no. 8, pp. 520–532, Aug. 1998, doi: 10.1056/NEJM199808203390806.
[124] G. Sadoyma, A. Diogo Filho, and P. P. Gontijo Filho, “Central venous catheter-related bloodstream infection caused by Staphylococcus aureus: microbiology and risk factors.,” *Brazilian J. Infect. Dis. an Off. Publ. Brazilian Soc. Infect. Dis.*, vol. 10, no. 2, pp. 100–106, Apr. 2006, doi: 10.1590/s1413-86702006000200006.
[125] P. Viale and S. Stefani, “Vascular catheter-associated infections: a microbiological and therapeutic update.,” *J. Chemother.*, vol. 18, no. 3, pp. 235–249, Jun. 2006, doi: 10.1179/joc.2006.18.3.235.
[126] K. Hiramatsu, “Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance.,” *Lancet. Infect. Dis.*, vol. 1, no. 3, pp. 147–155, Oct. 2001, doi: 10.1016/S1473-3099(01)00091-3.
[127] X. X. Ma *et al.*, “Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 46, no. 4, pp. 1147–1152, Apr. 2002, doi: 10.1128/AAC.46.4.1147-1152.2002.

[128] K. Hiramatsu, L. Cui, M. Kuroda, and T. Ito, “The emergence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.,” *Trends Microbiol.*, vol. 9, no. 10, pp. 486–493, Oct. 2001, doi: 10.1016/s0966-842x(01)02175-8.
[129] T. J. Foster, “The Staphylococcus aureus ‘superbug’.,” *J. Clin. Invest.*, vol. 114, no. 12, pp. 1693–1696, Dec. 2004, doi: 10.1172/JCI23825.
[130] R. H. Deurenberg, C. Vink, S. Kalenic, A. W. Friedrich, C. A. Bruggeman, and E. E. Stobberingh, “The molecular evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus.,” *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 13, no. 3, pp. 222–235, Mar. 2007, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01573.x.
[131] L. M. Weigel *et al.*, “Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus.,” *Science*, vol. 302, no. 5650, pp. 1569–1571, Nov. 2003, doi: 10.1126/science.1090956.
[132] C. J. C. de Haas *et al.*, “Chemotaxis inhibitory protein of Staphylococcus aureus, a bacterial antiinflammatory agent.,” *J. Exp. Med.*, vol. 199, no. 5, pp. 687–695, Mar. 2004, doi: 10.1084/jem.20031636.
[133] T. Chavakis *et al.*, “Staphylococcus aureus extracellular adherence protein serves as anti-inflammatory factor by inhibiting the recruitment of host leukocytes.,” *Nat. Med.*, vol. 8, no. 7, pp. 687–693, Jul. 2002, doi: 10.1038/nm728.
[134] B. Cribier, G. Prévost, P. Couppie, V. Finck-Barbançon, E. Grosshans, and Y. Piémont, “Staphylococcus aureus leukocidin: a new virulence factor in cutaneous infections? An epidemiological and experimental study.,” *Dermatology*, vol. 185, no. 3, pp. 175–180, 1992, doi: 10.1159/000247443.
[135] G. J. Lyon and R. P. Novick, “Peptide signaling in Staphylococcus aureus and other Gram-positive bacteria.,” *Peptides*, vol. 25, no. 9, pp. 1389–1403, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.peptides.2003.11.026.
[136] Y. Dragneva, C. D. Anuradha, A. Valeva, A. Hoffmann, S. Bhakdi, and M. Husmann, “Subcytocidal attack by staphylococcal alpha-toxin activates NF-kappaB and induces interleukin-8 production.,” *Infect. Immun.*, vol. 69, no. 4, pp. 2630–2635, Apr. 2001, doi: 10.1128/IAI.69.4.2630-2635.2001.
[137] G. E. Austin and E. O. Hill, “Endocarditis due to Corynebacterium CDC group G2,” *J. Infect. Dis.*, vol. 147, no. 6, p. 1106, 1983.
[138] V. Barakett, G. Morel, D. Lesage, and J. C. Petit, “Septic arthritis due to a nontoxigenic strain of Corynebacterium diphtheriae subspecies mitis.,” *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 17, no. 3. United States, pp. 520–521, Sep. 1993, doi: 10.1093/clinids/17.3.520.
[139] I. Poilane *et al.*, “Corynebacterium diphtheriae osteomyelitis in an immunocompetent child: a case report.,” *Eur. J. Pediatr.*, vol. 154, no. 5, pp. 381–383, May 1995, doi: 10.1007/BF02072108.
[140] J. P. Harnisch, E. Tronca, C. M. Nolan, M. Turck, and K. K. Holmes, “Diphtheria among alcoholic urban adults. A decade of experience in Seattle.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 111, no. 1, pp. 71–82, Jul. 1989, doi: 10.7326/0003-4819-111-1-71.
[141] M. B. Coyle, N. B. Groman, J. Q. Russell, J. P. Harnisch, M. Rabin, and K. K. Holmes, “The molecular epidemiology of three biotypes of Corynebacterium diphtheriae in the Seattle outbreak, 1972-1982.,” *J. Infect. Dis.*, vol. 159, no. 4, pp. 670–679, Apr. 1989, doi: 10.1093/infdis/159.4.670.

[142] E. Prospero, M. Raffo, M. Bagnoli, R. Appignanesi, and M. M. D'Errico, "Diphtheria: epidemiological update and review of prevention and control strategies.," *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 13, no. 5, pp. 527–534, Jul. 1997, doi: 10.1023/a:1007305205763.
[143] S. Choe *et al.*, "The crystal structure of diphtheria toxin.," *Nature*, vol. 357, no. 6375, pp. 216–222, May 1992, doi: 10.1038/357216a0.
[144] M. B. Coyle and B. A. Lipsky, "Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects.," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 3, no. 3, pp. 227–246, Jul. 1990, doi: 10.1128/CMR.3.3.227.
[145] A. Jucgla, G. Sais, J. Carratala, A. Moreno, A. Fernandez-Sevilla, and J. Peyri, "A papular eruption secondary to infection with Corynebacterium jeikeiwn, with histopathological features mimicking botryomycosis," *Br. J. Dermatol.*, vol. 133, no. 5, pp. 801–804, 1995.
[146] H. van der Lelie *et al.*, "Corynebacterium CDC group JK (Corynebacterium jeikeium) sepsis in haematological patients: a report of three cases and a systematic literature review.," *Scand. J. Infect. Dis.*, vol. 27, no. 6, pp. 581–584, 1995, doi: 10.3109/00365549509047071.
[147] G. Storz and J. A. Imlay, "Oxidative stress.," *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 2, no. 2, pp. 188–194, Apr. 1999, doi: 10.1016/s1369-5274(99)80033-2.
[148] A. Tauch *et al.*, "Complete genome sequence and analysis of the multiresistant nosocomial pathogen Corynebacterium jeikeium K411, a lipid-requiring bacterium of the human skin flora.," *J. Bacteriol.*, vol. 187, no. 13, pp. 4671–4682, Jul. 2005, doi: 10.1128/JB.187.13.4671-4682.2005.
[149] M. Stålhammar-Carlemalm, T. Areschoug, C. Larsson, and G. Lindahl, "The R28 protein of Streptococcus pyogenes is related to several group B streptococcal surface proteins, confers protective immunity and promotes binding to human epithelial cells.," *Mol. Microbiol.*, vol. 33, no. 1, pp. 208–219, Jul. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2958.1999.01470.x.
[150] H. Ton-That and O. Schneewind, "Assembly of pili in Gram-positive bacteria.," *Trends Microbiol.*, vol. 12, no. 5, pp. 228–234, May 2004, doi: 10.1016/j.tim.2004.03.004.
[151] D. Joh, E. R. Wann, B. Kreikemeyer, P. Speziale, and M. Höök, "Role of fibronectin-binding MSCRAMMs in bacterial adherence and entry into mammalian cells.," *Matrix Biol.*, vol. 18, no. 3, pp. 211–223, Jun. 1999, doi: 10.1016/s0945-053x(99)00025-6.
[152] M. Cámara, G. J. Boulnois, P. W. Andrew, and T. J. Mitchell, "A neuraminidase from Streptococcus pneumoniae has the features of a surface protein.," *Infect. Immun.*, vol. 62, no. 9, pp. 3688–3695, Sep. 1994, doi: 10.1128/iai.62.9.3688-3695.1994.
[153] E. L. Larson, K. J. McGinley, J. J. Leyden, M. E. Cooley, and G. H. Talbot, "Skin colonization with antibiotic-resistant (JK group) and antibiotic-sensitive lipophilic diphtheroids in hospitalized and normal adults.," *J. Infect. Dis.*, vol. 153, no. 4, pp. 701–706, Apr. 1986, doi: 10.1093/infdis/153.4.701.
[154] S. Wichmann, C. H. Wirsing von Koenig, E. Becker-Boost, and H. Finger, "Group JK corynebacteria in skin flora of healthy persons and patients.," *Eur. J. Clin. Microbiol.*, vol. 4, no. 5, pp. 502–504, Oct. 1985, doi: 10.1007/BF02014433.
[155] K. Fujita *et al.*, "Structural analysis and characterization of lacticin Q, a novel bacteriocin belonging to a new family of unmodified bacteriocins of gram-positive bacteria.," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 73, no. 9, pp. 2871–2877, May 2007, doi:

10.1128/AEM.02286-06.
[156] H. Ashkenazi, Z. Malik, Y. Harth, and Y. Nitzan, "Eradication of Propionibacterium acnes by its endogenic porphyrins after illumination with high intensity blue light.," *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 35, no. 1, pp. 17–24, Jan. 2003, doi: 10.1111/j.1574-695X.2003.tb00644.x.
[157] E. Jakab, R. Zbinden, J. Gubler, C. Ruef, A. von Graevenitz, and M. Krause, "Severe infections caused by Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in late postoperative infections.," *Yale J. Biol. Med.*, vol. 69, no. 6, pp. 477–482, 1996.
[158] J. Y. Homma *et al.*, "Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis.," *Jpn. J. Exp. Med.*, vol. 48, no. 3, pp. 251–255, Jun. 1978.
[159] P. Kotilainen *et al.*, "Propionibacterium acnes isolated from sternal osteitis in a patient with SAPHO syndrome.," *J. Rheumatol.*, vol. 23, no. 7, pp. 1302–1304, Jul. 1996.
[160] J. E. Miskin, A. M. Farrell, W. J. Cunliffe, and K. T. Holland, "Propionibacterium acnes, a resident of lipid-rich human skin, produces a 33 kDa extracellular lipase encoded by gehA.," *Microbiology*, vol. 143 (Pt 5, pp. 1745–1755, May 1997, doi: 10.1099/00221287-143-5-1745.
[161] U. Jappe, E. Ingham, J. Henwood, and K. T. Holland, "Propionibacterium acnes and inflammation in acne; P. acnes has T-cell mitogenic activity.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 146, no. 2, pp. 202–209, Feb. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04602.x.
[162] H. Brüggemann *et al.*, "The complete genome sequence of Propionibacterium acnes, a commensal of human skin.," *Science*, vol. 305, no. 5684, pp. 671–673, Jul. 2004, doi: 10.1126/science.1100330.
[163] V. Bataille, H. Snieder, A. J. MacGregor, P. Sasieni, and T. D. Spector, "The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 119, no. 6, pp. 1317–1322, Dec. 2002, doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19621.x.
[164] A. Chiu, S. Y. Chon, and A. B. Kimball, "The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress.," *Arch. Dermatol.*, vol. 139, no. 7, pp. 897–900, Jul. 2003, doi: 10.1001/archderm.139.7.897.
[165] V. Zeller, A. Ghorbani, C. Strady, P. Leonard, P. Mamoudy, and N. Desplaces, "Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization.," *J. Infect.*, vol. 55, no. 2, pp. 119–124, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.jinf.2007.02.006.
[166] G. Webster, "Mechanism-based treatment of acne vulgaris: the value of combination therapy.," *J. Drugs Dermatol.*, vol. 4, no. 3, pp. 281–288, 2005.
[167] A. N. Sapadin and R. Fleischmajer, "Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 54, no. 2, pp. 258–265, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2005.10.004.
[168] A. M. Layton, H. Knaggs, J. Taylor, and W. J. Cunliffe, "Isotretinoin for acne vulgaris--10 years later: a safe and successful treatment.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 129, no. 3, pp. 292–296, Sep. 1993, doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11849.x.
[169] T. T. Huynh, A. D. Walling, M. A. Miller, T. K. Leung, Y. Leclerc, and L. Dragtakis, "Propionibacterium acnes endocarditis.," *Can. J. Cardiol.*, vol. 11, no. 9, pp. 785–787, Oct. 1995.
[170] T. M. O'Neill, R. Hone, and S. Blake, "Prosthetic valve endocarditis caused by Propionibacterium acnes.," *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).*, vol. 296, no. 6634, p. 1444,

May 1988, doi: 10.1136/bmj.296.6634.1444.
[171] J. M. Felner and V. R. J. Dowell, "Anaerobic bacterial endocarditis.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 283, no. 22, pp. 1188–1192, Nov. 1970, doi: 10.1056/NEJM197011262832203.
[172] B. Steiner, S. Romero-Steiner, D. Cruce, and R. George, "Cloning and sequencing of the hyaluronate lyase gene from Propionibacterium acnes.," *Can. J. Microbiol.*, vol. 43, no. 4, pp. 315–321, Apr. 1997, doi: 10.1139/m97-044.
[173] T. Coenye, E. Peeters, and H. J. Nelis, "Biofilm formation by Propionibacterium acnes is associated with increased resistance to antimicrobial agents and increased production of putative virulence factors.," *Res. Microbiol.*, vol. 158, no. 4, pp. 386–392, May 2007, doi: 10.1016/j.resmic.2007.02.001.
[174] S. Jugeau *et al.*, "Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 153, no. 6, pp. 1105–1113, Dec. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x.
[175] J. Kim, "Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses.," *Dermatology*, vol. 211, no. 3, pp. 193–198, 2005, doi: 10.1159/000087011.
[176] B. R. Vowels, S. Yang, and J. J. Leyden, "Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne.," *Infect. Immun.*, vol. 63, no. 8, pp. 3158–3165, Aug. 1995, doi: 10.1128/iai.63.8.3158-3165.1995.
[177] I. Nagy, A. Pivarcsi, A. Koreck, M. Széll, E. Urbán, and L. Kemény, "Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 124, no. 5, pp. 931–938, May 2005, doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23705.x.
[178] L. J. Romics *et al.*, "Selective priming to Toll-like receptor 4 (TLR4), not TLR2, ligands by P. acnes involves up-regulation of MD-2 in mice.," *Hepatology*, vol. 40, no. 3, pp. 555–564, Sep. 2004, doi: 10.1002/hep.20350.
[179] S. Miescher, M. P. Stierli, M. Teuber, and L. Meile, "Propionicin SM1, a bacteriocin from Propionibacterium jensenii DF1: isolation and characterization of the protein and its gene.," *Syst. Appl. Microbiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 174–184, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0723-2020(00)80002-8.
[180] T. Faye, T. Langsrud, I. F. Nes, and H. Holo, "Biochemical and genetic characterization of propionicin T1, a new bacteriocin from Propionibacterium thoenii.," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 66, no. 10, pp. 4230–4236, Oct. 2000, doi: 10.1128/AEM.66.10.4230-4236.2000.
[181] S. Fujimura and T. Nakamura, "Purification and properties of a bacteriocin-like substance (acnecin) of oral Propionibacterium acnes.," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 14, no. 6, pp. 893–898, Dec. 1978, doi: 10.1128/AAC.14.6.893.
[182] F. Montagnani, L. Stolzuoli, A. Zanchi, S. Cresti, and C. Cellesi, "Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pyogenes and Streptococcus pneumoniae: surveillance from 1993 to 2004 in Central Italy.," *J. Chemother.*, vol. 18, no. 4, pp. 389–393, Aug. 2006, doi: 10.1179/joc.2006.18.4.389.
[183] J. L. Schroeder and E. E. Steinke, "Necrotizing fasciitis--the importance of early diagnosis and debridement.," *AORN J.*, vol. 82, no. 6, pp. 1031–1040, Dec. 2005, doi: 10.1016/s0001-2092(06)60255-x.

[184] D. L. Stevens, S. Yan, and A. E. Bryant, "Penicillin-binding protein expression at different growth stages determines penicillin efficacy in vitro and in vivo: an explanation for the inoculum effect.," *J. Infect. Dis.*, vol. 167, no. 6, pp. 1401–1405, Jun. 1993, doi: 10.1093/infdis/167.6.1401.
[185] R. J. Edwards *et al.*, "Specific C-terminal cleavage and inactivation of interleukin-8 by invasive disease isolates of Streptococcus pyogenes.," *J. Infect. Dis.*, vol. 192, no. 5, pp. 783–790, Sep. 2005, doi: 10.1086/432485.
[186] C. Hidalgo-Grass *et al.*, "A streptococcal protease that degrades CXC chemokines and impairs bacterial clearance from infected tissues.," *EMBO J.*, vol. 25, no. 19, pp. 4628–4637, Oct. 2006, doi: 10.1038/sj.emboj.7601327.
[187] E. DeMaster, N. Schnitzler, Q. Cheng, and P. Cleary, "M(+) group a streptococci are phagocytized and killed in whole blood by C5a-activated polymorphonuclear leukocytes.," *Infect. Immun.*, vol. 70, no. 1, pp. 350–359, Jan. 2002, doi: 10.1128/IAI.70.1.350-359.2002.
[188] P. P. Cleary, U. Prahbu, J. B. Dale, D. E. Wexler, and J. Handley, "Streptococcal C5a peptidase is a highly specific endopeptidase.," *Infect. Immun.*, vol. 60, no. 12, pp. 5219–5223, Dec. 1992, doi: 10.1128/iai.60.12.5219-5223.1992.
[189] V. Brinkmann *et al.*, "Neutrophil extracellular traps kill bacteria.," *Science*, vol. 303, no. 5663, pp. 1532–1535, Mar. 2004, doi: 10.1126/science.1092385.
[190] J. T. Buchanan *et al.*, "DNase expression allows the pathogen group A Streptococcus to escape killing in neutrophil extracellular traps.," *Curr. Biol.*, vol. 16, no. 4, pp. 396–400, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.cub.2005.12.039.
[191] S. M. Manders, "Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 39, no. 3, pp. 383–400, Sep. 1998, doi: 10.1016/s0190-9622(98)70314-7.
[192] M. Tomic-Canic, S. W. Mamber, O. Stojadinovic, B. Lee, N. Radoja, and J. McMichael, "Streptolysin O enhances keratinocyte migration and proliferation and promotes skin organ culture wound healing in vitro.," *Wound repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. [and] Eur. Tissue Repair Soc.*, vol. 15, no. 1, pp. 71–79, 2007, doi: 10.1111/j.1524-475X.2006.00187.x.
[193] I. Szabo, M. J. Simon, and J. Hunyadi, "Plasmin promotes keratinocyte migration and phagocytic-killing accompanied by suppression of cell proliferation which may facilitate re-epithelialization of wound beds.," *Clin. Dev. Immunol.*, vol. 11, no. 3–4, pp. 233–240, 2004, doi: 10.1080/17402520400001710.
[194] J. Lam, R. Chan, K. Lam, and J. W. Costerton, "Production of mucoid microcolonies by Pseudomonas aeruginosa within infected lungs in cystic fibrosis.," *Infect. Immun.*, vol. 28, no. 2, pp. 546–556, May 1980, doi: 10.1128/iai.28.2.546-556.1980.
[195] E. S. Stanislavsky and J. S. Lam, "Pseudomonas aeruginosa antigens as potential vaccines.," *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 21, no. 3, pp. 243–277, Nov. 1997, doi: 10.1111/j.1574-6976.1997.tb00353.x.
[196] L. Wu *et al.*, "Recognition of host immune activation by Pseudomonas aeruginosa.," *Science*, vol. 309, no. 5735, pp. 774–777, Jul. 2005, doi: 10.1126/science.1112422.
[197] V. E. Wagner, J. G. Frelinger, R. K. Barth, and B. H. Iglewski, "Quorum sensing: dynamic response of Pseudomonas aeruginosa to external signals.," *Trends Microbiol.*, vol. 14, no. 2, pp. 55–58, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.tim.2005.12.002.

[198] R. A. Bonomo and D. Szabo, “Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa.,” *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 43 Suppl 2, pp. S49-56, Sep. 2006, doi: 10.1086/504477.
[199] D. M. Livermore, “Interplay of impermeability and chromosomal beta-lactamase activity in imipenem-resistant Pseudomonas aeruginosa.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 36, no. 9, pp. 2046–2048, Sep. 1992, doi: 10.1128/AAC.36.9.2046.
[200] T. Naas, L. Poirel, A. Karim, and P. Nordmann, “Molecular characterization of In50, a class 1 integron encoding the gene for the extended-spectrum beta-lactamase VEB-1 in Pseudomonas aeruginosa.,” *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 176, no. 2, pp. 411–419, Jul. 1999, doi: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13691.x.
[201] P. G. Higgins, A. C. Fluit, D. Milatovic, J. Verhoef, and F.-J. Schmitz, “Mutations in GyrA, ParC, MexR and NfxB in clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa.,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 21, no. 5, pp. 409–413, May 2003, doi: 10.1016/s0924-8579(03)00009-8.
[202] M. M. Ochs, M. P. McCusker, M. Bains, and R. E. Hancock, “Negative regulation of the Pseudomonas aeruginosa outer membrane porin OprD selective for imipenem and basic amino acids.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, no. 5, pp. 1085–1090, May 1999, doi: 10.1128/AAC.43.5.1085.
[203] R. Sutherland, R. J. Boon, K. E. Griffin, P. J. Masters, B. Slocombe, and A. R. White, “Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use.,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 27, no. 4, pp. 495–498, Apr. 1985, doi: 10.1128/AAC.27.4.495.
[204] C. Padilla, O. Lobos, E. Hubert, F. Poblete, A. Navarro, and L. Nuñez, “In vitro antibacterial activity of the peptide PsVP-10 against Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus with and without glycocalyx.,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 27, no. 3, pp. 212–216, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.10.010.
[205] J. R. Kerr, “Suppression of fungal growth exhibited by Pseudomonas aeruginosa.,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 32, no. 2, pp. 525–527, Feb. 1994, doi: 10.1128/jcm.32.2.525-527.1994.
[206] D. A. Hogan, A. Vik, and R. Kolter, “A Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing molecule influences Candida albicans morphology.,” *Mol. Microbiol.*, vol. 54, no. 5, pp. 1212–1223, Dec. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2958.2004.04349.x.
[207] R. Krausse, K. Piening, and U. Ullmann, “Inhibitory effects of various micro-organisms on the growth of Helicobacter pylori.,” *Lett. Appl. Microbiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 81–86, 2005, doi: 10.1111/j.1472-765X.2004.01632.x.
[208] B. Runeman, “Skin interaction with absorbent hygiene products.,” *Clin. Dermatol.*, vol. 26, no. 1, pp. 45–51, 2008, doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.10.002.
[209] A. SanMiguel and E. A. Grice, “Interactions between host factors and the skin microbiome.,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 72, no. 8, pp. 1499–1515, Apr. 2015, doi: 10.1007/s00018-014-1812-z.
[210] J. Blaak *et al.*, “A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin.,” *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 28, no. 5, pp. 269–279, Aug. 2015, doi: 10.1159/000437212.
[211] R. A. Bojar and K. T. Holland, “Review: the human cutaneous microflora and factors

controlling colonisation," *World J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 18, no. 9, pp. 889–903, 2002, doi: 10.1023/A:1021271028979.
[212] M. E. McBride, W. C. Duncan, and J. M. Knox, "The environment and the microbial ecology of human skin.," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 33, no. 3, pp. 603–608, Mar. 1977, doi: 10.1128/aem.33.3.603-608.1977.
[213] V. Patra, S. N. Byrne, and P. Wolf, "The skin microbiome: is it affected by UV-induced immune suppression?," *Front. Microbiol.*, vol. 7, p. 1235, 2016.
[214] Z. Li *et al.*, "New Insights Into the Skin Microbial Communities and Skin Aging," *Front. Microbiol.*, vol. 11, p. 2603, 2020.
[215] M. Emmett and W. E. Kloos, "Amino acid requirements of staphylococci isolated from human skin.," *Can. J. Microbiol.*, vol. 21, no. 5, pp. 729–733, May 1975, doi: 10.1139/m75-107.
[216] J. W. Farrior and W. E. Kloos, "Amino acid and vitamin requirements of Micrococcus species isolated from human skin," *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 25, no. 1, pp. 80–82, 1975.
[217] D. A. J. Ferguson and C. S. Cummins, "Nutritional requirements of anaerobic coryneforms.," *J. Bacteriol.*, vol. 135, no. 3, pp. 858–867, Sep. 1978, doi: 10.1128/jb.135.3.858-867.1978.
[218] K. T. Holland, J. Greenman, and W. J. Cunliffe, "Growth of cutaneous propionibacteria on synthetic medium; growth yields and exoenzyme production," *J. Appl. Bacteriol.*, vol. 47, no. 3, pp. 383–394, 1979.
[219] P. Mayser, A. Imkampe, M. Winkeler, and C. Papavassilis, "Growth requirements and nitrogen metabolism of Malassezia furfur," *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 290, no. 5, pp. 277–282, 1998.
[220] J. P. Leeming and F. H. Notman, "Improved methods for isolation and enumeration of Malassezia furfur from human skin.," *J. Clin. Microbiol.*, vol. 25, no. 10, pp. 2017–2019, Oct. 1987, doi: 10.1128/jcm.25.10.2017-2019.1987.
[221] R. F. Smith, "Fatty acid requirements of human cutaneous lipophilic corynebacteria.," *J. Gen. Microbiol.*, vol. 60, no. 2, pp. 259–263, Feb. 1970, doi: 10.1099/00221287-60-2-259.
[222] J. H. Cove, J. N. Kearney, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe, "The vitamin requirements of Staphylococcus cohnii.," *J. Appl. Bacteriol.*, vol. 54, no. 2, pp. 203–208, Apr. 1983, doi: 10.1111/j.1365-2672.1983.tb02608.x.
[223] J. J. Kabara, D. M. Swieczkowski, A. J. Conley, and J. P. Truant, "Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents.," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 2, no. 1, pp. 23–28, Jul. 1972, doi: 10.1128/AAC.2.1.23.
[224] R. W. Lacey and V. L. Lord, "Sensitivity of staphylococci to fatty acids: novel inactivation of linolenic acid by serum.," *J. Med. Microbiol.*, vol. 14, no. 1, pp. 41–49, Feb. 1981, doi: 10.1099/00222615-14-1-41.
[225] D. J. Bibel, R. Aly, and H. R. Shinefield, "Antimicrobial activity of sphingosines.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 98, no. 3, pp. 269–273, Mar. 1992, doi: 10.1111/1523-1747.ep12497842.
[226] D. J. Bibel, R. Aly, and H. R. Shinefield, "Topical sphingolipids in antisepsis and antifungal therapy.," *Clin. Exp. Dermatol.*, vol. 20, no. 5, pp. 395–400, Sep. 1995, doi: 10.1111/j.1365-2230.1995.tb01356.x.

[227] J. H. Cove, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe, “The vitamin requirements of staphylococci isolated from human skin.,” *J. Appl. Bacteriol.*, vol. 49, no. 1, pp. 29–37, Aug. 1980, doi: 10.1111/j.1365-2672.1980.tb01041.x.
[228] B. J. Marshall, D. F. Ohye, and J. H. Christian, “Tolerance of bacteria to high concentrations of NaCl and glycerol in the growth medium.,” *Appl. Microbiol.*, vol. 21, no. 2, pp. 363–364, Feb. 1971, doi: 10.1128/am.21.2.363-364.1971.
[229] I. Koujima, H. Hayashi, K. Tomochika, A. Okabe, and Y. Kanemasa, “Adaptational change in proline and water content of Staphylococcus aureus after alteration of environmental salt concentration.,” *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 35, no. 3, pp. 467–470, Mar. 1978, doi: 10.1128/aem.35.3.467-470.1978.
[230] P. E. Pochi and J. S. Strauss, “Endocrinologic control of the development and activity of the human sebaceous gland.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 62, no. 3, pp. 191–201, Mar. 1974, doi: 10.1111/1523-1747.ep12676783.
[231] J. M. Green, P. A. Bishop, I. H. Muir, and R. G. Lomax, “Gender differences in sweat lactate.,” *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 82, no. 3, pp. 230–235, Jun. 2000, doi: 10.1007/s004210050676.
[232] M. Li, A. E. Budding, M. van der Lugt-Degen, L. Du-Thumm, M. Vandeven, and A. Fan, “The influence of age, gender and race/ethnicity on the composition of the human axillary microbiome,” *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 41, no. 4, pp. 371–377, 2019.
[233] C. Ehlers, U. I. Ivens, M. L. Møller, T. Senderovitz, and J. Serup, “Females have lower skin surface pH than men. A study on the surface of gender, forearm site variation, right/left difference and time of the day on the skin surface pH.,” *Ski. Res. Technol. Off. J. Int. Soc. Bioeng. Ski. [and] Int. Soc. Digit. Imaging Ski. [and] Int. Soc. Ski. Imaging*, vol. 7, no. 2, pp. 90–94, May 2001, doi: 10.1034/j.1600-0846.2001.70206.x.
[234] G. Levy and I. Solt, “The human microbiome and gender medicine,” *Gend. Genome*, vol. 2, no. 4, pp. 123–127, 2018.
[235] M. B. Flak, J. F. Neves, and R. S. Blumberg, “Welcome to the microgenderome,” *Science (80-.).*, vol. 339, no. 6123, pp. 1044–1045, 2013.
[236] E.-H. Choi *et al.*, “Glucocorticoid blockade reverses psychological stress-induced abnormalities in epidermal structure and function.,” *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 291, no. 6, pp. R1657-62, Dec. 2006, doi: 10.1152/ajpregu.00010.2006.
[237] S. M. Sandrini *et al.*, “Elucidation of the mechanism by which catecholamine stress hormones liberate iron from the innate immune defense proteins transferrin and lactoferrin.,” *J. Bacteriol.*, vol. 192, no. 2, pp. 587–594, Jan. 2010, doi: 10.1128/JB.01028-09.
[238] M. Shibata, M. Katsuyama, T. Onodera, R. Ehama, J. Hosoi, and H. Tagami, “Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 129, no. 2, pp. 375–382, Feb. 2009, doi: 10.1038/jid.2008.237.
[239] P. P. E. Freestone, S. M. Sandrini, R. D. Haigh, and M. Lyte, “Microbial endocrinology: how stress influences susceptibility to infection.,” *Trends Microbiol.*, vol. 16, no. 2, pp. 55–64, Feb. 2008, doi: 10.1016/j.tim.2007.11.005.
[240] A. K. Seth *et al.*, “Bacteriophage therapy for Staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care.,” *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 131, no.

2, pp. 225–234, Feb. 2013, doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
[241] E. A. Grice *et al.*, "Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome.," *Science*, vol. 324, no. 5931, pp. 1190–1192, May 2009, doi: 10.1126/science.1171700.
[242] E. K. Costello, C. L. Lauber, M. Hamady, N. Fierer, J. I. Gordon, and R. Knight, "Bacterial community variation in human body habitats across space and time.," *Science*, vol. 326, no. 5960, pp. 1694–1697, Dec. 2009, doi: 10.1126/science.1177486.
[243] R. Emter and A. Natsch, "The sequential action of a dipeptidase and a beta-lyase is required for the release of the human body odorant 3-methyl-3-sulfanylhexan-1-ol from a secreted Cys-Gly-(S) conjugate by Corynebacteria.," *J. Biol. Chem.*, vol. 283, no. 30, pp. 20645–20652, Jul. 2008, doi: 10.1074/jbc.M800730200.
[244] M. G. Dominguez-Bello *et al.*, "Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 26, pp. 11971–11975, 2010.
[245] C. F. P. Scholz and M. Kilian, "The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov.," *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 66, no. 11, pp. 4422–4432, 2016.
[246] D. M. Chu, J. Ma, A. L. Prince, K. M. Antony, M. D. Seferovic, and K. M. Aagaard, "Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery," *Nat. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 314–326, 2017.
[247] M. Pammi, J. L. O'Brien, N. J. Ajami, M. C. Wong, J. Versalovic, and J. F. Petrosino, "Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study," *PLoS One*, vol. 12, no. 4, p. e0176669, 2017.
[248] K. A. Capone, S. E. Dowd, G. N. Stamatas, and J. Nikolovski, "Diversity of the human skin microbiome early in life," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 131, no. 10, pp. 2026–2032, 2011.
[249] J. Oh, S. Conlan, E. C. Polley, J. A. Segre, and H. H. Kong, "Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults," *Genome Med.*, vol. 4, no. 10, pp. 1–11, 2012.
[250] B. Dréno *et al.*, "Microbiome in healthy skin, update for dermatologists," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 30, no. 12, pp. 2038–2047, 2016.
[251] B. Dréno, S. Pécastaings, S. Corvec, S. Veraldi, A. Khammari, and C. Roques, "Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 32, pp. 5–14, 2018.
[252] B. Dréno, M. A. Dagnelie, A. Khammari, and S. Corvec, "The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne," *Am. J. Clin. Dermatol.*, pp. 1–7, 2020.
[253] S. Ying *et al.*, "The influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations," *PLoS One*, vol. 10, no. 10, p. e0141842, 2015.
[254] J. Oh, A. L. Byrd, M. Park, H. H. Kong, J. A. Segre, and N. C. S. Program, "Temporal stability of the human skin microbiome," *Cell*, vol. 165, no. 4, pp. 854–866, 2016.
[255] N. Shibagaki *et al.*, "Aging-related changes in the diversity of women's skin

microbiomes associated with oral bacteria," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, 2017.
[256] M. H. Y. Leung, D. Wilkins, and P. K. H. Lee, "Insights into the pan-microbiome: skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. Sci Rep 5: 11845." 2015.
[257] R. Jugé *et al.*, "Shift in skin microbiota of Western European women across aging," *J. Appl. Microbiol.*, vol. 125, no. 3, pp. 907–916, 2018, doi: https://doi.org/10.1111/jam.13929.
[258] W. Li, L. Han, P. Yu, C. Ma, X. Wu, and J. Xu, "Nested PCR-denaturing gradient gel electrophoresis analysis of human skin microbial diversity with age," *Microbiol. Res.*, vol. 169, no. 9, pp. 686–692, 2014, doi: https://doi.org/10.1016/j.micres.2014.02.008.
[259] L. Dethlefsen, M. McFall-Ngai, and D. A. Relman, "An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease," *Nature*, vol. 449, no. 7164, pp. 811–818, 2007.
[260] A. J. Macpherson, M. B. Geuking, and K. D. McCoy, "Immune responses that adapt the intestinal mucosa to commensal intestinal bacteria," *Immunology*, vol. 115, no. 2, pp. 153–162, 2005.
[261] Williams, M. R., Costa, S. K., Zaramela, L. S., Khalil, S., Todd, D. A., Winter, H. L., Sanford, J. A., O'Neill, A. M., Liggins, M. C., Nakatsuji, T., Cech, N. B., Cheung, A. L., Zengler, K., Horswill, A. R., & Gallo, R. L. (2019). Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. Science translational medicine, 11(490)
[262] S. Naik *et al.*, "Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals," *Science (80-.).*, vol. 337, no. 6098, pp. 1115–1119, 2012.
[263] C. Chehoud, S. Rafail, A. S. Tyldsley, J. T. Seykora, J. D. Lambris, and E. A. Grice, "Complement modulates the cutaneous microbiome and inflammatory milieu," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 110, no. 37, pp. 15061–15066, 2013.
[264] M. Brandwein, Z. Bentwich, and D. Steinberg, "Endogenous antimicrobial peptide expression in response to bacterial epidermal colonization," *Front. Immunol.*, vol. 8, p. 1637, 2017.
[265] S. Naik *et al.*, "Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature," *Nature*, vol. 520, no. 7545, pp. 104–108, 2015.
[266] J. L. Linehan *et al.*, "Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair," *Cell*, vol. 172, no. 4, pp. 784–796, 2018.
[267] Y. Lai *et al.*, "Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3–dependent inflammation after skin injury," *Nat. Med.*, vol. 15, no. 12, pp. 1377–1382, 2009.
[268] T. C. Scharschmidt *et al.*, "A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes," *Immunity*, vol. 43, no. 5, pp. 1011–1021, 2015.
[269] T. C. Scharschmidt *et al.*, "Commensal microbes and hair follicle morphogenesis coordinately drive Treg migration into neonatal skin," *Cell Host Microbe*, vol. 21, no. 4, pp. 467–477, 2017.
[270] J. A. Sanford, L.-J. Zhang, M. R. Williams, J. A. Gangoiti, C.-M. Huang, and R. L. Gallo, "Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands," *Sci. Immunol.*, vol. 1, no. 4, p. eaah4609, 2016.
[271] T. Nakatsuji *et al.*, "Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect

against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis," *Sci. Transl. Med.*, vol. 9, no. 378, 2017.
[272] D. H. Suh and H. H. Kwon, "What's new in the physiopathology of acne?," *Br. J. Dermatol.*, vol. 172 Suppl, pp. 13–19, Jul. 2015, doi: 10.1111/bjd.13634.
[273] B. Dréno, "What is new in the pathophysiology of acne, an overview.," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 31 Suppl 5, pp. 8–12, Sep. 2017, doi: 10.1111/jdv.14374.
[274] S. Ramasamy, E. Barnard, T. L. J. Dawson, and H. Li, "The role of the skin microbiota in acne pathophysiology.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 181, no. 4, pp. 691–699, Oct. 2019, doi: 10.1111/bjd.18230.
[275] S. Fitz-Gibbon *et al.*, "Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 133, no. 9, pp. 2152–2160, Sep. 2013, doi: 10.1038/jid.2013.21.
[276] C. Dessinioti and A. Katsambas, "Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne.," *Clin. Dermatol.*, vol. 35, no. 2, pp. 163–167, 2017, doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.008.
[277] Y. Miura *et al.*, "Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne.," *J. Med. Dent. Sci.*, vol. 57, no. 1, pp. 65–74, Mar. 2010.
[278] H. Omer, A. McDowell, and O. A. Alexeyev, "Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies.," *Clin. Dermatol.*, vol. 35, no. 2, pp. 118–129, 2017, doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.003.
[279] S. Pécastaings *et al.*, "Characterisation of Cutibacterium acnes phylotypes in acne and in vivo exploratory evaluation of Myrtacine(®).," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 32 Suppl 2, pp. 15–23, Jun. 2018, doi: 10.1111/jdv.15042.
[280] E. Barnard, B. Shi, D. Kang, N. Craft, and H. Li, "The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. Sci Rep 6: 39491." 2016.
[281] M.-A. Dagnelie, E. Montassier, A. Khammari, C. Mounier, S. Corvec, and B. Dréno, "Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients.," *Exp. Dermatol.*, vol. 28, no. 8, pp. 961–967, Aug. 2019, doi: 10.1111/exd.13988.
[282] K. Szabó, L. Erdei, B. S. Bolla, G. Tax, T. Bíró, and L. Kemény, "Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 176, no. 2, pp. 344–351, Feb. 2017, doi: 10.1111/bjd.14967.
[283] D. A. Sanchez, J. D. Nosanchuk, and A. J. Friedman, "The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis?," *J. Drugs Dermatol.*, vol. 14, no. 2, pp. 127–130, Feb. 2015.
[284] M.-A. Dagnelie, S. Corvec, M. Saint-Jean, J.-M. Nguyen, A. Khammari, and B. Dréno, "Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process.," *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, vol. 33, no. 12, pp. 2340–2348, Dec. 2019, doi: 10.1111/jdv.15795.
[285] M.-A. Dagnelie, S. Corvec, A. Khammari, and B. Dréno, "Bacterial extracellular vesicles: A new way to decipher host-microbiota communications in inflammatory dermatoses.," *Exp. Dermatol.*, vol. 29, no. 1, pp. 22–28, Jan. 2020, doi: 10.1111/exd.14050.

[286] E.-J. Choi *et al.*, “Propionibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles Promote Acne-Like Phenotypes in Human Epidermis.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 138, no. 6, pp. 1371–1379, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.jid.2018.01.007.
[287] G. W. Agak *et al.*, “Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 138, no. 2, pp. 316–324, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.jid.2017.07.842.
[288] S. Tomida *et al.*, “Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome.,” *MBio*, vol. 4, no. 3, pp. e00003-13, Apr. 2013, doi: 10.1128/mBio.00003-13.
[289] T. Johnson, D. Kang, E. Barnard, and H. Li, “Strain-Level Differences in Porphyrin Production and Regulation in Propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations.,” *mSphere*, vol. 1, no. 1, 2016, doi: 10.1128/mSphere.00023-15.
[290] D. Kang, B. Shi, M. C. Erfe, N. Craft, and H. Li, “Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis.,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no. 293, p. 293ra103, Jun. 2015, doi: 10.1126/scitranslmed.aab2009.
[291] G. J. M. Christensen *et al.*, “Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis,” *BMC Genomics*, vol. 17, no. 1, pp. 1–14, 2016.
[292] B. Dreno, R. Martin, D. Moyal, J. B. Henley, A. Khammari, and S. Seité, “Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne.,” *Exp. Dermatol.*, vol. 26, no. 9, pp. 798–803, Sep. 2017, doi: 10.1111/exd.13296.
[293] Y. Wang *et al.*, “Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris.,” *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 98, no. 1, pp. 411–424, Jan. 2014, doi: 10.1007/s00253-013-5394-8.
[294] Y. Skabytska and T. Biedermann, “Staphylococcus epidermidis Sets Things Right Again.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 136, no. 3, pp. 559–560, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jid.2015.11.016.
[295] J.-P. Claudel, N. Auffret, M.-T. Leccia, F. Poli, S. Corvec, and B. Dréno, “Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne?,” *Dermatology*, vol. 235, no. 4, pp. 287–294, 2019, doi: 10.1159/000499858.
[296] H.-M. Yan, H.-J. Zhao, D.-Y. Guo, P.-Q. Zhu, C.-L. Zhang, and W. Jiang, “Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients.,” *J. Dermatol.*, vol. 45, no. 10, pp. 1166–1171, Oct. 2018, doi: 10.1111/1346-8138.14586.
[297] Y. Deng, H. Wang, J. Zhou, Y. Mou, G. Wang, and X. Xiong, “Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls.,” *Acta Derm. Venereol.*, vol. 98, no. 8, pp. 783–790, Aug. 2018, doi: 10.2340/00015555-2968.
[298] M. C. Dispenza *et al.*, “Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients.,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 132, no. 9, pp. 2198–2205, Sep. 2012, doi: 10.1038/jid.2012.111.
[299] C. Borelli *et al.*, “In vivo porphyrin production by P. acnes in untreated acne patients and its modulation by acne treatment.,” *Acta Derm. Venereol.*, vol. 86, no. 4, pp. 316–319, 2006, doi: 10.2340/00015555-0088.
[300] J. J. Leyden, K. J. McGinley, and A. N. Foglia, “Qualitative and quantitative changes

in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata.," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 86, no. 4, pp. 390–393, Apr. 1986, doi: 10.1111/1523-1747.ep12285658.
[301] B. Dréno, "Bacteriological resistance in acne: A call to action.," *Eur. J. Dermatol.*, vol. 26, no. 2, pp. 127–132, Apr. 2016, doi: 10.1684/ejd.2015.2685.
[302] K. Sardana, T. Gupta, B. Kumar, H. K. Gautam, and V. K. Garg, "Cross-sectional Pilot Study of Antibiotic Resistance in Propionibacterium Acnes Strains in Indian Acne Patients Using 16S-RNA Polymerase Chain Reaction: A Comparison Among Treatment Modalities Including Antibiotics, Benzoyl Peroxide, and Isotretinoin.," *Indian J. Dermatol.*, vol. 61, no. 1, pp. 45–52, 2016, doi: 10.4103/0019-5154.174025.
[303] I. D. Federation, "IDF diabetes atlas 8th edition," *Int. Diabetes Fed.*, pp. 905–911, 2017.
[304] V. R. Driver, M. Fabbi, L. A. Lavery, and G. Gibbons, "The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team," *J. Vasc. Surg.*, vol. 52, no. 3, pp. 17S-22S, 2010.
[305] M. Simmons, K. G. Bishu, J. S. Williams, R. J. Walker, A. Z. Dawson, and L. E. Egede, "Racial and ethnic differences in out-of-pocket expenses among adults with diabetes," *J. Natl. Med. Assoc.*, vol. 111, no. 1, pp. 28–36, 2019.
[306] N. J. Jones and K. Harding, "2015 International Working Group on the Diabetic Foot Guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes," *Int. Wound J.*, vol. 12, no. 4, p. 373, 2015.
[307] Y. Izumi, K. Satterfield, S. Lee, L. B. Harkless, and L. A. Lavery, "Mortality of first-time amputees in diabetics: a 10-year observation," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 83, no. 1, pp. 126–131, 2009.
[308] F. Chuan, K. Tang, P. Jiang, B. Zhou, and X. He, "Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer," *PLoS One*, vol. 10, no. 4, p. e0124739, 2015.
[309] S. E. Dowd, R. D. Wolcott, Y. Sun, T. McKeehan, E. Smith, and D. Rhoads, "Polymicrobial nature of chronic diabetic foot ulcer biofilm infections determined using bacterial tag encoded FLX amplicon pyrosequencing (bTEFAP)," *PLoS One*, vol. 3, no. 10, p. e3326, 2008.
[310] R. D. Wolcott *et al.*, "Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing," *Wound repair Regen.*, vol. 24, no. 1, pp. 163–174, 2016.
[311] E. A. Grice *et al.*, "A diversity profile of the human skin microbiota," *Genome Res.*, vol. 18, no. 7, pp. 1043–1050, 2008.
[312] K. Rahim, S. Saleha, X. Zhu, L. Huo, A. Basit, and O. L. Franco, "Bacterial contribution in chronicity of wounds," *Microb. Ecol.*, vol. 73, no. 3, pp. 710–721, 2017.
[313] G. A. James *et al.*, "Biofilms in chronic wounds," *Wound Repair Regen.*, vol. 16, no. 1, pp. 37–44, 2008.
[314] S. E. Gardner, S. L. Hillis, K. Heilmann, J. A. Segre, and E. A. Grice, "The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors," *Diabetes*, vol. 62, no. 3, pp. 923–930, 2013.
[315] S. A. V Van Asten, J. La Fontaine, E. J. G. Peters, K. Bhavan, P. J. Kim, and L. A. Lavery, "The microbiome of diabetic foot osteomyelitis," *Eur. J. Clin. Microbiol.*

Infect. Dis., vol. 35, no. 2, pp. 293–298, 2016.
[316] M. Gardiner *et al.*, "A longitudinal study of the diabetic skin and wound microbiome," *PeerJ*, vol. 5, p. e3543, 2017.
[317] M. Malone *et al.*, "Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers," *EBioMedicine*, vol. 21, pp. 142–149, 2017.
[318] B. I. Duerden, "Virulence factors in anaerobes," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 18, no. Supplement_4, pp. S253–S259, 1994.
[319] P. G. Bowler, B. I. Duerden, and D. G. Armstrong, "Wound microbiology and associated approaches to wound management," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, no. 2, pp. 244–269, 2001.
[320] W. J. Loesche, "Oxygen sensitivity of various anaerobic bacteria," *Appl. Microbiol.*, vol. 18, no. 5, pp. 723–727, 1969.
[321] W. HARDIN, A. ARAN, J. SMITH, and R. NICHOLS, "Aerotolerance of Common Anaerobic Bacteria—Fact or Fancy?," *South. Med. J.*, vol. 75, no. 9, pp. 1051–1056, 1982.
[322] R. K. H. Mak, C. Hundhausen, and F. O. Nestle, "Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis.," *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 100 Suppl, no. Suppl 2, pp. 2–13, Dec. 2009, doi: 10.1016/s0001-7310(09)73372-1.
[323] W.-H. Boehncke, "Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences.," *Front. Immunol.*, vol. 9, p. 579, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00579.
[324] N. Tsankov, N. Botev-Zlatkov, A. Z. Lazarova, M. Kostova, L. Popova, and S. Tonev, "Psoriasis and drugs: influence of tetracyclines on the course of psoriasis.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 19, no. 4, pp. 629–632, Oct. 1988, doi: 10.1016/s0190-9622(88)70216-9.
[325] J. Zeng, S. Luo, Y. Huang, and Q. Lu, "Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis.," *J. Dermatol.*, vol. 44, no. 8, pp. 863–872, Aug. 2017, doi: 10.1111/1346-8138.13806.
[326] D. Yan, N. Issa, L. Afifi, C. Jeon, H. W. Chang, and W. Liao, "The Role of the Skin and Gut Microbiome in Psoriatic Disease.," *Curr. Dermatol. Rep.*, vol. 6, no. 2, pp. 94–103, Jun. 2017, doi: 10.1007/s13671-017-0178-5.
[327] A. Tett *et al.*, "Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis.," *NPJ biofilms microbiomes*, vol. 3, p. 14, 2017, doi: 10.1038/s41522-017-0022-5.
[328] J. McFadden, H. Valdimarsson, and L. Fry, "Cross-reactivity between streptococcal M surface antigen and human skin.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 125, no. 5, pp. 443–447, Nov. 1991, doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb14769.x.
[329] A. K. DeGruttola, D. Low, A. Mizoguchi, and E. Mizoguchi, "Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models.," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 22, no. 5, pp. 1137–1150, May 2016, doi: 10.1097/MIB.0000000000000750.
[330] T. Tian, Z. Wang, and J. Zhang, "Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies," *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017.
[331] H. Valdimarsson, R. H. Thorleifsdottir, S. L. Sigurdardottir, J. E. Gudjonsson, and A. Johnston, "Psoriasis--as an autoimmune disease caused by molecular mimicry.,"

Trends Immunol., vol. 30, no. 10, pp. 494–501, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.it.2009.07.008.
[332] C. Conrad *et al.*, "Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis.," *Nat. Med.*, vol. 13, no. 7, pp. 836–842, Jul. 2007, doi: 10.1038/nm1605.
[333] O. Boyman, C. Conrad, G. Tonel, M. Gilliet, and F. O. Nestle, "The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis.," *Trends Immunol.*, vol. 28, no. 2, pp. 51–57, Feb. 2007, doi: 10.1016/j.it.2006.12.005.
[334] S. C. Davison, M. H. Allen, E. Mallon, and J. N. Barker, "Contrasting patterns of streptococcal superantigen-induced T-cell proliferation in guttate vs. chronic plaque psoriasis.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 145, no. 2, pp. 245–251, Aug. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04341.x.
[335] H. Chu and S. K. Mazmanian, "Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis.," *Nat. Immunol.*, vol. 14, no. 7, pp. 668–675, Jul. 2013, doi: 10.1038/ni.2635.
[336] N. Simonis *et al.*, "Empirically controlled mapping of the Caenorhabditis elegans protein-protein interactome network.," *Nat. Methods*, vol. 6, no. 1, pp. 47–54, Jan. 2009, doi: 10.1038/nmeth.1279.
[337] E. Gomez-Moyano *et al.*, "Do Malassezia species play a role in exacerbation of scalp psoriasis?," *J. Mycol. Med.*, vol. 24, no. 2, pp. 87–92, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.mycmed.2013.10.007.
[338] A. Baroni, I. Paoletti, E. Ruocco, M. Agozzino, M. A. Tufano, and G. Donnarumma, "Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients.," *J. Cutan. Pathol.*, vol. 31, no. 1, pp. 35–42, Jan. 2004, doi: 10.1046/j.0303-6987.2004.0135.x.
[339] T. Bunse and G. Mahrle, "Soluble Pityrosporum-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients.," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 76, no. 1, pp. 10–12, Jan. 1996, doi: 10.2340/00015555761012.
[340] N. Kanda, K. Tani, U. Enomoto, K. Nakai, and S. Watanabe, "The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris.," *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 32, no. 8, pp. 1243–1250, Aug. 2002, doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01459.x.
[341] Y. Liang, H. Wen, and R. Xiao, "[Serum levels of antibodies for IgG, IgA, and IgM against the fungi antigen in psoriasis vulgaris].," *Hunan yi ke da xue xue bao = Hunan yike daxue xuebao = Bull. Hunan Med. Univ.*, vol. 28, no. 6, pp. 638–640, Dec. 2003.
[342] M. Akiyama, "Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 88, no. 1, pp. 3–9, 2017.
[343] K. Iwamoto, M. Moriwaki, R. Miyake, and M. Hide, "Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: Strain-specific cell wall proteins and skin immunity," *Allergol. Int.*, vol. 68, no. 3, pp. 309–315, 2019.
[344] J. Kim, B. E. Kim, and D. Y. M. Leung, "Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications," in *Allergy and asthma proceedings*, 2019, vol. 40, no. 2, p. 84.
[345] J. A. Geoghegan, A. D. Irvine, and T. J. Foster, "Staphylococcus aureus and atopic

dermatitis: a complex and evolving relationship," *Trends Microbiol.*, vol. 26, no. 6, pp. 484–497, 2018.
[346] J.-F. Stalder, J. W. Fluhr, T. Foster, M. Glatz, and E. Proksch, "The emerging role of skin microbiome in atopic dermatitis and its clinical implication," *J. Dermatolog. Treat.*, vol. 30, no. 4, pp. 357–364, 2019.
[347] L. Y. McGirt and L. A. Beck, "Innate immune defects in atopic dermatitis," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 118, no. 1, pp. 202–208, 2006.
[348] P. Y. Ong *et al.*, "Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 347, no. 15, pp. 1151–1160, 2002.
[349] S. Rieg *et al.*, "Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo," *J. Immunol.*, vol. 174, no. 12, pp. 8003–8010, 2005.
[350] I. D. Cardona, S. H. Cho, and D. Y. M. Leung, "Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 7, no. 5, pp. 273–279, 2006.
[351] R. Bunikowski *et al.*, "Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus–derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 103, no. 1, pp. 119–124, 1999.
[352] L. Gether, L. K. Overgaard, A. Egeberg, and J. P. Thyssen, "Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis," *Br. J. Dermatol.*, vol. 179, no. 2, pp. 282–289, 2018.
[353] B. M. Rainer, S. Kang, and A. L. Chien, "Rosacea: epidemiology, pathogenesis, and treatment," *Dermatoendocrinol.*, vol. 9, no. 1, p. e1361574, 2017.
[354] H. Daou, M. Paradiso, K. Hennessy, and L. Seminario-Vidal, "Rosacea and the microbiome: a systematic review," *Dermatol. Ther. (Heidelb).*, vol. 11, no. 1, pp. 1–12, 2021.
[355] F. M. N. Forton and V. De Maertelaer, "Papulopustular rosacea and rosacea-like demodicosis: two phenotypes of the same disease?," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 32, no. 6, pp. 1011–1016, 2018.
[356] N. Murillo, J. Aubert, and D. Raoult, "Microbiota of Demodex mites from rosacea patients and controls," *Microb. Pathog.*, vol. 71, pp. 37–40, 2014.
[357] K. Kubiak, H. Sielawa, W. Chen, and E. Dzika, "Endosymbiosis and its significance in dermatology," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 32, no. 3, pp. 347–354, 2018.
[358] B. M. Clanner-Engelshofen, L. E. French, and M. Reinholz, "Corynebacterium kroppenstedtii subsp. demodicis is the endobacterium of Demodex folliculorum," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.*, vol. 34, no. 5, pp. 1043–1049, 2020.
[359] Y. Nodake *et al.*, "Pilot study on novel skin care method by augmentation with Staphylococcus epidermidis, an autologous skin microbe – A blinded randomized clinical trial," *J. Dermatol. Sci.*, vol. 79, no. 2, pp. 119–126, 2015, doi: https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.05.001.
[360] A. J. Birnie, F. J. Bath-Hextall, J. C. Ravenscroft, and H. C. Williams, "Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 3, 2008.
[361] T. Nakatsuji *et al.*, "Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 136, no. 11, pp.

2192–2200, 2016.
[362] M. R. Williams *et al.*, "Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis," *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, no. 490, 2019.
[363] C. Callewaert *et al.*, "IL-4Rα blockade by dupilumab decreases Staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 140, no. 1, pp. 191–202, 2020.
[364] A. Guéniche *et al.*, "Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by Vitreoscilla filiformis bacterial extract," *Eur. J. Dermatology*, vol. 16, no. 4, pp. 380–384, 2006.
[365] A. Gueniche *et al.*, "Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study," *Br. J. Dermatol.*, vol. 159, no. 6, pp. 1357–1363, 2008.
[366] T. Volz *et al.*, "Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells," *J. Invest. Dermatol.*, vol. 134, no. 1, pp. 96–104, 2014.
[367] A. V Alekseyenko *et al.*, "Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis," *Microbiome*, vol. 1, no. 1, pp. 1–17, 2013.
[368] D. R. Whitlock and M. Feelisch, "Soil bacteria, nitrite and the skin," in *The hygiene hypothesis and Darwinian medicine*, Springer, 2009, pp. 103–115.
[369] M. R. Schäffer, U. Tantry, S. S. Gross, H. L. Wasserkrug, and A. Barbul, "Nitric oxide regulates wound healing," *J. Surg. Res.*, vol. 63, no. 1, pp. 237–240, 1996.
[370] N. Y. Lee *et al.*, "Dermal Microflora Restoration With Ammonia-Oxidizing Bacteria Nitrosomonas Eutropha in the Treatment of Keratosis Pilaris: A Randomized Clinical Trial.," *J. drugs dermatology JDD*, vol. 17, no. 3, pp. 285–288, 2018.
[371] V. Navarro-López, E. Núñez-Delegido, B. Ruzafa-Costas, P. Sánchez-Pellicer, J. Agüera-Santos, and L. Navarro-Moratalla, "Probiotics in the Therapeutic Arsenal of Dermatologists.," *Microorganisms*, vol. 9, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.3390/microorganisms9071513.
[372] M. Notay *et al.*, "The use of topical Nitrosomonas eutropha for cosmetic improvement of facial wrinkles," *J. Cosmet. Dermatol.*, vol. 19, no. 3, pp. 689–693, 2020.
[373] D. Maura, N. Elmekki, and C. A. Goddard, "The ammonia oxidizing bacterium Nitrosomonas eutropha blocks T helper 2 cell polarization via the anti-inflammatory cytokine IL-10," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 14162, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-93299-1.
[374] C. Schmidt, "Out of your skin," *Nat. Biotechnol.*, vol. 38, no. 4, pp. 392–397, 2020, doi: 10.1038/s41587-020-0473-8.
[375] C. Callewaert, N. Knödlseder, A. Karoglan, M. Güell, and B. Paetzold, "Skin microbiome transplantation and manipulation: Current state of the art," *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2021.
[376] M.-M. Kober and W. P. Bowe, "The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging," *Int. J. women's dermatology*, vol. 1, no. 2, pp. 85–89, 2015.
[377] V. Lolou and M. I. Panayiotidis, "Functional role of probiotics and prebiotics on skin health and disease," *Fermentation*, vol. 5, no. 2, p. 41, 2019.
[378] H. Kimoto-Nira, R. Aoki, K. Sasaki, C. Suzuki, and K. Mizumachi, "Oral intake of heat-killed cells of Lactococcus lactis strain H61 promotes skin health in women," *J. Nutr. Sci.*, vol. 1, 2012.

[379] D. E. Lee *et al.*, “Clinical evidence of effects of Lactobacillus plantarum HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study,” *J. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 25, no. 12, pp. 2160–2168, 2015.
[380] L. Drago *et al.*, “Evaluation of main functional dyspepsia symptoms after probiotic administration in patients receiving conventional pharmacological therapies,” *J. Int. Med. Res.*, vol. 49, no. 1, p. 0300060520982657, 2021.
[381] R. Sfriso, M. Egert, M. Gempeler, R. Voegeli, and R. Campiche, “Revealing the secret life of skin-with the microbiome you never walk alone,” *Int. J. Cosmet. Sci.*, vol. 42, no. 2, pp. 116–126, 2020.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaisse en restant fidèle à leur renseignement ;
D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels ;
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements

قسم الصيدلي

أن أراقب الله في مهنتي
أن أبجل ساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي و اعترف لهم بالجميل و ابقى دوما وفيا لتعاليمهم ؛
أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية و ألا أقصر أبدا في مسؤوليتي و واجباتي تجاه المريض و كرامته الإنسانية ؛
أن تزمأل أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك الشرفو وكذا بالاستقامة والترفع.؛

أن لا أفشي الأسرار التي قد أطلع عليها أثناء لقيام بمهامي وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية ؛
لأحظى بتقدير إن تقيدت بعهودي أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.

المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب و والصيدلة
الرباط

سنـة : 2023 رقم أطروحة : 9

ميكروبيوتا الجلد

أطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم : 2023/01/23

من طرف

السيدة الناديري بسمة
المزدادة في 08 أغسطس 1997 بالرباط

لـنـيـل شـهـادة

دكـتـور فــي الصيدلة

الكلمات الأساسية : ميكروبيوتا الجلد ؛ جلد ؛ أمراض الجلد

أعضاء لجنة التحكيم :

السيد يونس رحالي : رئيس
أستاذ في صيدلة جالينيك

السيد بدر الدين لميموني : مشرف
أستاذ في علم الطفيليات

السيدة ليلى بنزكري : عضوة
ةاستاذ الامراض الجلدية

السيدة حكيمة كباج : عضوة
ةاستاذ علم الاحياء المجهري

السيد رضا تكجديد : عضو
أستاذ في علم الفيروسات