

**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 033

**LE MICROBIOTE CUTANÉ BACTÉRIEN DE  
L'HOMME, DU CHIEN ET DU CHAT : ACTUALITÉ ET  
COMPARAISON**

**THESE**

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

Et soutenue publiquement le 9 septembre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

TABEY Marion



## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2022 - Thèse n° 033

# **LE MICROBIOTE CUTANE BACTÉRIEN DE L'HOMME, DU CHIEN ET DU CHAT : ACTUALITÉ ET COMPARAISON**

## **THESE**

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

Et soutenue publiquement le 9 septembre 2022  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

TABEY Marion



## Liste des enseignants du Campus vétérinaire de Lyon (26-01-2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences Stagiaire
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURON FOSSE	Thierry	Professeur
M.	CAÇHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences Stagiaire
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIÛNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
M.	GILLET	Benot	AERC
Mme	GILOT-FRÔMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JÖSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KÖDJÖ	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maris-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDÖUX	Dorothee	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-PÖHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGRÖS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences Stagiaire
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences Stagiaire
M.	MARÇHAL	Thierry	Professeur
Mme	MÖSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MÖUNIER	Luc	Professeur
Mme	PERÖZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PÖNCE	Frédérique	Professeur
Mme	PÖRTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZÖT-NEVÖRET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	RÖGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TÖRTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTÖNI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Éric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELÖT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lianel	Professeur



## **REMERCIEMENTS AU JURY**

### **A Monsieur le Professeur Jean-François NICOLAS**

De l'Université Claude Bernard – Lyon I

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

Avec toute ma gratitude et mes hommages respectueux.

### **A Monsieur le Professeur Didier PIN**

De VetAgroSup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour m'avoir proposé ce sujet et accepté de m'encadrer ainsi que pour tous vos conseils tout au long de la réalisation de ce travail.

Mes sincères remerciements.

### **A Madame le Docteur Véronique LAMBERT**

De VetAgroSup – Campus vétérinaire de Lyon

Pour avoir accepté le rôle de second assesseur de ce jury

Mes sincères remerciements.









## Table des matières

Table des annexes.....	- 11 -
Table des figures .....	- 13 -
Table des tableaux.....	- 15 -
Liste des abréviations .....	- 17 -
I. Méthodes d'étude du microbiote cutané .....	- 23 -
A. L'échantillon.....	- 23 -
B. Méthodes traditionnelles de culture et comptage .....	- 24 -
1. Les milieux de culture .....	- 24 -
a) Les milieux non sélectifs .....	- 25 -
b) Les milieux sélectifs .....	- 27 -
2. Les conditions de culture .....	- 27 -
a) Le contrôle de la température .....	- 27 -
b) Contrôle de l'atmosphère .....	- 28 -
c) Temps d'incubation .....	- 28 -
3. Identification des micro-organismes.....	- 29 -
a) Caractérisation physique .....	- 29 -
b) Caractérisation biochimique .....	- 31 -
C. Approche métagénomique : exemple du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S .....	- 33 -
1. Définition .....	- 33 -
2. Différentes méthodes de séquençage de l'ADN .....	- 34 -
a) Traitement de l'échantillon.....	- 34 -
b) Méthode de Sanger ou méthode de séquençage de l'ADN par terminaison de chaîne ..	- 34 -
c) Le séquençage nouvelle génération .....	- 35 -
d) Traitement des données .....	- 36 -
D. Résumé comparatif .....	- 38 -
II. Nature et répartition du microbiote bactérien cutané .....	- 41 -
A. Le microbiote cutané du chien .....	- 41 -
1. Composition et répartition .....	- 41 -
a) Généralités.....	- 41 -
b) Flore résidente ou flore transitoire ?.....	- 43 -

c)	Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps .....	- 44 -
2.	Facteurs de variation .....	- 48 -
a)	Physiologiques.....	- 48 -
(1)	Le sexe.....	- 48 -
(2)	L'âge ou le stade physiologique.....	- 48 -
(3)	La race .....	- 49 -
b)	Environnementaux .....	- 52 -
(1)	Lieu et mode de vie.....	- 52 -
(2)	La chaleur et l'humidité.....	- 52 -
(3)	Effets de la cohabitation intra-espèce et inter-espèce (chien-homme) .....	- 54 -
c)	Pathologiques.....	- 54 -
(1)	La dermatite atopique (DA).....	- 55 -
(2)	La séborrhée .....	- 57 -
(3)	Les pyodermites.....	- 58 -
B.	Le microbiote cutané du chat .....	- 58 -
1.	Composition et répartition .....	- 58 -
a)	Généralités.....	- 58 -
b)	Flore résidente ou transitoire ?.....	- 59 -
c)	Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps .....	- 60 -
2.	Facteurs de variation .....	- 61 -
a)	Physiologiques.....	- 61 -
(1)	La race .....	- 61 -
(2)	L'âge et le sexe.....	- 63 -
b)	Environnementaux .....	- 63 -
(1)	Le lieu de vie .....	- 63 -
(2)	La cohabitation inter-espèce : chat – homme ou chat -chien.....	- 64 -
c)	Pathologiques.....	- 65 -
C.	Le microbiote cutané de l'Homme.....	- 66 -
1.	Composition et répartition .....	- 66 -
a)	Généralités.....	- 66 -
b)	Flore résidente ou transitoire ?.....	- 67 -
c)	Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps .....	- 68 -
d)	Le projet microbiome humain (HMP : Human Microbiome Project) .....	- 71 -
2.	Facteurs de variation .....	- 71 -
a)	Physiologiques.....	- 72 -
(1)	Le sexe.....	- 72 -

(2)	L'âge .....	- 72 -
(3)	Cas particulier du nourrisson et de l'impact du mode d'accouchement .....	- 73 -
b)	Environnementaux .....	- 74 -
(1)	Localisation géographique et lieu de vie .....	- 74 -
(2)	Mode de vie .....	- 75 -
(3)	La cohabitation .....	- 77 -
(4)	Cas particulier des propriétaires d'animaux.....	- 78 -
c)	Pathologiques.....	- 78 -
(1)	L'acné .....	- 78 -
(2)	La dermatite atopique (DA) .....	- 79 -
(3)	Le psoriasis .....	- 81 -
III.	Le rôle du microbiote cutané bactérien .....	- 83 -
A.	Un rôle dans le maintien de la santé de l'hôte ? .....	- 83 -
1.	Protection contre les pathogènes .....	- 83 -
a)	Compétition entre les micro-organismes .....	- 83 -
2.	Production d'éléments antimicrobiens par l'organisme .....	- 83 -
a)	Définition du peptide antimicrobien .....	- 84 -
b)	Rôle du peptide antimicrobien.....	- 84 -
c)	Mode d'action .....	- 84 -
d)	Les peptides antimicrobiens chez le chien, le chat et l'homme.....	- 85 -
(1)	Les cathélicidines .....	- 85 -
(2)	Les défensines.....	- 86 -
3.	Les peptides antimicrobiens sécrétés par le microbiote .....	- 87 -
a)	Les modulines phénol-solubles (PSM) .....	- 87 -
b)	Les bactériocines .....	- 87 -
4.	Cas des résistances .....	- 89 -
5.	Relation symbiotique.....	- 89 -
B.	Un rôle dans le système immunitaire ?.....	- 90 -
1.	Généralités.....	- 90 -
2.	Détection du quorum .....	- 91 -
3.	Implication de <i>Staphylococcus epidermidis</i> dans le système immunitaire.....	- 92 -
4.	Implication de <i>Cutibacterium acnes</i> dans le système immunitaire.....	- 93 -
C.	Impact d'un déséquilibre au sein du microbiote cutané bactérien .....	- 94 -
1.	Conséquence d'une dysbiose.....	- 94 -
2.	Formation de biofilms pathologiques : exemple des plaies chroniques .....	- 95 -
3.	Développement de probiotiques .....	- 96 -

CONCLUSION .....	- 95 -
BIBLIOGRAPHIE .....	- 97 -
ANNEXES .....	- 113 -

## TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Clés dichotomiques pour l'identification des bactéries Gram positives (10)..-	115 -
Annexe 2 : Clés dichotomiques pour l'identification des bactéries Gram négatives (10).-	116 -
Annexe 3: Quelques tests biochimiques fréquents utilisés pour identifier et différencier les bactéries (10) .....	117 -
Annexe 4 : La méthode de séquençage de l'ADN de Sanger (10) .....	118 -
Annexe 5 : La méthode de séquençage de l'ADN de Sanger (10) .....	118 -
Annexe 6: Le séquençage de l'ADN de Sanger automatisé. (a) Partie d'un cycle de séquençage d'ADN automatisé avec fixation de colorants fluorescents sur les ddNTP. (b) Résultats au cours d'un cycle de séquençage (représentation des bases 538 à 580) (10)-	119 -
Annexe 7 : Le séquençage par terminaison de chaîne réversible (10).....	120 -
Annexe 8 : Suite du séquençage par terminaison de chaîne réversible (10) .....	121 -





## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Les milieux enrichis : (a) Culture sur gélose au sang (b) : Culture sur gélose chocolat (milieu enrichi utilisé pour cultiver des micro-organismes exigeants) (9).....	- 26 -
Figure 2: Courbe de croissance microbienne dans un système clos. (9).....	- 29 -
Figure 3: La morphologie des colonies bactériennes (9).....	- 30 -
Figure 4: Etapes de la coloration de GRAM (9).....	- 30 -
Figure 5: Photos d'observation de bactéries au microscope après colorations (9).....	- 31 -
Figure 6 : Photo d'une galerie API servant à l'identification bactérienne (E.FOULQUE) ....	- 32 -
Figure 7 : Coordonnées principales des distances Unifrac basée sur les similitudes des arbres phylogénétiques bactériens et les similitudes du gène codant pour l'ARNr 16S.(2)-	- 45 -
Figure 8: Unités taxonomiques opérationnelles présentes dans plus de 50 % des échantillons (37).....	- 47 -
Figure 9 : Phyla bactériens et familles les plus présents sur la peau de chiens sains (2) ...	- 47 -
Figure 10: Unités taxonomiques opérationnelles présentes dans plus de 50% des échantillons en fonction des saisons d'échantillonnage (37).....	- 53 -
Figure 11: Comparaison des phyla et familles bactériens chez les chiens allergiques et les chiens sains à différentes localisations cutanées. (2) .....	- 56 -
Figure 12: Abondance relative des taxons observés sur différents sites cutanés chez le chat sain (67).....	- 61 -
Figure 13: Abondance relative des taxons bactériens retrouvés chez différentes races et chez les chats vivant en extérieur ou intérieur strict (68).....	- 62 -
Figure 14 : Bactéries trouvées en abondances différentes entre les chats d'intérieur et d'extérieur (tous sites cutanés confondus) (68) .....	- 64 -
Figure 15 : Comparaison des proportions de chaque phyla majoritaire chez l'homme, le chien et le chat (Source : M.TABEY) .....	- 67 -
Figure 16 : Distribution des communautés bactériennes sur le corps en fonction de la localisation cutanée.....	- 70 -



## TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Avantages des méthodes de culture et comptage et du séquençage nouvelle génération.....	- 38 -
Tableau II: Inconvénients des méthodes de culture et comptage et du séquençage nouvelle génération.....	- 39 -



## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**API** : Appareils et procédés d'identification

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNr 16S**: Acide ribonucléique ribosomal 16S

**CD** : Cellules dendritiques

**DA** : Dermatite atopique

**dNTP** : Désoxyribonucléotide

**ddNTP** : Didésoxyribonucléotide

**EMB** : Gélose à l'éosine et au bleu de méthylène

**GAS** : Streptocoques du groupe A

**HMP** : Human Microbiome Project = Projet Microbiome Humain

**LT** : Lymphocytes T

**LTA** : Acide lipotéichoïque

**NIH** : National institute of health = Institut national de la santé

**NGS** : Next-generation sequencing : séquençage nouvelle génération

**PAI** : Peptide auto-induit

**PAM** : Peptides antimicrobiens

**PSM** : Phenol-soluble modulins

**PCR** : Réaction de polymérisation en chaîne

**SARM** : Staphylococcus aureus résistants à la méthicilline

**spp.** : species plural ou toutes espèces confondues



## INTRODUCTION

Chez toutes les espèces, la peau représente une interface entre l'organisme et le monde extérieur. Elle procure, à la fois, une barrière protectrice et abrite diverses communautés de microorganismes que l'on regroupe sous le nom de **microbiote**. L'hôte va ainsi évoluer en parallèle ou en association avec ces communautés bactériennes, virales, fongiques et parasitaires. On retrouve le microbiote sur toutes les parties du corps contenant un épithélium en contact avec l'environnement extérieur : la peau, les voies respiratoires, l'appareil digestif et l'appareil urogénital. A côté des autres épithéliums, la peau est la plus défavorable à l'installation et au développement des microorganismes du fait de sa capacité à desquamer, de son pH, de la présence de nombreuses substances antimicrobiennes, de son humidité et de sa température plus basse due au contact direct avec l'extérieur.

Le microbiome (c'est-à-dire le microbiote additionné de son environnement) représente un écosystème, à part entière. Les éléments qui le composent ont la capacité d'interagir avec le milieu extérieur, le système immunitaire de l'hôte et les autres microorganismes, sans forcément nuire à l'hôte, à la différence de la flore pathogène qui peut, par le biais de la sécrétion de toxines ou de la multiplication au sein des cellules, induire une infection cutanée. Ces interactions sont essentielles car elles procurent plusieurs bénéfices à l'hôte en favorisant, par exemple, la défense de la peau. Cet équilibre fragile est un composant essentiel de la santé de la peau, qui peut, selon le contexte, être modifié, on parle de dysbiose, et être responsable de maladies cutanées.

L'étude de ce microbiote se révèle très importante pour mieux comprendre, d'une part, sa composition chez les différentes espèces, d'autre part, son fonctionnement et les interactions inter et intra-spécifiques.

L'objectif de ce travail est de faire un état des connaissances sur le microbiote bactérien cutané chez le chien et chez le chat et d'en noter les différences avec celui de l'homme. Pour ce faire, nous décrirons d'abord, les méthodes d'étude du microbiote, puis dans une seconde partie nous étudierons les caractéristiques du microbiote chez le chien, le chat et l'homme ainsi que les facteurs responsables de leurs modifications. Nous finirons par recenser les divers rôles que le microbiote cutané bactérien remplit dans l'immunité de l'hôte.





## I. Méthodes d'étude du microbiote cutané

Pour mieux comprendre la structure et la fonction d'une population microbienne, il faut utiliser des méthodes étudiant chaque composant individuellement. Cela peut sembler difficile surtout lorsque l'on fait face à de grands écosystèmes.

Historiquement, les populations bactériennes et fongiques étaient étudiées à l'aide de méthodes de culture. Celles-ci se sont révélées très utiles mais ont tout de même limité l'identification du microbiote dans sa globalité.(2)

En médecine vétérinaire, les études et les connaissances du microbiote cutané étaient basées sur les méthodes conventionnelles de culture et les analyses biochimiques mais les études de l'ARN ribosomique 16S ont fait, récemment, leur apparition.(3)

### A. L'échantillon

« Un échantillon clinique représente une quantité ou une portion de matériel humain qui est analysée, examinée ou étudiée afin de vérifier la présence ou absence de micro-organismes particuliers. ».(4)

Il doit répondre à plusieurs critères avant de faire l'objet d'une étude (4, p. 36) :

- Il doit représenter, dans son entièreté, la zone considérée comme malade.
- La quantité et la qualité de l'échantillon doivent être suffisantes pour effectuer les divers tests diagnostiques.
- La récolte de l'échantillon doit se faire avec une méthode appropriée : récipient de conservation, température adéquate et temps de trajet jusqu'au laboratoire rapide

Dans la mesure du possible, il doit être prélevé avant qu'un agent antimicrobien soit administré au patient.

Les micro-organismes présents dans l'échantillon sont généralement étudiés à l'aide de techniques dites directes qui demandent d'abord une étape de multiplication ou de croissance avant de pouvoir effectuer les tests diagnostiques.(4, p. 36)

## B. Méthodes traditionnelles de culture et comptage

Anton von Leeuwenhoek a été le premier à observer les bactéries à la fin du XVII<sup>ème</sup> siècle, mais celles-ci sont devenues d'un intérêt particulier, plus tard, au XIX<sup>ème</sup> siècle.(5) Comme suggéré par Robert Koch, la culture est la base de toute recherche sur les maladies infectieuses. Le premier isolement bactérien a permis de concevoir des modèles expérimentaux afin d'analyser la virulence et de compléter les critères de Robert Koch qui établissent un lien entre un micro-organisme et une maladie infectieuse. (6)

La culture bactérienne permet aussi d'étudier la sensibilité d'une bactérie aux divers antibiotiques et d'établir des recommandations de traitements efficaces (6). De plus, si la culture bactérienne est pure, un séquençage du génome devient possible.(7)

Le premier milieu de culture a été développé en utilisant des composants environnementaux. Quatre éléments vont influencer la croissance des bactéries : le choix des nutriments du milieu de culture, l'atmosphère, la température et le temps d'incubation. (6)

### 1. Les milieux de culture

La majeure partie des bactéries est dite hétérotrophe (« qui se nourrit de substances organiques, ne pouvant effectuer, lui-même, la synthèse de ses éléments constitutifs »).(5, 8)

Louis Pasteur a été le premier à utiliser des milieux de culture pour faire croître des populations bactériennes. Son premier milieu était fait de sucre, de sels d'ammoniums et de concentrés de levures. Cela respectait les sources primaires de nutriments pour une bactérie : une source de carbone (qui est métabolisée en énergie), une source d'azote (pour la synthèse des protéines et des acides nucléiques) et des sources de vitamines et de minéraux.(5, 9)

En pratique, différents milieux de culture sont utilisés dans le but d'isoler et d'amplifier des cultures bactériennes pures en vue de réaliser des tests diagnostiques. Une culture contaminée pourrait fausser les résultats des tests. Le choix du milieu va aussi

dépendre de la source de l'échantillon clinique et du diagnostic différentiel associé concernant les causes probables de l'infection (10, 11).

L'invention de la boîte de Petri, en 1887, a révolutionné la microbiologie. Elle a permis de limiter les contaminations extérieures et d'observer, en temps réel, grâce à sa transparence l'évolution des colonies.

Les cultures bactériennes peuvent être faites en milieux liquides ou solides. L'ajout de composants, comme l'agar (polysaccharide extrait d'une algue rouge *Rhodophyceae*) ou la gélatine, a conduit à la création de milieux de culture solides (l'agar sera préféré à la gélatine car il est un milieu inerte). (5, 9) Au cours du temps, des substrats ont été rajoutés aux préparations. Les premiers substrats étaient faits à partir d'infusions de viandes. A partir de là, n'importe quelle source végétale ou animale était utilisée pour la fabrication de ces milieux (cœur ou foie de bœuf, cerveau de veau, par exemple). Les extraits de levures restent le composant majoritaire des milieux de culture. (9)

Une fois le milieu préparé, il est stérilisé dans un autoclave puis une fois refroidi, il est prêt à être utilisé.

#### a) *Les milieux non sélectifs*

Ce sont des milieux qui ne contiennent aucun inhibiteur et qui permettent la pousse de la majorité des micro-organismes de l'échantillon étudié.

L'enrichissement des milieux de culture permet de faciliter la croissance de certains micro-organismes et d'entraîner des modifications, visibles à l'œil nu, qui vont servir au diagnostic (10). Les peptones (« Mélange obtenu par la dégradation des viandes sous l'effet d'enzymes (pepsine, pancréatine, papaïne) ») (12), sont des sources de nutriments sans glucides (hydrolyse des protéines), souvent utilisées comme nutriments et obtenues à partir de viande, de soja, de caséine et de gélatine. (6)

Le produit principal d'enrichissement des milieux de culture est le sang. Il fournit des nutriments comme l'hémine et est fréquemment ajouté aux géloses pour faciliter la croissance de bactéries anaérobies. (6)

Pour donner quelques exemples (10, 11) :

- La gélose au sang : ajout de sang citraté à une gélose qui contient des extraits tryptiques de soja. Cela va faciliter la réaction d'hémolyse et ainsi donner trois types d'hémolyse différentes :
  - L'hémolyse alpha : formation d'un halo, verdâtre à brunâtre, autour de la colonie (exemple : *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus pneumoniae*)
  - L'hémolyse bêta : formation d'un halo translucide autour de la colonie à la suite d'une lyse complète des cellules sanguines (exemple : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*)
  - Non hémolytique : Aucune modification visible (exemple : *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus saprophyticus*)
- La gélose à l'éosine et au bleu de méthylène (EMB) : différenciation des colonies fermentant de lactose de celles qui ne le font pas.
- La gélose MacConkey : favorise la pousse des bacilles Gram négatifs car la présence des sels biliaires et du cristal violet inhibe la croissance des bactéries Gram positives et des bactéries Gram négatives dites exigeantes.

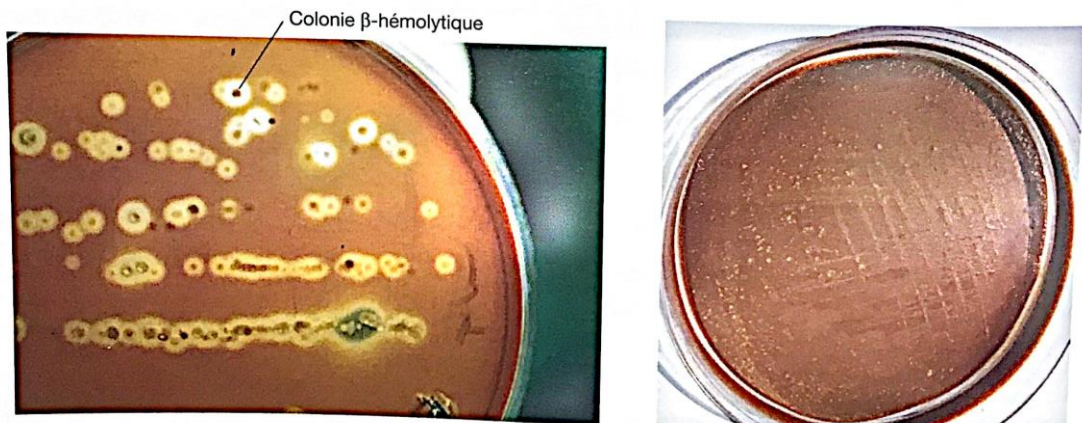


Figure 1: Les milieux enrichis : (a) Culture sur gélose au sang (b) : Culture sur gélose chocolat (milieu enrichi utilisé pour cultiver des micro-organismes exigeants) (10)

## b) *Les milieux sélectifs*

Un des défis de la microbiologie clinique est d'arriver à isoler des micro-organismes à partir de microbiotes complexes.

Pour cela, il faut utiliser des milieux auxquels sont ajoutées des substances particulières, permettant, à la fois, de favoriser la croissance de la population choisie et d'inhiber la croissance des autres groupes. (4)

On peut prendre, par exemple : (4)

- La gélose Mannitol-Sel (MS) qui permet d'identifier les staphylocoques. Elle possède une concentration élevée en sel (7,5%) qui inhibe la croissance de nombreuses espèces bactériennes. La présence du mannitol permet de faire la différence entre les staphylocoques pathogènes (qui fermentent le mannitol, le transformant en acide) et les staphylocoques non pathogènes (pas de fermentation).
- La gélose Hektoen qui favorise la croissance de *Salmonella* et de *Shigella*. La concentration importante en sels biliaries inhibe la croissance des bactéries Gram positives et limite la croissance d'un certain nombre de souches coliformes.

## 2. Les conditions de culture

La création d'un environnement propice à la pousse des bactéries est primordiale. Cela ne concerne pas juste les nutriments à disposition ou le support, mais aussi, l'environnement. En effet, la température, les gaz atmosphériques ou le temps d'incubation sont des facteurs importants à contrôler pour favoriser une bonne croissance bactérienne. (5)

### a) *Le contrôle de la température*

La plupart des microorganismes sont dits mésophiles, c'est-à-dire que leur croissance est optimale lorsque la température est comprise entre 20 et 45°C. (6, 13)

### *b) Contrôle de l'atmosphère*

Tout dépend du type de bactérie que l'on cherche à cultiver. La distinction entre l'organisme aérobic (nécessite du dioxygène pour se multiplier et vivre) et anaérobic (difficulté à vivre ou à se multiplier en présence de dioxygène) va être primordiale.

Chez les organismes anaérobics, on distingue trois catégories : les anaérobics stricts (ne poussent pas si la pression partielle en dioxygène est supérieure à 0,5%), anaérobics aérotolérants (qui peuvent pousser en présence de dioxygène avec une pression partielle comprise entre 2 et 8%) et les aéro-anaérobics facultatives (qui peuvent pousser en absence de dioxygène mais dont la présence permet une croissance maximale). (6)

Lors de la croissance d'un organisme anaérobic, on peut ajouter des antioxydants dans le milieu de culture, en plus de se placer dans une atmosphère anaérobic, donc sans dioxygène (utilisation de dioxyde de carbone par exemple). (6)

### *c) Temps d'incubation*

Là encore, le temps d'incubation dépend du micro-organisme que l'on cherche à étudier. La majorité des pathogènes va croître entre 24 à 48 heures mais certains nécessitent un temps beaucoup plus long. En moyenne, les laboratoires mettent en culture les micro-organismes pendant cinq jours. (6)

Si une colonie est laissée trop longtemps dans son milieu de culture, elle risque d'utiliser tous les nutriments disponibles, excréant des toxiques pouvant tuer le reste de la population. Pour éviter ou limiter ce phénomène, on peut transférer la colonie dans un nouveau milieu de culture, on parle alors de subculture. On veillera à effectuer cette opération de manière aseptique pour éviter les contaminations environnementales. (5)

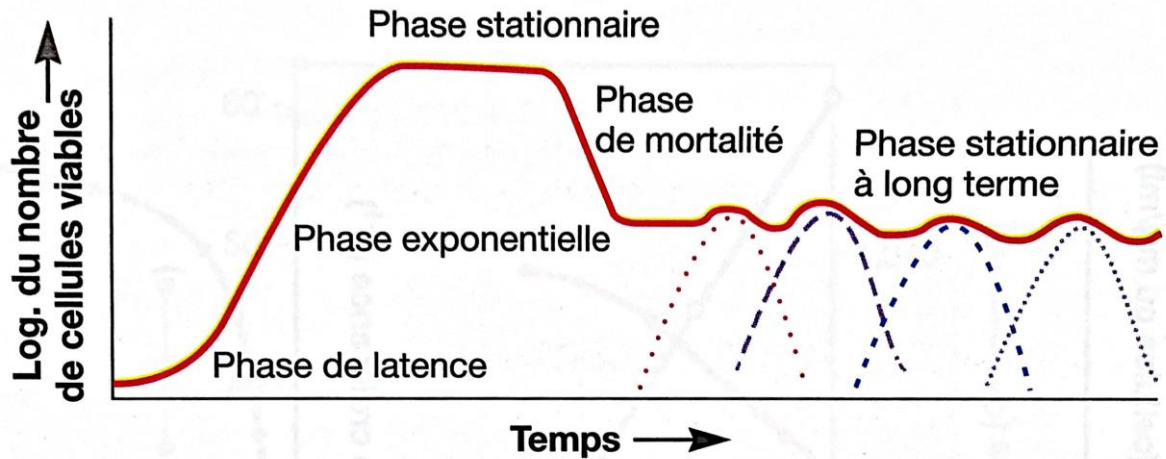


Figure 2: Courbe de croissance microbienne dans un système clos. (les lignes en pointillés représentent des vagues successives de variants génétiques qui apparaissent durant cette phase) (10)

### 3. Identification des micro-organismes

#### a) Caractérisation physique

L'examen microscopique a toute son importance dans l'identification des populations isolées. On peut réaliser toutes sortes de calques ou de frottis à partir de fluides (sang, liquide de cytoponction par exemple) ou de tissus (calque cutané, par exemple). Une centrifugation peut être réalisée sur les fluides afin de concentrer les cellules et d'avoir une meilleure représentation des populations sur la lame.

On peut déjà observer, à l'œil nu, la morphologie des colonies qui se sont formées sur le milieu de culture. On peut avoir soit une culture pure (un type de bactérie) soit un mélange de bactéries. On peut décrire la taille, la forme, la texture, la transparence et la couleur des colonies.

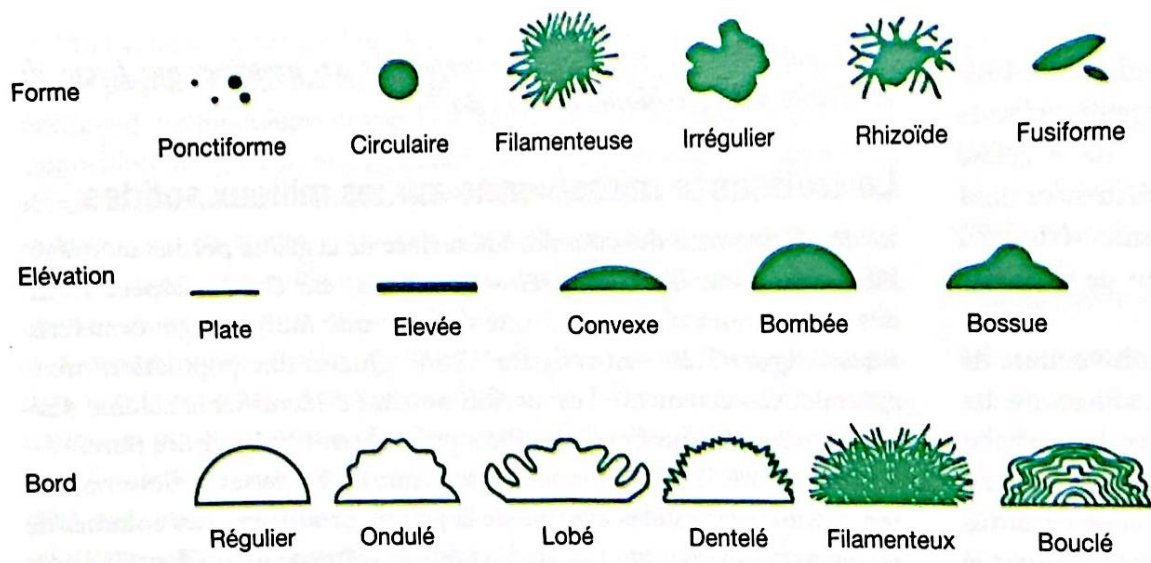


Figure 3: La morphologie des colonies bactériennes : On détermine la forme et l'aspect des colonies en les observant par-dessus, l'élévation en observant la boîte de côté (10)

On peut utiliser, pour aider à la caractérisation des colonies, un compteur de colonies ou un microscope (5). Plusieurs colorations permettent de mieux visualiser et différencier les populations bactériennes présentes dans un échantillon. On peut avoir, par exemple : (9)

- Coloration de Gram : utilisée, quotidiennement, pour l'examen microscopique de bactéries. Les bactéries dites Gram positives apparaissent violettes ou bleu foncé alors que les bactéries Gram négatives apparaissent rouge à rose. La différence de coloration dépend de la structure des membranes bactériennes

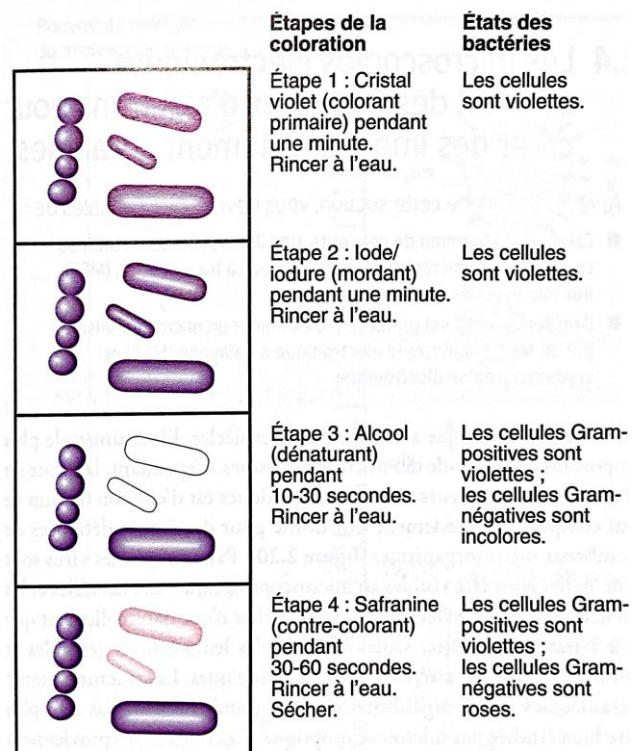
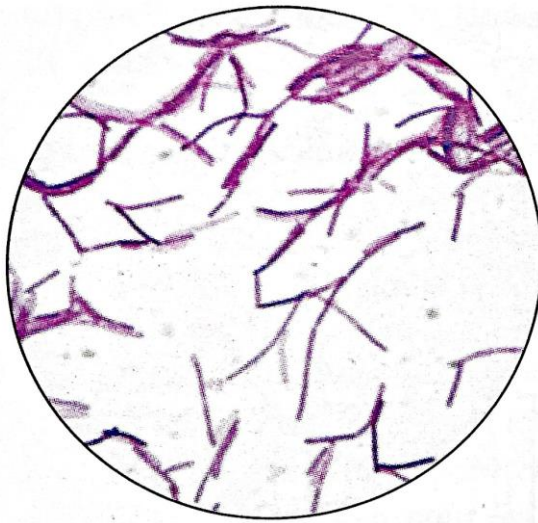


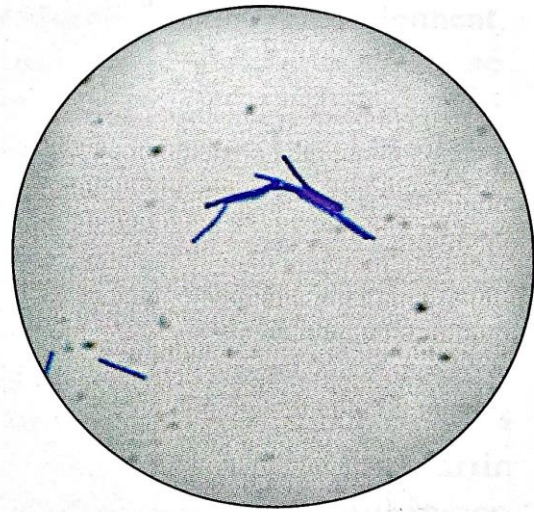
Figure 4: Etapes de la coloration de GRAM (10)



- Coloration au bleu de méthylène : permet de révéler la morphologie des bactéries ou la localisation intracellulaire de microorganismes comme *Neisseria*.



**(a)** La coloration d'*Escherichia coli* au cristal violet



**(b)** La coloration de *Corynebacterium* au bleu de méthylène

Figure 5: Photos d'observation de bactéries au microscope après colorations (10)

#### b) Caractérisation biochimique

Divers tests biochimiques existent afin d'aider à la caractérisation de l'espèce.

On peut faire appel à des galeries API (appareils et procédés d'identification). Ce sont des bandes constituées de vingt puits remplis avec des substrats déshydratés. Il en existe plusieurs en fonction de ce qui est recherché.

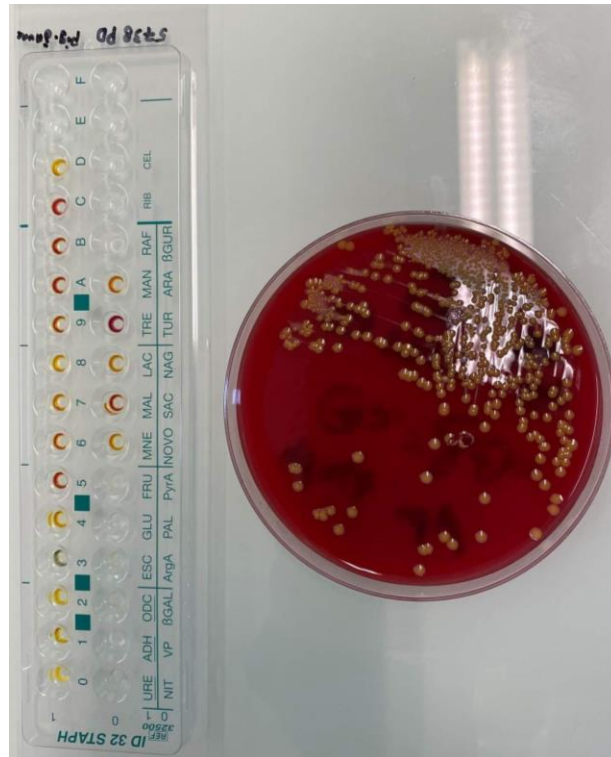


Figure 6 : Photo d'une galerie API servant à l'identification bactérienne (E.FOULQUE)

Par exemple, la galerie API 20 NE (non-entérocoques), a huit puits qui contiennent des substrats permettant de réaliser des tests biochimiques comme la capacité à réduire le nitrate en nitrite ou celle à fermenter le glucose. Chaque réaction est caractérisée par un changement de couleur. Cette galerie possède, aussi, douze puits permettant d'évaluer les capacités d'assimilation par la bactérie (glucose, mannitol, arabinose, mannose, ...) et, cette fois, la réaction est caractérisée par un changement de turbidité de la solution.

D'après l'étude de H.K GEISSE, H.D PIOTROWSKI et V HINGST, sur 292 souches de bacilles étudiées en méthodes conventionnelles et à l'aide de la galerie API 20 NE, 96,6% des souches ont été correctement identifiées à l'aide de la galerie API. Vingt souches ont été re-testées, aléatoirement, afin d'assurer la reproductibilité qui était de 100%. Sur l'ensemble de l'étude, de rares déviations ont été observées mais, finalement, le résultat était le même. Dix souches, seulement, n'ont pu être identifiées à l'aide de la galerie. (14)

Il est prouvé que le nombre et la diversité des espèces, observées au microscopique sont, en réalité, bien plus larges que ce qui a été découvert grâce aux méthodes de culture

et de comptage. Plus de 90% des micro-organismes ne poussent pas dans des conditions classiques de laboratoire ce qui engendre cette sous-estimation de la diversité microbienne.(2, 15, 16).

De nouvelles méthodes, permettant de passer outre l'étape de culture, sont disponibles pour évaluer la composition de microbiotes plus complexes, telles que le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S.

### C. Approche métagénomique : exemple du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S

Historiquement, la caractérisation des populations microbiennes utilisait des méthodes de culture. Mais, moins de 1% des espèces bactériennes peuvent être cultivées dans des conditions standard de laboratoire. Les dernières avancées, en termes de séquençage et d'amplification de l'ADN (acide désoxyribo-nucléique), permettent de passer outre l'étape de culture et d'avoir une vue plus complète de la composition du microbiote.  
(17)

#### 1. Définition

La métagénomique consiste en l'analyse des génomes d'une population de micro-organismes.(18)

D'après l'étude d'HANDELSMAN, 52 phyla ont été découverts jusqu'en 2004 et la majorité d'entre eux sont dominés par des micro-organismes non cultivables.(18) L'idée de cloner l'ADN extrait d'un environnement a été proposée par Norman R. PACE un biochimiste américain. C'est en 1991 que l'idée d'utiliser des vecteurs a été émise.

Cette méthode implique souvent l'amplification du gène codant pour la sous-unité 16S de l'ARN du ribosome (acide ribo-nucléique, ARNr 16S) directement à partir d'échantillons de peau (biopsies, raclages cutanés ou calques).(17)

Le gène de l'ARNr 16S est un gène retrouvé chez tous les procaryotes mais pas chez les eucaryotes. Il fait, environ, 1 150 paires de bases et est suffisamment conservé pour permettre son amplification, par PCR, grâce à des amorces, large spectre, qui s'hybrident à

des régions invariables. Il comprend aussi des régions appelées variables ou hypervariables (V), qui vont servir à la classification taxonomique après séquençage et amplification. (15–17, 19, p. 16)

Il existe trois raisons principales d'utiliser le gène de l'ARNr 16S pour l'étude de la phylogénétique bactérienne : sa présence chez toutes les bactéries, sa fonction inchangée au cours du temps et sa taille (1500 paires de bases) suffisamment grande pour utiliser des outils informatiques.(20)

Cette méthode est devenue populaire dans le domaine de la bactériologie car elle permet de déterminer le genre et l'espèce de bactéries appartenant à des échantillons complexes qui ne sont pas identifiées avec des méthodes conventionnelles.(20)

## 2. Différentes méthodes de séquençage de l'ADN

### a) *Traitement de l'échantillon*

Les micro-organismes sont récoltés à l'aide de plusieurs techniques qui vont dépendre du lieu d'échantillonnage. Le but étant d'éviter la contamination par d'autres micro-organismes. Leur ADN est ensuite isolé, à l'aide de méthodes comme la lyse des cellules, et amplifié au niveau du gène de l'ARNr 16S. (15)

### b) *Méthode de Sanger ou méthode de séquençage de l'ADN par terminaison de chaîne*

Afin de procéder à l'amplification des séquences d'intérêt, une amorce courte (15 à 25 nucléotides), complémentaire de la zone située en amont de la séquence d'intérêt, est utilisée. Dans le cas du gène de l'ARNr 16S, les amorces sont complémentaires soit du début ou de la fin de la séquence, soit de la région située aux alentours de 540 paires de bases. Ces trois régions représentent les régions invariables.(19, 21)

On procède, tout d'abord, à une dénaturation de l'ADN : on passe d'un brin bicaténaire à un brin monocaténaire, par chauffage, permettant à l'amorce de s'hybrider à la séquence d'ADN. La polymérase se fixe et commence la synthèse d'ADN complémentaire à

partir de l'amorce. Une partie des nucléotides disponibles dans le milieu sont des didésoxyribonucléotides (ddNTP), qui ne possèdent pas de groupement hydroxyle sur le carbone en 3'. Lorsqu'ils sont utilisés par la polymérase, la synthèse d'ADN s'arrête, formant des fragments de tailles différentes mais tous avec le même ddNTP à la fin. C'est grâce à ce procédé que les fragments d'ADN vont être classés selon leur taille. Après cela, les fragments migrent sur un gel d'électrophorèse qui permet de lire les séquences d'ADN : plus les fragments sont courts, plus ils migrent loin sur le gel. On lit la séquence du bas du gel vers le haut.(21)

La plupart du temps, tout ce processus est automatisé, les ddNTP sont marqués par des fluorochromes de couleurs différentes. On a un seul gel avec des fluorescences différentes en fonction du dernier nucléotide de la chaîne. Celles-ci sont enregistrées sur un chromatogramme où l'intensité de la fluorescence est représentée par un pic. La séquence d'ADN est donc lisible au-dessus du graphique. (22, 23)

Cette méthode est considérée comme le Gold Standard du séquençage génétique, (24) mais reste coûteuse et longue. (cf. Annexe 4)

### *c) Le séquençage nouvelle génération*

Depuis les années 2010, de nouvelles techniques ont été développées : on parle de séquençage nouvelle génération (NGS).

Les différentes techniques contiennent toutes la même première étape : le découpage de l'ADN en petits fragments et l'accrochage d'adaptateurs (oligonucléotides) à leurs extrémités qui permettent de fixer les fragments sur un substrat solide d'un côté et de l'autre, l'amorce qui permettra d'initier la réaction de PCR (réaction de polymérisation en chaîne). Les fragments d'ADN sont donc amplifiés et séquencés en parallèle.(21)

Une fois les adaptateurs fixés aux séquences d'ADN, l'ensemble est introduit dans une cellule de flux (lame de verre contenant des rainures creusées) pourvue d'oligonucléotides de séquences complémentaires aux adaptateurs. Les réactifs de la PCR sont introduits et la réaction en chaîne continue. Les nouveaux fragments se replient, en ponts, lorsque la séquence est complémentaire d'un oligonucléotide de la cellule de flux. Se

forment, alors, des « clusters » de fragments d'ADN bicaténaires. Une dénaturation des brins est réalisée et la cellule est rincée permettant de ne garder que des brins monocaténaires linéaires. Sont introduits, ensuite, des désoxyribonucléotides (dNTP) fluorescents, modifiés par l'ajout d'un groupement chimique (celui-ci peut être retiré à l'aide de la voie enzymatique). Une fois intégré dans la séquence, la fluorescence devient visible par lumière laser et la synthèse d'ADN est bloquée. Cela permet l'identification de la nouvelle base dans la séquence. Les réactifs sont éliminés par lavage puis le complexe enzymatique est ajouté. Ainsi, la fluorescence et le groupement modifié bloquant la suite de la synthèse sont éliminés afin qu'un nouveau cycle puisse reprendre. Afin que la lumière émise par les nucléotides fluorescents soit suffisamment visible, les nucléotides identiques sont intégrés simultanément dans chaque cluster pour amplifier la lumière émise.(21, 24) (cf. Annexes 6 et 7)

#### *d) Traitement des données*

Les séquences amplifiées sont comparées avec les arbres phylogénétiques de référence ou des bases de données préexistantes afin de trouver à quelle espèce bactérienne elles appartiennent. Dans ce but, des outils informatiques sont utilisés pour le traitement des données comprenant : l'identification de l'espèce, l'analyse de la diversité et la comparaison entre les populations. On a alors : la diversité alpha (qui traduit le nombre de types de séquences différentes dans l'échantillon) ou bêta (qui rend compte de la distribution des différents types dans l'échantillon). En 2016, la dernière mise à jour du « Ribosomal Database Project » a montré qu'il existe 3 356 809 de séquences du gène de l'ARNr 16S bactérien.(25)

Afin de déterminer l'appartenance, à une espèce ou à un genre, d'un échantillon, plusieurs propositions ont été faites au cours de diverses études. Les séquences qui sont semblables, à plus de 97%, sont souvent classées comme provenant du même taxon (17, 23). L'étude de BOSSHARD et al. utilise une similarité, entre deux séquences, de plus de 99 % pour définir une espèce et comprise entre 95 et 99 % pour définir un genre. FOX et al. proposent une différence de 5 à 15 paires de bases de la séquence du gène de l'ARNr 16S pour définir une espèce. Dans la pratique courante, on retient une similarité de plus de 99 % pour affirmer l'appartenance à une même espèce. (19)

Le nombre de séquences d'une même espèce représente son abondance relative au sein de l'échantillon étudié. On a accès, grâce à cette méthode, à une vue globale de la population bactérienne peuplant une niche écologique d'intérêt : identification et abondance. (17)

Plusieurs études ont montré que le séquençage du gène de l'ARNr 16S permet dans plus de 90% des cas une identification du genre mais seulement dans 65 à 83 % des cas, une identification de l'espèce. Un à 14 % des cas restent non identifiés.(23) Dans l'étude de MIGNARD et FLANDROIS (26), sur trente mois, 683 isollements bactériens ont été récupérés d'échantillons cliniques pour séquençage et analyse, 568 ont été identifiés jusqu'à l'espèce (83,1 %). Pour 15,8 % des cas, l'identification a été limitée au genre, 1 % n'a pas pu être identifié.

Le séquençage des gènes de l'ARNr 16S des diverses bactéries a permis de découvrir que la peau humaine est colonisée par un microbiote très complexe, diversifié et variable, ce qui ne ressortait pas dans les études basées sur les méthodes de culture et comptage. Par exemple, dans une étude du microbiote des mains, de 51 jeunes adultes sains, plus de 150 espèces de bactéries ont été identifiées.(2, 3)

D. Résumé comparatif

Tableau I : Avantages des méthodes de culture et comptage et du séquençage nouvelle génération

	Méthode de culture et comptage	Séquençage nouvelle génération du gène de l'ARNr 16S
<b>AVANTAGES</b>	<p>Moins chère</p> <p>Permet d'étudier la sensibilité aux antibiotiques, de rechercher les facteurs de virulence</p> <p>Permet d'évaluer le potentiel pathogène d'une bactérie ce qui est majoritairement intéressant en microbiologie clinique (27)</p>	<p>A permis de révéler la diversité et la variabilité du microbiote cutané (2, 3, 15)</p> <p>Méthode permettant de passer outre les conditions environnementales nécessaires à la culture</p> <p>Si associée à une cytologie, peut détecter une dysbiose relative du microbiote mais aussi une croissance trop importante de certains micro-organismes et confirmer ou infirmer une infection de la peau. (28)</p> <p>Bonne méthode pour l'identification de micro-organismes à priori inconnus et qui n'auraient pas été découverts en culture.(19)</p>



Tableau II: Inconvénients des méthodes de culture et comptage et du séquençage nouvelle génération

	Méthode de culture et comptage	Séquençage nouvelle génération du gène de l'ARNr 16S
<b>INCONVENIENTS</b>	<p>Les bactéries ayant tendance à pousser plus rapidement et plus facilement peuvent prendre le dessus sur les autres au sein d'un milieu de culture : exemple de Staphylococcus qu'on retrouve majoritairement dans les études (17)</p> <p>Beaucoup d'incertitudes concernant le milieu de culture</p> <p>Les bactéries à croissance lente peuvent entraîner un retard de diagnostic</p>	<p>Impossibilité de faire la distinction entre les organismes vivants et morts, provenant de la flore transitoire ou résidente, staphylocoques résistants ou non à la pénicilline, virulents ou non de la même espèce car il n'y a (15, 29)</p> <p>⇒ Dans ce but-là, on peut utiliser d'autres méthodes qui vont cibler l'analyse du génome après son amplification : WGS (whole-genome sequencing) est une technique permettant d'analyser un génome d'un point de vue fonctionnel. Le problème de cette technique est qu'elle reste coûteuse et que les bases de données ne sont pas très développées car elle est trop récente.(29)</p> <p>Pour attester de la virulence ou non d'un micro-organisme, l'analyse du gène de l'ARNr 16 S est insuffisante suite à la faible variation existante entre les différentes espèces.(19)</p> <p>Existence d'un biais lors du choix de l'amorce.</p> <p>On a souvent des résultats relatifs plutôt que quantitatifs.(16)</p>

Les méthodes de séquençage de nouvelle génération ouvrent de nouvelles possibilités d'exploration du microbiote par rapport aux méthodes plus classiques de culture et comptage. Nous allons étudier les compositions des microbiotes canin, félin et humain ainsi que les facteurs de leurs variations.

## II. Nature et répartition du microbiote bactérien cutané

### A. Le microbiote cutané du chien

#### 1. Composition et répartition

##### a) Généralités

Le microbiote cutané du chien a largement été sous-évalué dans les études basées sur les méthodes de culture. En effet, il est très souvent cité que la peau des chiens abriterait moins de 350 bactéries par centimètre carré. Ceci est sûrement dû aux méthodes d'échantillonnage ainsi qu'aux sites de prélèvements et à la méthode de culture. (2) Une étude de HARVEY et LLOYD (30), en 1995, a montré qu'il pouvait y avoir jusqu'à 180 000 bactéries par échantillon.

En dehors du nombre, les études basées sur la culture rapportaient une faible diversité bactérienne. Chez des chiens sains, on retrouvait, majoritairement (89 % de la flore), des *Cocci* à coagulase négative probablement des staphylocoques.(2, 31) Les diphtéroïdes aérobies, comme *Clostridium spp.*, étaient présents dans 60 % des cas, tout comme *Staphylococcus aureus*. Quelques bacilles Gram négatifs ont aussi été trouvés mais en très faibles proportions : 0,1 % de la microflore totale. (2)

Plus récemment, dans l'étude de HOFFMAN et al. (2014) (3), sur la peau de chiens sains (c'est-à-dire sans antécédent dermatologique, ni de lésion clinique pouvant faire penser à des maladies dermatologiques, ni de traitement avec des antibiotiques, anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs, antérieurs ou en cours), un total de dix-sept phyla ont été identifiés. Sur toutes les régions examinées, le phylum le plus abondant était celui des **Protéobactéries** (34,6%), suivi par ordre d'importance décroissante, par les **Firmicutes** (29,9 %) (ces deux phyla représentant, à eux deux, plus de 55 % des populations présentes sur la peau (32)), les **Bacteroidetes** (12,4 %), les **Actinobactéries** (9,7%), et les **Cyanobactéries** et **Fusobactéries** (5 %) .(3, 15, 33–37) En s'intéressant aux taxons suivants, c'est-à-dire d'abord les classes, on retrouve dans un ordre d'importance décroissante : les Gammaprotéobactéries (21,7 % ), les Bacilli (15,8%), Clostridia (11,1%), les Actinobactéries (8,1%), les Bactéroïdia (7,8%), les Alphaprotéobactéries (6,2 %), les Betaprotéobactéries (5,6 %), Fusobacteria (4,9 %). (37, 38)

Dans les familles, la plus abondante était *Moraxellaceae* (Embranchement Proteobacteria, Classe Gammaproteobacteria, Ordre Pseudomonadales) suivie de *Nocardiaceae* (Embranchement Actinobacteria, Classe Actinobacteria Ordre Mycobacteriales), *Xanthomonadaceae* (Embranchement Proteobacteria, Classe Gammaproteobacteria, Ordre Xanthomonadales) et *Sphingomonadaceae* (Embranchement Proteobacteria, Classe Alphaproteobacteria, Ordre Sphingomonadales).(34) Dans l'étude de CUSCO et al., en 2017 (36), sur une groupe de trente-cinq chien Golden Retriever croisés Labrador, un total de 2216 Unités Taxonomiques Opérationnelles (UTO) ont été observées sur leur peau. En tout, il y avait dix-sept phyla, quarante-et-une classes, soixante-deux ordres, cent vingt-huit familles et deux cent quarante-deux genres différents.

L'étude de GARCIA-FONTICOBÀ et al. (2020)(34) a aussi examiné des échantillons provenant de l'épiderme, du derme et du tissu sous-cutané. Il a été trouvé que les phyla les plus abondants étaient dans un ordre d'importance décroissante : **Firmicutes**, **Proteobacteria**, **Actinobacteria** et **Bacteroidetes**. Lorsque le microbiote est étudié avec des méthodes classiques de culture aérobie, le derme et le tissu sous-cutané sont stériles. Lors de l'étude avec les nouvelles méthodes de séquençage, on trouve des traces d'ADN bactérien similaires à celles identifiées à partir des cultures environnementales (**Firmicutes** et **Proteobacteria**). Cela suggère que la plupart des taxons identifiés dans le derme et le tissu sous-cutané sont probablement des contaminants. (34)

Des études antérieures basées sur méthodes de culture ont montré que les bactéries commensales les plus courantes sur la peau de chiens sains étaient : *Micrococcus spp.*, staphylocoques à coagulase négative (majoritairement *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus xylosus*), streptocoques hémolytiques, *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes* (renommée *Cutibacterium acnes*), *Acinetobacter spp.* et des bactéries aérobies Gram négatives .(3, 30, 39–41)

Dans l'étude de HARVEY et LLOYD (30), *Micrococcus spp.* a été trouvé comme l'espèce la plus abondante, sur la majorité des sites et des chiens de l'étude, alors que les streptocoques n'étaient pas présents chez tous les chiens, ni sur tous les sites de prélèvements. Quelques prélèvements ont permis de récolter des bactéries comme

*Nocardia spp.* ou des corynéformes aérobies, en très faible abondance et sur peu de chiens. La question se pose de savoir s'ils font partie de la flore cutanée ou ne sont que de simples contaminants.

b) Flore résidente ou flore transitoire ?

« La flore résidente est constituée de germes commensaux, qui colonisent l'organisme sans provoquer de maladie. » (42) A la surface de la peau du chien, la flore résidente est dominée par une majorité de staphylocoques tels que : *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosus*, des staphylocoques à coagulase négative, mais aussi *Micrococcus spp.*, des streptocoques alpha-hémolytiques, *Clostridium spp.* (son statut est encore controversé car elle est présente sous la forme quasi exclusive de spores dans les échantillons (30)), *Cutibacterium acnes*, *Acinetobacter spp.* ainsi que de nombreuses bactéries aérobies Gram négatives.(30, 39, 40, 43) Les poils et les follicules pileux semblent posséder une flore un peu différente de celle de la peau. On retrouve, le plus souvent, sur les poils d'animaux sains : *Micrococcus spp.*, *Bacillus spp.*, des bactéries aérobies Gram négatives et *Staphylococcus pseudintermedius*. (30, 40) Les staphylocoques sont trouvés, majoritairement, en partie distale du poil alors que les bactéries Gram négatives sont plutôt proximales.(30) Dans le follicule pileux, on retrouver plutôt : *Micrococcus spp.*, *Cutibacterium acnes*, divers streptocoques, *Bacillus spp.* et *Staphylococcus pseudintermedius*.(3, 40, 44)

La flore transitoire « est composée de germes pouvant contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement dans des localisations (gîtes) propices, grâce aux conditions d'humidité, de pH (périnée, récessus nasaires, conduits auditifs externes) ou aux effractions de la barrière épidermique. » (45) Ces micro-organismes peuvent provenir de l'environnement ou d'autres flores commensales de l'hôte comme la flore digestive. La présence de ces germes sur la peau peut entraîner l'apparition de maladies dans le cas où les défenses immunitaires de l'hôte viendraient à décliner.(40, 42) On retrouve, chez les chiens, la majorité du temps : *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, *Pseudomonas spp.*, des streptocoques bêta-hémolytiques, *Alcaligenes spp.* et *Nocardia spp.* (3, 30, 39, 40)

*Staphylococcus pseudintermedius* possède un statut particulier. Il y a de nombreux débats quant à son appartenance à la flore résidente ou transitoire. Il a été montré que les chiens peuvent héberger diverses souches de *Staphylococcus pseudintermedius* mais toutes ne sont pas considérées comme faisant partie de la flore résidente. On le retrouve, souvent, sur des zones comme les narines, le pourtour de l'anus, les poils. Des études (39, 46) ont montré que la bactérie était présente, dans 36 à 75% des cas au niveau du nez, dans 33 à 46 % des cas, sur la muqueuse buccale et dans 26 à 65 % au niveau de la conjonctive. Les zones les plus colonisées sont celles en contact avec les muqueuses (nez, anus, menton, périnée, abdomen). Ainsi, la question se pose de savoir s'il y a contamination par les autres flores commensales de l'hôte. (30, 39, 40) Il a été montré que si l'on traite les muqueuses avec des antibiotiques topiques (de l'acide fusidique, dans ce cas), la population cutanée de *Staphylococcus pseudintermedius* chute significativement après deux jours de traitement et reste réduite, même après trois semaines de traitement ( $p < 0.01$ ), ce qui suggère une appartenance à la flore transitoire. (40, 47)

c) *Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps*

Plusieurs études ont montré une variabilité de l'abondance des différents phyla en fonction de la localisation du site cutané prélevé. Les échantillons de peau possédant des poils (aisselle, dos, ventre, zone périoculaire, pavillon de l'oreille, chanfrein, espaces interdigités,...) présentent une plus grande richesse d'espèce (en s'intéressant au nombre d'espèces observées) en comparaison avec les jonctions mucocutanées (narines, conjonctives) ou les muqueuses (3, 28, 29, 48). Le nombre d'espèces observées variait entre 486 et 833 sur le chanfrein et entre 25 et 41 dans la narine. Plusieurs indices ont permis de démontrer des résultats similaires : l'indice de Chao 1, qui estime la richesse quantitative des espèces, et l'indice de diversité de Shannon qui prend en compte l'abondance et l'homogénéité de la répartition des espèces. La majorité des zones poilues ont des indices, de Chao 1 et de Shannon, plus élevés que les muqueuses. (3)

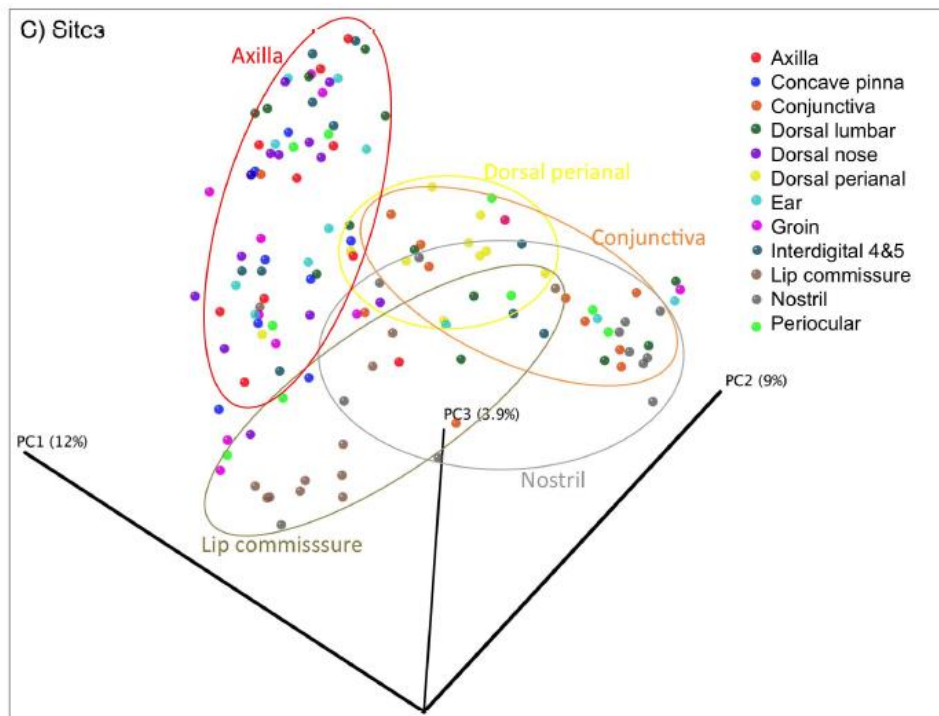


Figure 7 :  
 Coordonnées  
 principales des  
 distances  
 Unifrac basée  
 sur les  
 similitudes des  
 arbres  
 phylogénétiques  
 bactériens et les  
 similitudes du  
 gène codant  
 pour l'ARNr 16  
 S.(3)

*On peut observer des différences de regroupements dans les échantillons prélevés à la surface des muqueuses, des jonctions muco-cutanées ou des zones poilues*

Lorsque l'on regarde sur chaque site cutané, on observe des différences dans la répartition du microbiote cutané. Si on s'intéresse d'abord aux phyla présents, dans des régions comme les aisselles, la face interne des pavillons auriculaires, le chanfrein ou la peau interdigitale (zones poilues) on trouve, en majorité, le phylum **Proteobacteria** suivi des phyla **Bacteroidetes** et **Actinobacteria**. En comparaison, sur la peau périanales, on trouve toujours **Proteobacteria** majoritaire mais suivi de **Firmicutes** puis **Bacteroidetes** puis **Fusobacteria** et **Actinobacteria**. (3, 36)

Si on regarde au niveau du taxon suivant c'est-à-dire celui des classes, on trouve les **Betaprotéobactéries** comme la classe la plus courante dans les zones poilues comme la face interne du pavillon auriculaire, la zone dorso-lombaire, les oreilles et l'aîne. Les **Alphaprotéobactéries** sont retrouvées, majoritairement, sur le chanfrein et les **Gammaprotéobactéries** au niveau des commissures labiales et des narines. On peut observer, majoritairement, des **Actinobactéries** au niveau de l'aisselle et de la peau interdigitale et la classe **Bacilli** autour de la région périoculaire. La région périanales héberge des bactéries classées dans les taxons **Clostridia** et **Bacteroidia**. (3, 36)

La famille *Oxalobacteriaceae* (Phylum Proteobacteria, Classe Betaproteobacteria et Ordre des Burkholderiales) représente le groupe le plus abondant, dans la plupart des échantillons. La commissure des lèvres est, majoritairement, colonisée par la famille des *Porphyromonadaceae* et, plus particulièrement, par le genre *Porphyromonas spp.* (Médiane à 7,95 %,  $p = 0,0006$ ) et les narines hébergent plutôt des bactéries de la famille des *Moraxellaceae* qui sont significativement plus abondantes sur cette localisation que sur les autres sites cutanés (médiane à 33,1% et  $p = 0,0001$ ). (3) Le menton héberge plutôt des membres de la famille des *Pseudomonadaceae* que l'on retrouve, aussi, sur l'abdomen et dans les espaces interdigités. Sur ces deux zones, on retrouve, majoritairement, des bactéries des familles *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae* suivi des cyanobactéries avec *Xenococcaceae*. La zone dorsale et les aisselles hébergent des bactéries des familles *Moraxellaceae* suivies de *Bacilli* et *Lactobacillaceae*.(36)

Le genre *Ralstonia spp.* (Phylum **Proteobacteria**, Classe des **Betaprotéobactéries**, Ordre des Burkholderiales et Famille des *Burkholderiaceae*) est le genre le plus abondant qui a été identifié. On le retrouve avec des médianes comprises entre 5 % du total des taxons identifiés au niveau de la commissure des lèvres et jusqu'à 35 % dans la conjonctive. Il est suivi de *Moraxella spp.* et *Porphyromonas spp.*.(3) En revanche, dans l'étude de TORRES et al. (38), il a été trouvé comme unité taxonomique opérationnelle (UTO) la plus abondante *Cutibacterium acnes* (retrouvé sur plus de 80 % des abdomens et des aisselles des chiens de l'étude et sur plus de 90 % sur les zones du cou dorsal) suivie de *Corynebacterium spp.* (plus de 80 % des chiens sur les aisselles et plus de 90% des chiens sur la face dorsale du cou) et *Porphyromonas spp.* De plus, *Cutibacterium acnes* a été isolé, majoritairement, de l'épiderme et des follicules pileux de sept chiens sur onze soit 63,6 % des cas dans l'étude de HARVEY et LLOYD de 1993 (43) ce qui souligne le fait qu'il représente un composant majeur du microbiote cutané bactérien. Les différences entre ces études sont sûrement dues aux méthodes d'évaluation du microbiote et des prélèvements. D'autres genres sont retrouvés en assez grande abondance : *Haemophilus spp.* (plus de 60% des abdomens des chiens de l'étude, plus de 55 % des aisselles et plus de 70 % de la face dorsale du cou) et *Staphylococcus epidermidis*, majoritairement localisé sur l'abdomen (plus de 55 % des abdomens des chiens de l'étude). (38)



Figure 8: Unités taxonomiques opérationnelles présentes dans plus de 50 % des échantillons (38)

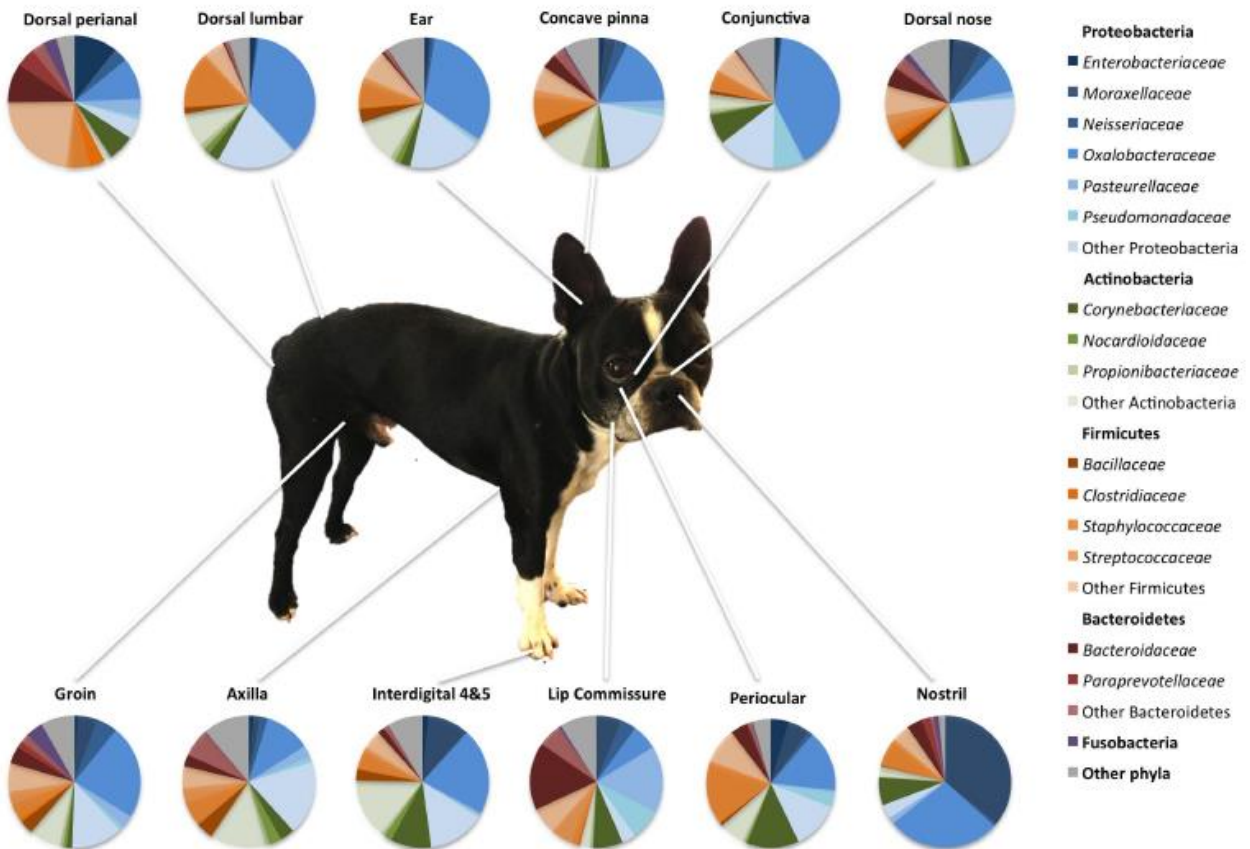
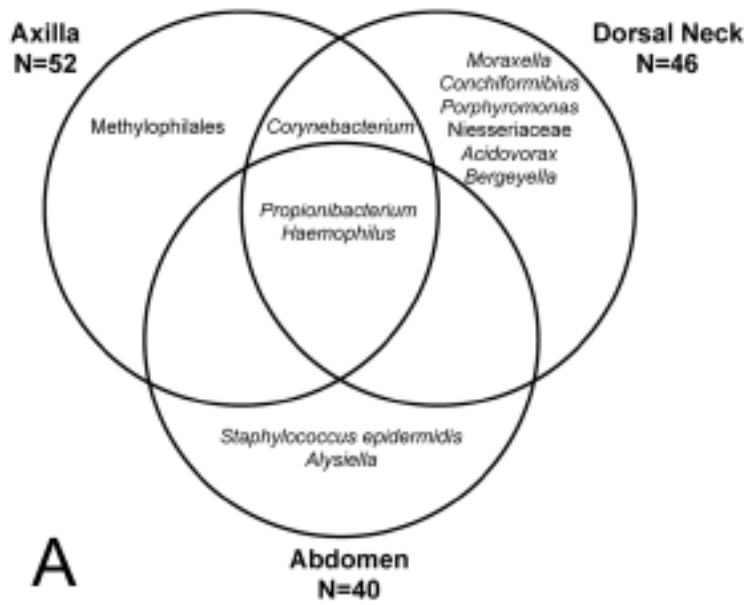


Figure 9 : Phyla bactériens et familles les plus présents sur la peau de chiens sains (3)

Un problème a été soulevé avec le genre *Ralstonia* spp. Il a été retrouvé à de nombreuses reprises dans les contrôles environnementaux de plusieurs études du

microbiote cutané et pourrait faire partie des contaminants provenant du laboratoire, des kits de prélèvement ou des réactifs.(32, 49)

2. Facteurs de variation
  - a) *Physiologiques*
    - (1) Le sexe

Concernant l'impact du sexe de l'individu sur le microbiote cutané bactérien, seules quelques études ont pu identifier des différences significatives entre les mâles et femelles. (33)

Dans l'étude de HARVEY et LLOYD, en 1995 (30), il a été montré que *Micrococcus spp.* est, significativement, plus abondant chez les femelles que chez les mâles. Ces derniers présentent une proportion plus importante de bactéries aérobies Gram négatives et quelques *Bacillus spp.* (trouvées seulement chez trois mâles de l'étude).

Une étude plus récente (2017) a rapporté des différences significatives entre des chiens adultes, mâles et femelles sur l'abdomen, le dos et les aisselles. (36) Chez les mâles, on retrouvait, en plus grand nombre, des bactéries des genres *Sneathia spp.* et *Fusobacterium spp.* (phylum **Fusobacteria**), *Actinomyces* (phylum **Actinobacteria**), *Gemella* et *Parvimonas* (phylum **Firmicutes**) et *Brevundimonas* (phylum **Proteobacteria**). Les femelles présentaient une plus grande abondance de bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae*. (36)

- (2) L'âge ou le stade physiologique

De la même façon que chez l'homme, les micro-organismes présents sur la peau des chiots leur ont été transférés par la mère.(35, 37)

Les adultes présentent une diversité bactérienne plus importante que les chiots, dans leurs trois premières semaines de vie. A l'intérieur de l'utérus, la peau est considérée comme dépourvue de bactéries et de champignons. Au moment de la rupture de la membrane amniotique, la colonisation de la peau par les micro-organismes commence. La

chienne va déchirer avec ses dents, à la fois, la membrane amniotique et le cordon ombilical puis lèche ses chiots pour les nettoyer. Ce mécanisme, associé à la tétée et à la promiscuité très étroite entre les membres de la portée, favorise un transfert des microbiotes, cutané et oral, de la mère à ses petits qui permet la colonisation des niches écologiques.(44, 50)

Le léchage permet le transfert de *Staphylococcus pseudintermedius*, majoritairement présent, dans l'oropharynx et les voies respiratoires supérieures des chiens. Deux études ont évalué la colonisation par *Staphylococcus pseudintermedius* et son portage chez le chiot et la mère, en prépartum et en postpartum. Dans la première étude, de ALLAKER et al., en 1992 (51), il est montré que *Staphylococcus pseudintermedius* colonise, graduellement, différents sites cutanés, au cours des dix premiers jours de vie (au premier jour post partum, 8 chiots sur 19 sont colonisés par *Staphylococcus pseudintermedius* à tous les sites étudiés : abdomen, muqueuse orale, muqueuse anale et narines). Le nombre de colonies augmente, significativement, après la mise-bas, pour les populations abdominales et de la bouche. Puis, on peut observer une diminution significative entre le dixième et le douzième jour de vie. Un des problèmes de cette étude est que les chiots ont été accueillis dans un lieu rigoureusement propre, rendant possible une sous-estimation du portage de *Staphylococcus pseudintermedius*. En comparaison, dans l'étude de SAIJONMAA-KOULUMIES et LLOYD, en 2002, les chiots sont nés dans un environnement plus classique. Un jour après la naissance, la colonisation par *Staphylococcus pseudintermedius* des muqueuses (Nez : 83% des cas, bouche : 78 %, prépuce : 50 %, vulve : 40 %) est supérieure, chez les chiots, tandis que les niveaux de colonisation des mères étaient plus élevés jusqu'à sept semaines postpartum. On observe une diminution significative, à partir du sixième jour de vie et jusqu'à sept semaines post partum. La colonisation des chiots par *Staphylococcus pseudintermedius* est donc quasi immédiate après la mise bas.(50)

### (3) La race

Quelques études ont montré que le facteur race avait une importance modérée, dans la composition du microbiote cutané du chien. En effet, la race explique 10 % des distances non pondérées Unifrac et 9% des distances pondérées entre les échantillons.(32, 38) Les distances Unifrac représentent les distances phylogénétiques entre les taxons d'un

arbre phylogénétique. On les utilise pour comparer les similitudes entre des échantillons, les distances non pondérées sont plutôt une manière qualitative de comparaison (présence ou absence au sein d'un échantillon) alors que les distances pondérées sont plutôt quantitatives.

La première étude de CUSCO et al., de 2017, offre deux approches : l'analyse de chaque site cutané, séparément, et prise en compte de la race dans un deuxième temps ou analyse de chaque échantillon des chiens rassemblés par race. Lorsqu'on analyse chaque site cutané, par race, on observe des différences avec un indice alpha de 0,05. Les quelques différences observées sont les suivantes :

- Le phylum **Tenericutes** est surreprésenté sur le chanfrein des Bouledogues français comparé aux West Highland White Terriers et Bergers allemands de l'étude.
- Les Bergers allemands présentent une forte abondance des familles *Dermabacteraceae* au niveau des aisselles, *Corynebacteriaceae* et *Williamsiaceae* dans les espaces interdigités alors que les Bouledogues français présentent plutôt des bactéries des familles *Burkholderiaceae* et *Bacillaceae* aux aisselles, *Gemellaceae* dans les espaces interdigités et *Gordioniceae* sur le dos et le menton.

Lorsque les huit sites de prélèvement ont été regroupés pour obtenir des échantillons individuels, seules trois familles sont ressorties avec des distributions différentes : *Sphingobacteriaceae* et *Dermabacteraceae* chez les Bergers allemands et *Enterococcaceae* chez les Bouledogues français. Tous ces taxons restent dans des quantités relatives très faibles en comparaison aux taxons du microbiote cutané principal.(32)

D'autres facteurs, liés à la race sont, la longueur des poils et l'odeur canine. Le pelage représente la première ligne de défense contre les agents extérieurs et est, souvent, décrit comme un piège, les bactéries se fixant dessus et n'atteignant pas la peau. (39) En effet, dans l'étude de HARVEY et LLOYD, en 1995 (30), certaines différences ont pu être établies entre les chiens à poils courts et les chiens à poils longs. Chez les chiens à poils courts, on retrouve, plus fréquemment, *Micrococcus spp.* et *Clostridium spp.* alors que les chiens à poils longs possèdent plus de streptocoques et de bactéries aérobies Gram négatives. De plus, il a été montré que *Micrococcus spp.*, les bactéries aérobies Gram négatives et *Bacillus spp.* étaient plus fréquents sur le poil proximal que sur le poil distal, ceci

pouvant s'expliquer par la pauvreté, de l'extrémité distale du poil en nutriments et en humidité, à cause de son exposition à l'environnement.(52)

Des modifications des communautés microbiennes semblent liées à l'odeur corporelle. En effet, chez les chiens de race Saint-Hubert, qui présentent une forte odeur corporelle, une abondance particulière des genres *Psychrobacter spp.* et *Pseudomonas spp.* a été observée.(33, 53) En s'intéressant aux proportions relatives de chaque taxon, une réduction significative de la diversité alpha des bactéries, sur la peau de chiens dégageant une mauvaise odeur a été observée, indépendamment du site corporel de prélèvement. *Psychrobacter spp.* est significativement plus présent sur les aisselles et le dos des chiens malodorants, *Pseudomonas* ne l'étant que sur les aisselles.

De plus, chez des chiens cliniquement sains mais avec une odeur corporelle forte, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus pseudintermedius* et *Malassezia spp.* ont été isolés en fortes proportions. (54) Il a été prouvé, grâce à PCR quantitative, que *Corynebacterium spp.* et *Staphylococcus spp.* n'étaient pas impliqués dans la mauvaise odeur corporelle car ces deux genres bactériens ne sont pas, significativement, plus représentés que chez les chiens du groupe contrôle.(53)

L'étude de TORRES et al. (38), a trouvé des différences significatives entre les échantillons regroupés par âge et par race, en utilisant les distances UNIFRAC non pondérées mais l'article ne donne pas plus de précisions.

Même si certaines études suggèrent un rôle de l'âge, du sexe ou de la race dans les variations du microbiote cutané bactérien, l'impact de chaque facteur reste inconnu du fait du nombre restreint d'études sur le sujet et des tailles réduites des cohortes. (35)

b) Environnementaux

(1) Lieu et mode de vie

Il existe trois facteurs permettant de caractériser l'exposition d'un chien à un environnement microbien : le lieu de vie, le mode de vie et l'environnement d'exercice (qui est marginal). Des chiens vivant en milieu urbain, exposés à un environnement urbanisé (par exemple des chiens vivant avec une seule personne dans un appartement), ont un microbiote cutané différent de celui des chiens vivant, dans le même environnement, mais avec un mode de vie plus rural (par exemple présence de plus d'animaux dans le foyer). Cette étude a montré que l'exposition active (le mode de vie) ou l'exposition passive (le lieu de vie) influencent, indépendamment l'une de l'autre, les communautés bactériennes cutanées. Un mode de vie rural et son environnement sont associés à un accroissement du nombre de bactéries provenant des sources environnementales, comme le sol et l'eau, au sein du microbiote cutané. On trouve des bactéries des genres *Bradyrhizorium spp.* (**Alphaproteobacteria**) ou *Acinetobacter spp.* alors que sur un chien de milieu urbain, on trouve plutôt des bactéries des genres *Chroococciopsis spp.* (**Cyanobacteria**, souvent retrouvé dans les milieux construits), ou des taxons liés à l'homme, comme *Propioniceella spp.* et *Friedmanniella spp.* (**Actinobacteria**). On observe aussi une homogénéisation du microbiote cutané du chien vivant en milieu urbain.

Il y a plus de similitudes entre les microbiotes de deux chiens vivant en milieu urbain qu'entre le microbiote d'un chien vivant en milieu urbain et celui d'un chien vivant en milieu rural. Le microbiote cutané devient un indicateur important de l'exposition à l'environnement. (55, 56)

(2) La chaleur et l'humidité

Dans les facteurs environnementaux influençant la composition ou la répartition du microbiote cutané bactérien, les conditions climatiques jouent un rôle par la présence, plus ou moins importante, d'humidité à la surface des différentes zones du corps. C'est un des principaux facteurs modulant les populations bactériennes et explique, en partie, la répartition du microbiote en fonction de la localisation anatomique. Il existe deux types de zones : les surfaces sèches qui comportent des populations plus réduites et des surfaces plus fermées comme les aisselles, le nez, les espaces interdigités qui ont une diversité et un

nombre plus important de colonies. (44) Dans ces espaces fermés, on peut observer une augmentation de l'humidité ainsi qu'une augmentation de la température responsables de l'augmentation du nombre de bactéries de type Gram négatives sur la peau. Une étude, chez des bovins, a montré qu'il était nécessaire d'avoir à la fois une forte humidité et une température élevée pour observer cet effet. (39)

Dans l'étude de TORRES et al., de 2017, des indices de Shannon élevés ont été observés sur tous les échantillons regroupés par saison mais pas de différence significative en utilisant la diversité alpha. Mais, en utilisant les distances UNIFRAC, des différences significatives ont été observées pour les échantillons classés par saison ( $p = 0,003$ ). Le seul taxon d'abondance relative suffisamment grande est la classe des Actinomycètes que l'on retrouve en plus faible abondance en été, tout comme le genre *Actinomyces spp.* Un problème se pose quant à la véracité de cette information car les Actinomycètes étant des bactéries du sol et de l'eau, et les chiens passant plus de temps à l'extérieur en été, ce taxon pourrait être qu'un contaminant extérieur. (38)

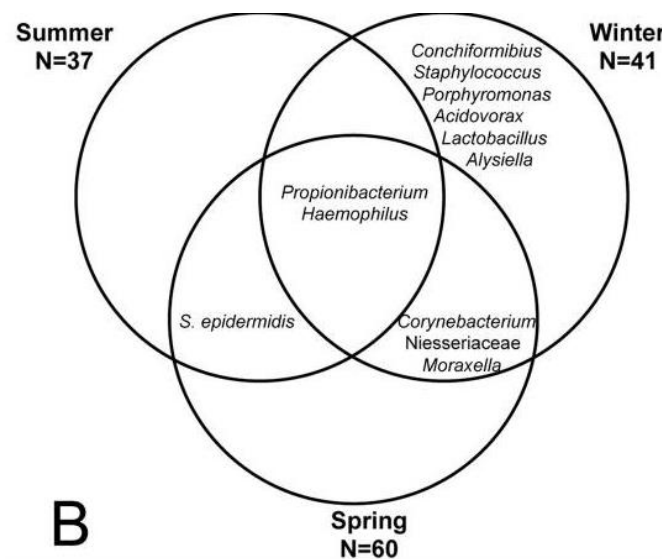


Figure 10: Unités taxonomiques opérationnelles présentes dans plus de 50% des échantillons en fonction des saisons d'échantillonnage (38)

Il a été remarqué une variabilité au sein des échantillons récoltés dans une même saison. Il faudrait prélever des échantillons pendant plusieurs années afin de voir s'il y a un vrai effet saisonnier ou s'il s'agit d'une variabilité d'échantillon.(38)

### (3) Effets de la cohabitation intra-espèce et inter-espèce (chien-homme)

Peu nombreuses sont les études de l'effet de la cohabitation intra-espèce sur le microbiote cutané bactérien. Nous avons déjà étudié l'effet du microbiote de la mère sur celui de son petit, à la naissance. Dans l'étude de TORRES et al., en 2017, les distances UNIFRAC ont révélé que la cohabitation de deux chiens avait un rôle significatif sur les communautés bactériennes de la peau. Ainsi, deux chiens vivant ensemble présentent plus de similarités dans la composition de leurs microbiotes cutanés que deux chiens vivant séparément. Or, deux chiens ayant, entre eux, moins de contacts, directs et étroits, qu'un chien avec propriétaire, la cohabitation chien - chien possède un impact plus faible que la cohabitation chien-homme sur le microbiote cutané. (38, 57)

Si aucune étude ne montre l'effet de la cohabitation homme – chien sur le microbiote cutané du chien, des études se concentrent sur l'effet inverse. Nous l'étudierons dans la partie consacrée au microbiote humain.

#### c) *Pathologiques*

La peau des chiens étant recouverte quasi entièrement de poils, cela crée un écosystème particulier et assez homogène pour les micro-organismes. Certains troubles cutanés montrent une affinité plus ou moins importante pour certains sites cutanés ou certaines races. (36)

Une étude montre que la diversité bactérienne est réduite chez des chiens présentant des troubles allergiques cutanés, des plaies, des ulcères, des érosions, en comparaison avec des individus sains, avec un indice de Shannon significativement plus petit ( $p < 0,002$ ). 46,2 % des chiens possèdent entre deux et cinq espèces différentes sur la totalité de la flore cutanée alors 18,6 % des chiens ont leur peau dominée par une seule espèce (représentant 90 % d'abondance relative). Les bactéries les plus fréquentes sont : *Staphylococcus pseudintermedius* chez 71,8% des chiens, *Staphylococcus schleiferi* chez 25 % des chiens. (28, 35)



Les bactéries anaérobies étant, le plus souvent, trouvées en abondance dans les sécrétions gastro-intestinales, on peut les retrouver suite à des contaminations fécales. Elles peuvent causer des infections des tissus mous. Chez le chien et le chat, on trouve : *Actinomyces spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* et *Prevotella spp.* dans les granulomes, cellulites, abcès, fistules et pyodermites superficielles. (40)

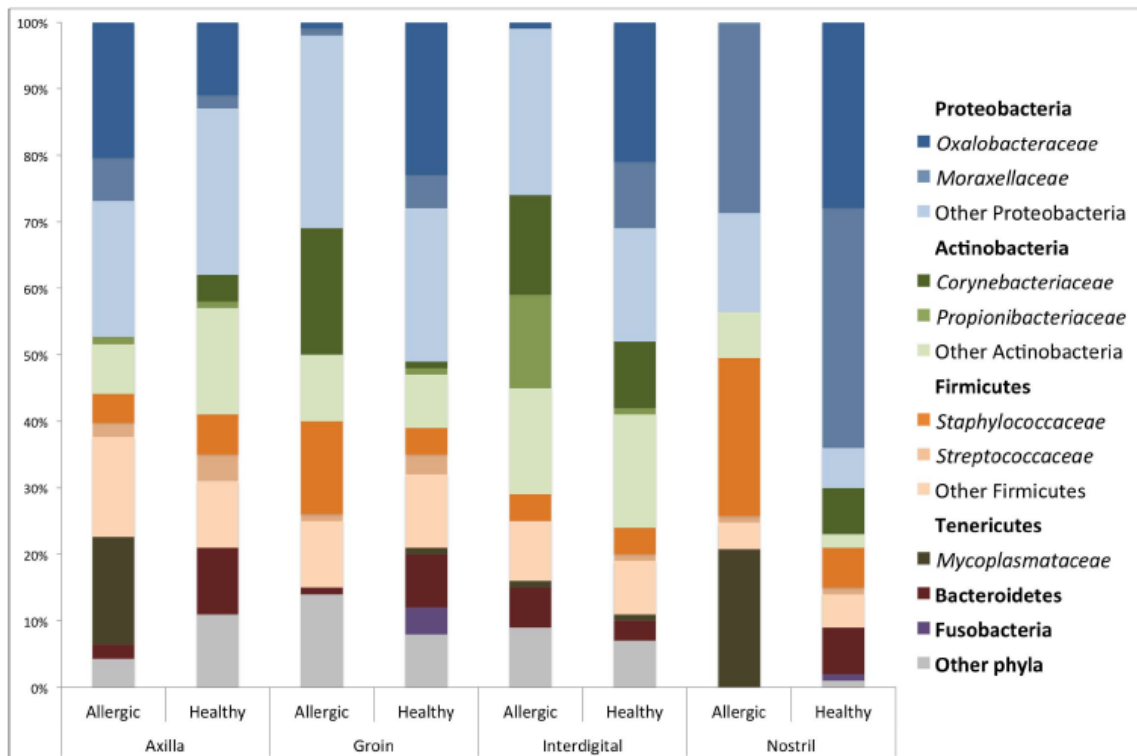
Dans la suite de cette partie, on va s'intéresser principalement à la dermatite atopique et aux troubles séborrhéiques du chien.

### (1) La dermatite atopique (DA)

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée, inflammatoire et prurigineuse, avec des prédispositions génétiques (West Highland White Terrier, Labrador, Shar Peï, ...), affectant jusqu'à 10 % des chiens dans le monde. Le plus souvent, cette affection est associée à des immunoglobulines de type E (IgE) dirigées contre des allergènes environnementaux. Les signes cliniques ne sont pas pathognomoniques (blépharites, chéilites, otites, pododermatites, atteinte des grands plis et des faces médianes des membres) et le diagnostic repose sur l'ensemble des éléments anamnestiques et cliniques. (37, 58, 59)

Les chiens atteints de DA possèdent une diversité microbienne plus faible, dans les zones poilues et les muqueuses, que les chiens sains. En moyenne, sur les sites cutanés lésés, on retrouve les phyla et genres bactériens présents sur la peau saine mais avec des abondances relatives plus importantes : *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Psychrobacter spp.*, *Trichococcus spp.*, *Brachybacterium spp.* et *Porphyromonas spp.*, avec une prédominance des deux premiers genres. Les taxons peu représentés sur la peau saine (moins de 1 %) étaient souvent absents sur les peaux allergiques (2, 3, 35, 36, 60–62). Le genre *Staphylococcus* est le plus impliqué dans la DA. *Staphylococcus pseudintermedius* est une bactérie aggravant considérablement les signes cliniques chez l'animal. (60) Le microbiote cutané peut être une cause d'infections secondaires (telles que des pyodermites) qui peuvent influencer la sévérité de la DA en modifiant les caractéristiques de la peau et

donc son rôle de barrière. La corrélation entre les deux a été démontrée dans l'article de BRADLEY et al., en 2016.(60) Chez des chiens chez lesquels une DA a été induite, expérimentalement, par l'injection sous-cutanée d'allergènes environnementaux, des populations plus élevées de *Staphylococcus* spp. ont été observées en comparaison au site controlatéral témoin.(62)



**Figure 7. Bacterial phyla and families in allergic versus healthy dogs** Average of most common bacterial phyla and families identified in axilla, groin, interdigital skin and nostril in allergic and healthy dogs.  
doi:10.1371/journal.pone.0083197.g007

*Figure 11: Comparaison des phyla et familles bactériens chez les chiens allergiques et les chiens sains à différentes localisations cutanées. (3)*

Le traitement de la DA avec des glucocorticoïdes, de la ciclosporine ou des antibiotiques, se traduit par une amélioration des lésions, du prurit et une ré-augmentation de la diversité bactérienne.(60) Un traitement topique, seul, consistant en un shampoing antiseptique, deux fois par semaine, pendant trois semaines, a permis d'améliorer les signes cliniques mais avec un effet modéré sur la diversité microbienne se traduisant, toutefois, par une différence entre les chiens atteints et sains. (61)

## (2) La séborrhée

Deux études se sont intéressées à la séborrhée (EKS) chez le chien. Pour rappel, la séborrhée est « une atteinte cutanée chronique caractérisée par la production excessive de squames et des altérations des lipides de surface (d'origine sébacée et épidermique) » (63) Cet état va complètement changer l'écosystème des micro-organismes entraînant des modifications du microbiote cutané. Certaines races sont prédisposées comme le Cocker, le Springer Spaniel, le West Highland White terrier ou le Basset Hound.(64, 65)

Une étude comparant les microbiotes cutanés bactériens de chiens à peau saine et de chiens à peau séborrhéique a démontré une différence significative à la fois quantitative et qualitative. Du côté quantitatif, en moyenne, 16 150 micro-organismes par centimètre carré ont été récoltés sur la peau séborrhéique comparativement à 329 chez les chiens sains (il faut prendre en compte la méthode d'analyse qui est par culture et isolation sous-estimant ainsi grandement la quantité réelle mais nous donnant quand même une idée de la différence). Au niveau qualitatif, des coques à coagulase négative composaient à 89% de la flore totale chez les chiens sains, sans aucune trace de *Staphylococcus aureus*. Chez les chiens atteints de séborrhée, 33 % hébergeaient des coques à coagulase négative et 62 % des *Staphylocoques aureus* (lorsqu'il était présent, il représentait 90% de la flore totale).(31) L'effet du traitement de deux causes de séborrhée (liée aux gonades ou à l'hypothyroïdie) a été étudié sur trois chiens. Après castration ou supplémentation en hormone thyroïdienne, il a été observé une diminution significative ( $p < 0.01$ ) du nombre de micro-organismes : 347 114 organismes par centimètre carré, en moyenne, avant traitement contre 994, après traitement. De même, on remarque une différence de la composition du microbiote après traitement : il ne reste plus que des coques à coagulase négative comme organismes majoritaires sur la peau. Un seul chien, traité avec des hormones thyroïdiennes, montrait encore des zones lésionnelles, avec une flore composée, majoritairement, de *Staphylococcus aureus*, il s'est, toutefois, amélioré au cours du temps. (65)

### (3) Les pyodermites

Plusieurs facteurs peuvent prédisposer un chien aux pyodermites comme des maladies endocriniennes, des hypersensibilités ou des génodermatoses.(66) Il a été montré, que dans les zones lésionnelles et les zones saines, les chiens atteints de pyodermites présentaient des populations importantes de *Staphylococcus pseudintermedius*. Quelques études ont montré que la croissance de *Staphylococcus pseudintermedius*  tait plus abondante dans les zones atteintes de furonculose, que le portage de *Staphylococcus pseudintermedius*, chez les chiens atteints de pyodermites, était plus important sur l'abdomen et que les zones non lésionnelles, mais adjacentes aux zones affectées, présentaient des populations plus importantes de staphylocoques pathogènes. On peut en déduire que les maladies sous-jacentes citées plus haut créent un environnement favorable à la contamination et à la prolifération bactérienne. (39)

Les microbiotes à la fois de l'homme et du chien ont été décrits dans plusieurs études mais le microbiote cutané félin a fait l'objet de peu d'études dont la majorité se concentrent sur *Staphylococcus spp.* du fait de son rôle dans les maladies dermatologiques.

- B. Le microbiote cutané du chat
  - 1. Composition et répartition
    - a) Généralités

Jusque très récemment, le microbiote cutané félin n'avait pas été décrit en utilisant le séquençage de nouvelle génération. Il est maintenant connu comme chez le chien que les communautés bactériennes sont réparties en fonction du site cutané et que leur diversité est bien plus grande que celle décrite dans des études basées sur la culture.(67, 68)

Comme chez le chien et l'homme, les phyla majoritaires chez les chats sont : **Proteobacteria** (44,03 % - 46,4 %), **Firmicutes** (17,7 % - 21,04 %), **Bacteroidetes** (16,65 % - 20,7 %), **Actinobacteria** (8,6 % - 10,38%) et **Fusobacteria** (4,1 %) mais avec des proportions

différentes. Pour rappel, chez le chien on trouve, d'abord, **Proteobacteria** puis **Firmicutes**, **Actinobacteria** et **Bacteroidetes**. (68, 69)

Les familles les plus fréquemment identifiées sont : Porphyromonadaceae, Moraxellaceae, Pasteurellaceae et Pseudomonadaceae. (68)

Une étude basée sur la culture de plusieurs sites cutanés, chez dix chats considérés sains, a rapporté une prédominance des genres : *Micrococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Streptococcus spp.* avec une faible abondance de staphylocoques. *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Alcaligenes spp.* et *Bacillus spp.* ont été isolés mais plus rarement. (2) Au sein des staphylocoques identifiés, *Staphylococcus simulans* est le plus souvent isolé avec une abondance de 43,9 %, *Staphylococcus pseudintermedius* arrive en deuxième position avec une abondance de 13,5 %. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosus* et *Staphylococcus aureus* représentent à eux trois 32,2 % du total des staphylocoques, les autres espèces comme *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus hyicus*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus warneri* ou *Staphylococcus saprophyticus* seulement 10,4 %.(70, 71)

Une particularité de l'espèce féline est sa « propreté », ainsi sur près de 50 % des sites cutanés prélevés dans cette étude, aucune bactérie n'a pu être isolée. Il est très peu probable que ces sites soient en effet stériles ainsi l'incapacité à récolter et isoler des bactéries est sûrement due à la méthode d'échantillonnage associée à la méthode de culture et à la plus faible abondance bactérienne globale. (2)

#### b) Flore résidente ou transitoire ?

Comme chez le chien, les populations bactériennes présentes sur la peau du chat sont subdivisées en flore résidente et en flore transitoire.

La flore résidente comprend *Micrococcus spp.*, les staphylocoques à coagulase négative, en particulier *Staphylococcus simulans*, des streptocoques alpha-hémolytiques et *Acinetobacter spp.* (40)

La flore transitoire comprend: des streptocoques bêta-hémolytiques, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Alcaligenes spp.*, *Bacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* et des staphylocoques à coagulase négative autres que *Staphylococcus simulans*.(40)

Les staphylocoques à coagulase positive comme *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus pseudintermedius* sont très fréquemment isolés à partir de la peau normale des chats (approximativement un échantillon sur trois en diagnostic de laboratoire (72)) et devraient être considérés comme faisant partie de la flore résidente. (40)

### c) *Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps*

Comme chez le chien, le microbiote cutané varie avec la localisation cutanée du fait des modifications de l'environnement local (présence de poils, sécrétions, température, humidité, ...) et de l'exposition aux micro-organismes (importance du contact avec l'environnement, toilette, zones en contact avec les muqueuses, ...). L'étude de KROGH et KRISTENSEN (67), basée sur les méthodes de culture, a étudié les bactéries présentes sur différentes zones du corps de dix chats sains. Les résultats sont à prendre avec précaution car il n'y a eu aucune étude statistique, mais cette étude nous permet d'avoir une idée des changements. *Micrococcus spp.* est trouvé plus fréquemment dans la région pariétale de la tête. La zone lombaire abriterait le microbiote le plus pauvre. Chez le chat, le pavillon auriculaire serait le plus riche contrairement aux muqueuses et canal auriculaire. Les zones poilues et riches en sébum possèdent les plus grandes richesse et diversité bactériennes suivie des muqueuses buccales.(15)

D'après les résultats de l'étude de OLDER et al., en 2017 (68), les bactéries appartenant au phylum **Proteobacteria** seraient en plus grand nombre sur toutes les zones du corps. Toutefois, le phylum **Bacteroidetes** est abondant sur toutes les zones du corps et plus abondant chez le chat que le chien. Ceci est sûrement lié au fait qu'on le retrouve majoritairement dans la cavité orale des chats et, donc, à l'activité de toilette que l'on que très peu chez le chien.

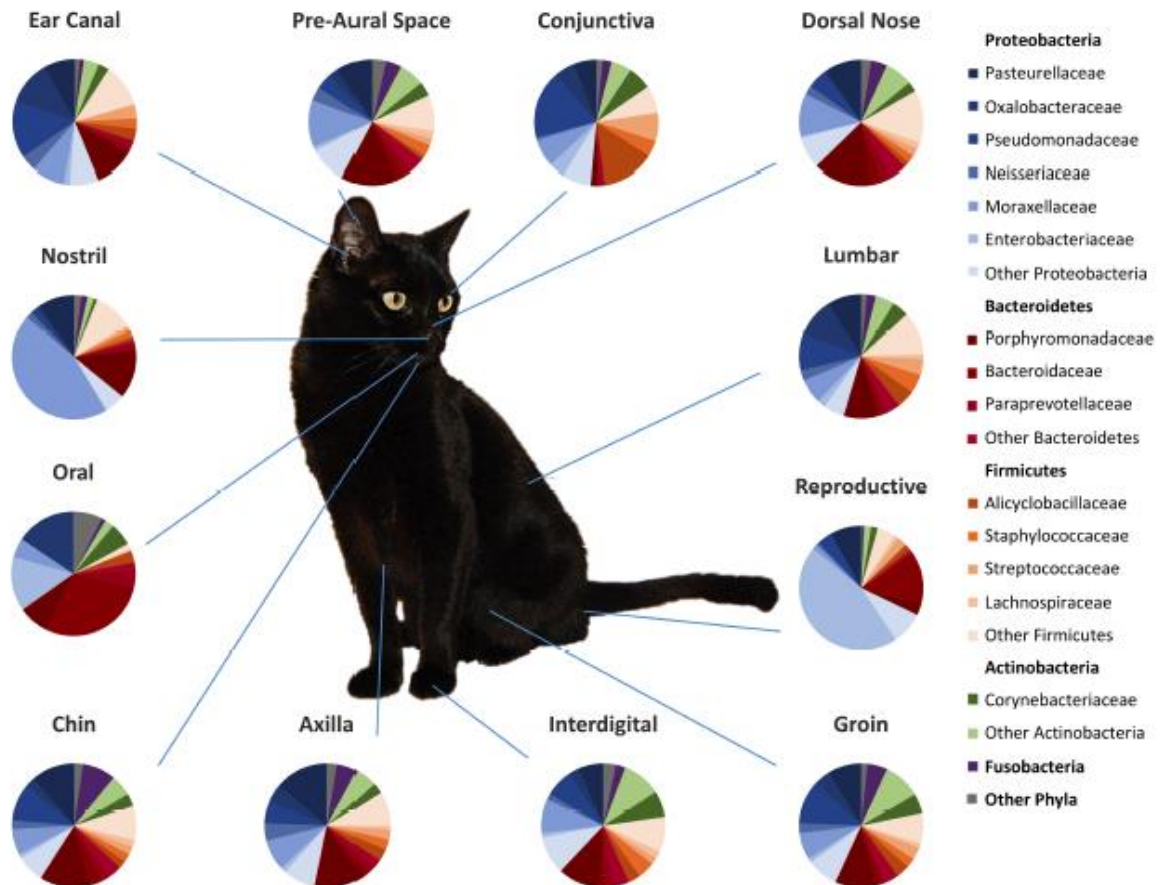


Figure 12: Abondance relative des taxons observés sur différents sites cutanés chez le chat sain (68)

## 2. Facteurs de variation

### a) Physiologiques

#### (1) La race

Plusieurs races félines sont considérées « à risque » pour certaines infections cutanées. On peut penser aux Persans avec la dermatophytose ou aux Devon Rex avec les dermatites à *Malassezia*. Potentiellement, la prédisposition de ces races à ces infections cutanées pourrait être reliée au microbiote. (69)

L'étude de OLDER et al., de 2019 (69), a prélevé des chats de cinq races ayant chacune, un phénotype de poil particulier. Ces phénotypes peuvent constituer des microclimats différents (teneur en lipides, humidité, ...) influençant la composition et la diversité du microbiote. Une hypothèse a été émise pour cette étude : les communautés microbiennes des différentes races varient en raison des différences de génotype qui entraînent des phénotypes qui affecteraient le développement et le maintien du microbiote.

Dans cette même étude, il a été trouvé que les Devon Rex possédaient une plus petite diversité bactérienne que les Bengals en comparant les indexes de Chao et de Shannon. Les plus grandes différences étaient surtout observées sur le dos et dans le canal auriculaire. Lorsque seul le dos était évalué, les Sphynx possédaient une plus grande diversité microbienne que les autres races. En comparant les diversités bêta, qui rendent compte de la répartition des micro-organismes dans un échantillon, elles sont significativement différentes dans les échantillons du dos chez les différentes races de chats. Des bactéries de la famille *Veillonellaceae*, que l'on retrouve plutôt dans le tractus gastrointestinal de l'homme ou des animaux, a été retrouvé en plus grande quantité chez les Sphynx (tous sites cutanés confondus), tout particulièrement dans leur canal auriculaire. Des genres, comme *Porphyromonas spp.* ou *Lactobacillus spp.*, montraient des abondances significativement différentes entre les races de chats : ils étaient plus abondants chez le Sphynx et le Cornish Rex, respectivement. Par contre, lorsqu'on compare les chats en fonction de leur longueur de poil, aucune différence significative n'est trouvée. Toutefois, il semble que les chats possédant des poils courts ou très courts (Devon et Cornish Rex ou Sphynx) ont des communautés bactériennes cutanées plus diverses que les chats à poils plus longs. (68, 69)

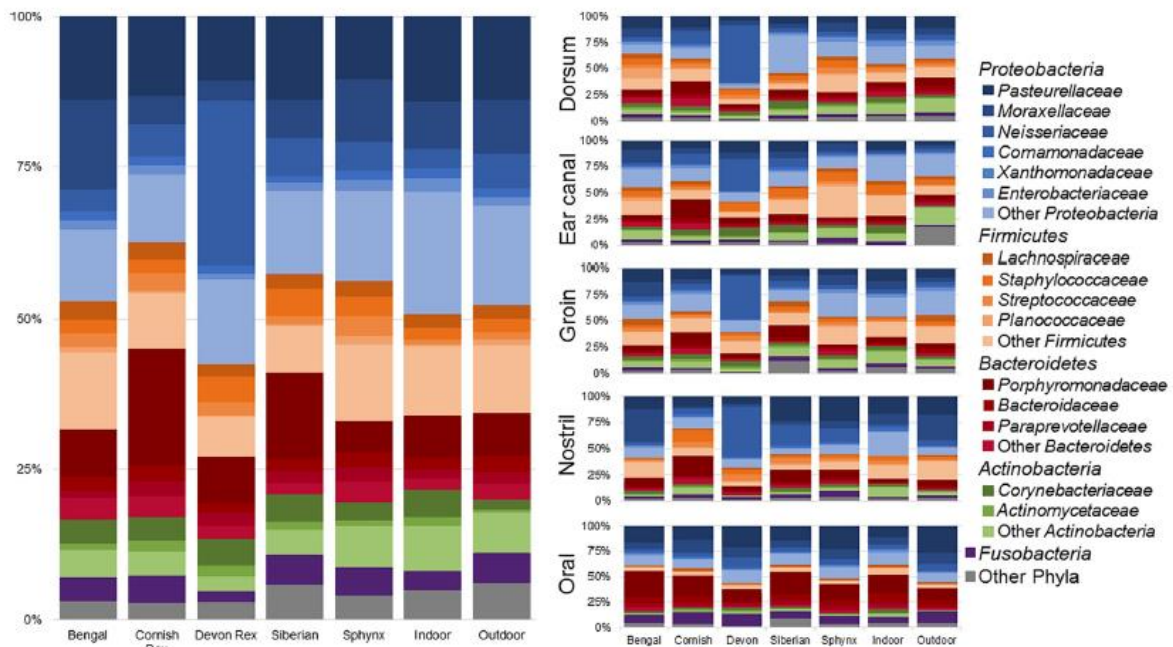


Figure 13: Abondance relative des taxons bactériens retrouvés chez différentes races et chez les chats vivant en extérieur ou intérieur strict (69)



## (2) L'âge et le sexe

Une seule étude a évalué l'influence de l'âge et du sexe sur le microbiote cutané du chat. Il a été remarqué que les femelles possédaient des communautés bactériennes plus diverses que les mâles. De plus, les chats de plus de sept ans possèdent des communautés bactériennes plus diverses que les chats âgés entre un et sept ans. (69)

### b) Environnementaux

#### (1) Le lieu de vie

L'étude de OLDER et al., de 2019 (69), a comparé les microbiotes de chats gardés strictement en intérieur à ceux de chats vivant strictement à l'extérieur. L'hypothèse que les chats vivant à l'extérieur auraient une communauté microbienne plus diverse et de composition différente de celle des chats d'intérieur, du fait de leur exposition plus importante aux microbes et de conditions environnementales moins stables, a été posée en début d'étude. Un genre bactérien montre des différences significatives entre les chats d'intérieur et d'extérieur toutes localisations cutanées confondues : *Corynebacterium spp.* que l'on retrouve en plus grande quantité chez les chats d'intérieur (Abondance relative de 5,7 % chez les chats d'intérieur contre 1,9 % chez les chats d'extérieur). Finalement, l'hypothèse initiale s'est révélée erronée : en termes de nombre de taxons différents, il n'y a pas de différence significative. Cela se joue plutôt sur les abondances relatives, sauf pour la cavité orale. En effet, le microbiote oral est fortement lié au régime alimentaire de l'animal et le chat d'extérieur a accès à des sources de nourriture plus diverses. Du fait de l'activité de toilettage importante chez le chat, la peau est contaminée par d'autres bactéries, au moins transitoirement. (33, 69)

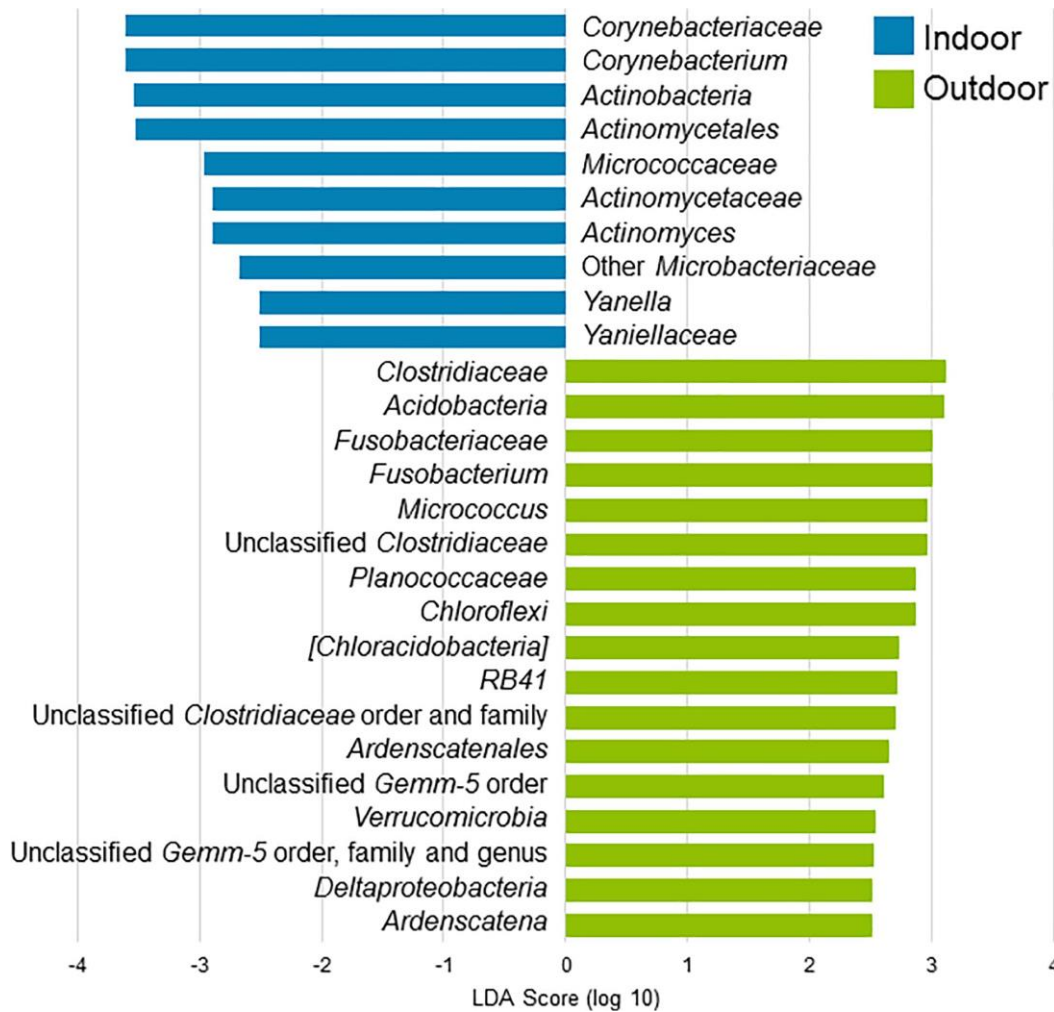


Figure 14 : Bactéries trouvées en abondances différentes entre les chats d'intérieur et d'extérieur (tous sites cutanés confondus) (69)

(2) La cohabitation inter-espèce : chat – homme ou chat - chien

L'étude de Ross et al., en 2018 (73), a montré que seuls les chats vivant strictement à l'intérieur ont des communautés microbiennes similaires à leurs propriétaires, en comparaison aux chats vivants à l'extérieur, dans des fermes. L'abondance plus importante de *Corynebacterium spp.* chez les chats d'intérieur, genre que l'on retrouve majoritairement sur la peau humaine, n'est pas surprenante du fait des contacts rapprochés entre le chat et son propriétaire. De plus, dans cette étude, 11 chats sur les 12 vivant en intérieur vivaient, aussi, avec un chien et partageaient des populations microbiennes avec le chien. Cela peut

être dû au fait que le chien ramène, dans la maison, des microbes, trouvés habituellement dans le sol, qui sont transféré aux chats via l'environnement et le contact direct.

### c) Pathologiques

Dans l'étude de DEVRIESE et al., de 1984 (72), 47 souches de staphylocoques ont été identifiées à partir de lésions cutanées de chats. On trouve, par exemple, dans les abcès ou les folliculites du menton, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus aureus* dans les pyodermites, les dermatites allergiques de contact, les fistules.

Les souches issues de lésions superficielles sont largement soumises à la contamination rendant, difficile l'interprétation de leur rôle pathogénique. La nature sporadique des infections à staphylocoques chez le chat peut potentiellement être expliquée par le fait que les pathogènes majeurs : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius* et *Staphylococcus hyicus* ne font pas partie de la flore commensale des chats. (72) De plus, Il a été montré que certains staphylocoques, comme *Staphylococcus intermedius* ou *Staphylococcus aureus* sont moins aptes à adhérer aux cornéocytes des chats qu'à ceux des chiens. Cette information peut probablement expliquer l'incidence plus faible des infections cutanées staphylococciques chez le chat. (74, 75)

Contrairement aux échantillons des chats sains, ceux des chats considérés allergiques (c'est-à-dire présentant un historique de prurit, un prurit cervico-facial, une alopecie induite par le léchage, une dermatite miliaire, ...) ne se regroupent pas en fonction de la localisation cutanée. On retrouve les mêmes phyla mais dans un ordre d'importance décroissante différent : on a ainsi **Proteobacteria** (49,0 %) suivi de **Firmicutes** (21,5 %) puis **Actinobacteria** (13,7 %), **Bacteroidetes** (11,2 %) et **Fusobacteria** (3,0%). Au niveau des familles, on trouve, en majorité : *Pseudomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Pasteurellaceae* et *Neisseriaceae*. Les échantillons provenant de peau poilue contenaient plus de Firmicutes et notamment des Clostridiales. Certaines familles sont présentes en quantités significativement différentes entre les chats sains qui hébergent plus d'*Oxalobacteraceae*,

*Alicyclobacillaceae*, *Sphingobacteriaceae* et *Chitinophagaceae* alors que les chats allergiques qui hébergent, plutôt, des bactéries des familles *Bradyrhizobiaceae*, *Prevotellaceae*, *Virbionaceae* et *Halomonadaceae*. De plus la proportion en *Staphylococcus spp.* est significativement plus importante chez les chats allergiques.(68)

Malgré le peu d'informations sur le microbiote félin, on peut quand même en tirer les axes importants de la composition du microbiote cutané. Nous allons passer à l'étude du microbiote humain.

### C. Le microbiote cutané de l'Homme

#### 1. Composition et répartition

##### a) Généralités

Chez l'homme, le génome est à 99,99% identique entre les individus. Tous les micro-organismes présents sont responsables d'une variation génétique importante. En effet, il existe plus d'un million de gènes dans le microbiome comparés aux 23 000 gènes du génome humain. (15)

Une étude importante basée sur des écouvillons cutanés superficiels, permettant d'évaluer les microbiotes cutanés de divers animaux (sauvages, d'élevage, de zoo et domestiques), a démontré qu'une grande majorité d'animaux possédaient un microbiote plus divers et des communautés microbiennes cutanées distinctes comparées aux échantillons des hommes. (73)

Le nombre de micro-organismes présents sur la peau humaine varie entre  $10^3$  et  $10^9$ , par centimètre carré. Sur les 1200 espèces identifiées chez l'homme, appartenant à une vingtaine de phyla, une très large majorité (92,3 à 97 % selon les études) proviennent seulement des quatre phyla suivants : (15, 33, 76–78)

- **Actinobacteria** (36,6 - 52 %) : on retrouve majoritairement *Micrococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* et *Cutibacterium spp.*
- **Firmicutes** (24 – 34,4 %) : *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.* et *Streptococcus spp.*

- **Proteobacteria** (11,9 - 16 %) : *Paracoccus spp.* *Haematobacter spp.* *Sphingomonas spp.*
- **Bacteroidetes** (5 – 9,5 %) : *Prevotella spp.* *Porphyromonas spp.* *Flavobacterium spp.*

On remarque que ces phyla sont majoritaires chez le chien et chez chat mais dans des proportions différentes.

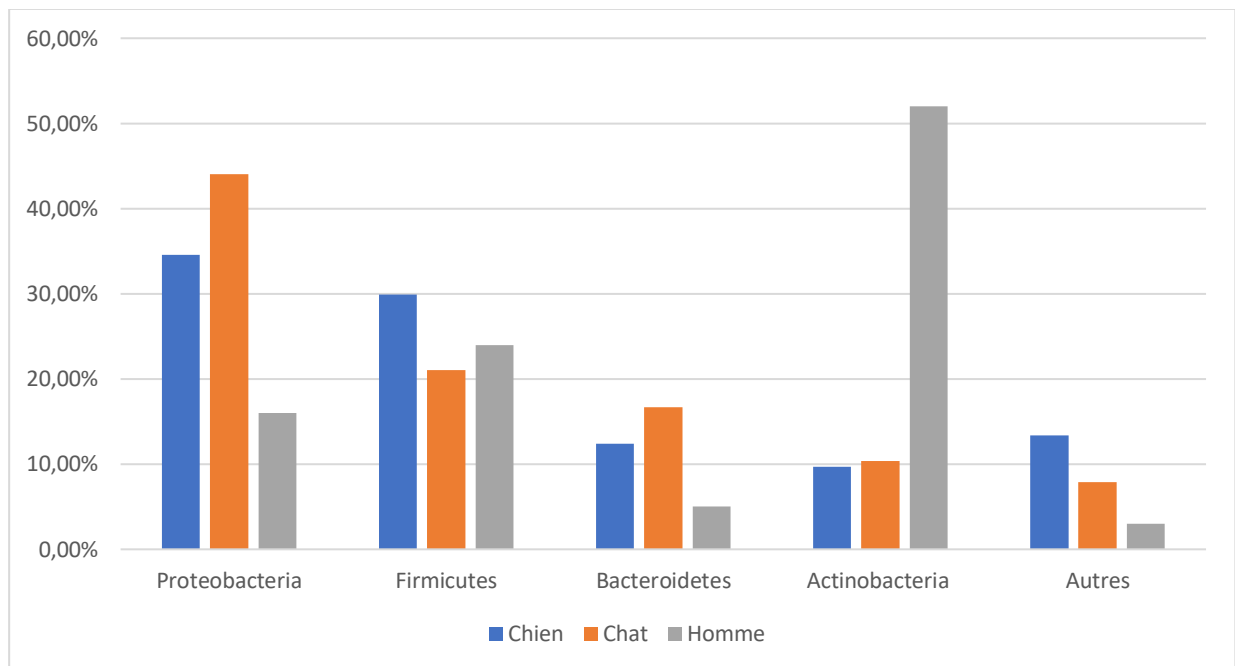


Figure 15 : Comparaison des proportions de chaque phyla majoritaire chez l'homme, le chien et le chat (Source : M.TABEY)

Trois genres, seulement, représentent plus de 62 % des séquences totales identifiées : *Corynebacteria* à 22,8 %, *Propionibacteria* à 23 % et *Staphylococci* à 16,8 %. (78)

#### b) Flore résidente ou transitoire ?

Chez l'homme, on classe dans la flore résidente, une majorité de bactéries qui sont Gram positives comme : *Cutibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Brevibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Kytococcus spp.*, *Dermatococcus spp.* et *Kocuria spp.*. Chez les Gram négatives on trouve surtout *Acinetobacter spp.*(79)

c) *Composition du microbiote cutané en fonction de la localisation sur le corps*

Chez l'homme, la peau offre trois types de micro-habitats modulant la composition du microbiote cutané : les zones humides comme les aisselles, le périnée, les espaces interdigitaux ; les zones sébacées comme la tête, le cou, le dos, le décolleté, les zones sèches comme les avant-bras et les jambes. En proportion de la surface totale du corps, les jambes en représentent 18 %, chacune, les bras, la tête, l'abdomen 9%, chacun, et le tronc les 37% restants. Les zones considérées comme riches en microbiote, c'est-à-dire les zones humides, comme la région périnéale ou la région axillaire, représentent moins de 2 % de la surface totale. Les sites classés comme sébacés sont les plus stables dans le temps, comparé aux sites secs comme les paumes de mains ou les avant-bras. Du fait des nombreux microclimats qu'offre la peau, le microbiote cutané humain est plus diversifié que celui des intestins ou de la bouche. (48, 76)

Dans l'étude de COSTELLO et al., en 2009 (77), il a été montré, à l'aide des distances UNIFRAC, que des clusters importants se créaient plus par sites cutanés que par individu ou par sexe. Ainsi, les communautés bactériennes sont déterminées, prioritairement, par le site cutané.

D'après les méthodes de culture, *Cutibacterium acnes* et *Staphylococcus spp.* sont prédominants dans les sites sébacés, *Corynebacterium spp.* et *Staphylococcus spp.* sur les sites humides, les bactéries de la classe des Bétaprotéobactéries ou des Flavobactériaux seront trouvées sur les sites secs. (48, 76)

Lorsque le microbiote cutané humain a été étudié avec les nouvelles techniques de séquençage, on a retrouvé, à peu près, les mêmes informations qu'avec les méthodes traditionnelles : (29, 76–78)

- Dans les zones sébacées : *Cutibacterium spp.*, majoritairement (60 à 80 % d'importance), et quelques Flavobactériaux et Bétaprotéobactéries, en plus faibles proportions.
- Dans les zones humides : Dominance de *Staphylococcus spp.* (aisselles et plante des pieds) et *Corynebacterium spp.* (creux poplités, ombilic) et d'autres bactéries Gram négatives aérobies.

- Dans les zones sèches : importance des phyla **Proteobacteria** et **Bacteroidetes**. Pour comparaison avec les sites sébacés, *Cutibacterium spp.* est présent entre 20 à 40 % du temps dans les échantillons.

Une étude a permis d'isoler 4742 UTO à partir des paumes de mains de 51 adultes sains, 31,6 % des séquences provenaient de *Cutibacterium spp.*, 17,2 % de *Streptococcus spp.*, 8,3 % de *Staphylococcus spp.*, 4,3 % de *Corynebacterium spp.* et 3,1 % de *Lactobacillus spp.* (80)

Pour résumer, le phylum **Proteobacteria** est majoritairement présent sur les zones sèches, comme les bras, alors qu'on trouve plutôt des bactéries du phylum **Actinobacteria** sur le reste du corps. Les zones comme le creux poplité ou la plante des pieds accueillent une majorité de staphylocoques.

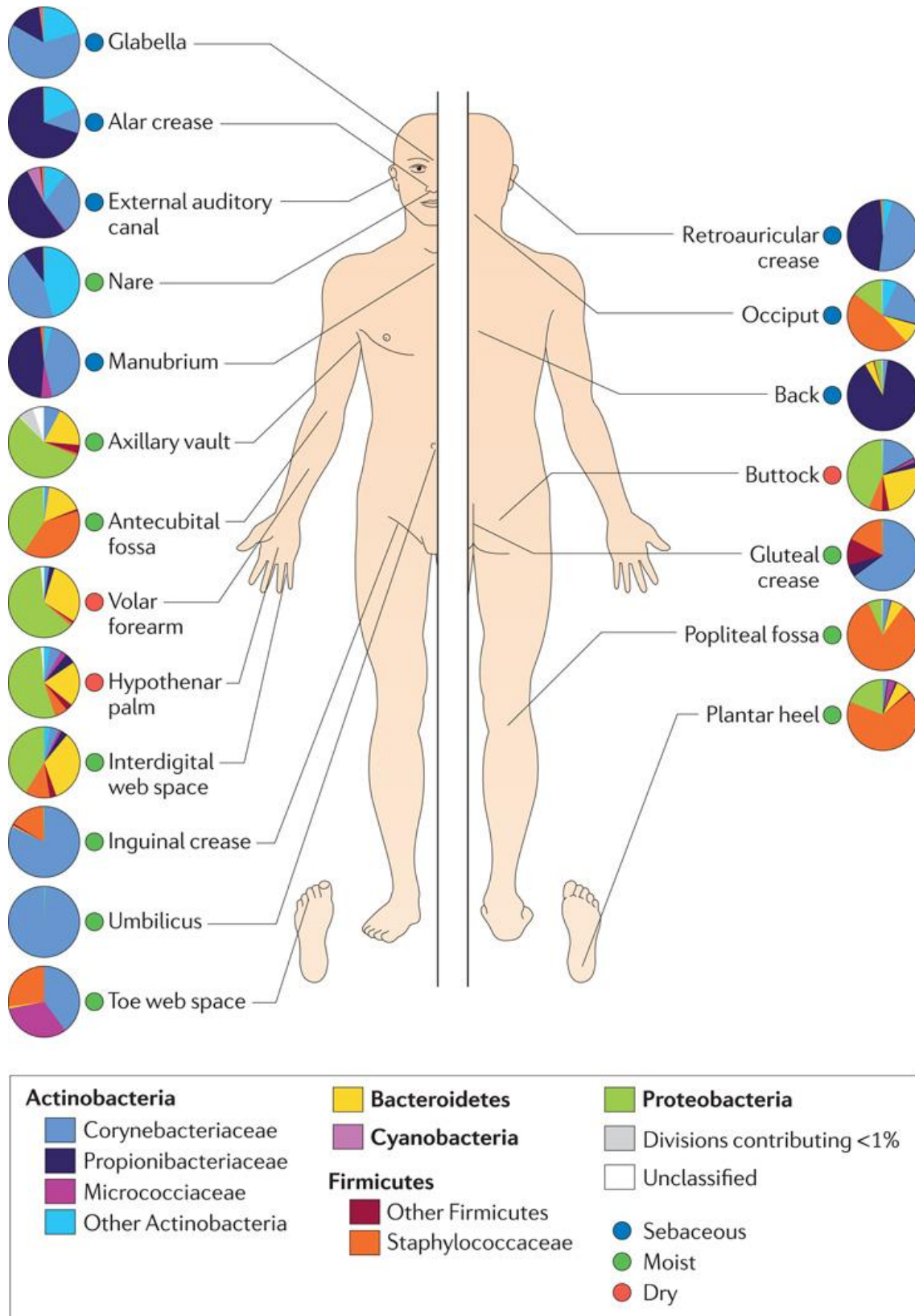


Figure 16 : Distribution des communautés bactériennes sur le corps en fonction de la localisation cutanée



Complémentairement à l'importance de la localisation, il existe aussi de fortes similitudes entre les côtés gauche et droit d'un même corps. En effet, les microbiotes sont les mêmes, à droite et à gauche, pour une même localisation, à l'exception des doigts qui présentent le même microbiote que la main correspondante. (77) De plus, le fait de posséder une main « dominante », c'est-à-dire d'être droitier ou gaucher, est un facteur de variation du microbiote des paumes des mains. Généralement, la main dominante rentre en contact avec plus de surfaces que la main non dominante ce qui expliquerait que certains taxons soient présents en plus grandes quantités sur la main dominante. (80)

*d) Le projet microbiome humain (HMP : Human Microbiome Project)*

Le Projet Microbiome Humain (HMP) a été lancé en 2007, par l'institut national de la santé américain (National Institute of Health : NIH). Le but de ce projet est de montrer qu'en surveillant l'évolution du microbiome humain, la santé humaine peut être améliorée. En effet, ce projet étudie le microbiome humain à l'aide d'échantillons provenant de volontaires et de divers sites corporels (tractus gastro-intestinal, peau, vagin, ...) et cherche des associations entre la modification du microbiome et l'apparition de maladies. De plus, une très large base de données a pu être créée grâce à l'étude des séquences d'ARNr 16S isolées à partir des échantillons. Ce projet à grande échelle constitue une vraie ressource dans l'étude du microbiome humain. (81)

## 2. Facteurs de variation

Plusieurs facteurs déterminent à la fois le nombre de micro-organismes présents sur la peau ainsi que leur diversité. Comme chez le chien et le chat, il existe des facteurs physiologiques, comme la région de la peau et sa composition (variations de pH, teneur en acides gras, hydratation), ou le sexe et l'âge, de même que des facteurs environnementaux comme l'emplacement géographique, le mode de vie, ainsi que tout ce qui concerne l'état de santé de l'individu.(76)

## a) *Physiologiques*

### (1) Le sexe

Une différence significative, en termes de communautés bactériennes, a été objectivée entre les hommes et les femmes, au niveau des mains. En effet, certains taxons sont partagés entre les deux sexes mais, pour un certain nombre, les abondances relatives sont différentes :

- *Cutibacterium spp.* est 37 % plus présent chez l'homme (hommes plus âgés que 20 ans présentent des abondances relatives significativement plus importantes de *Cutibacterium acnes* (82)
- *Corynebacterium spp.* est 80 % plus abondant chez l'homme
- Enterobacterales : 400% plus abondant chez la femme
- Moraxellaceae : 180 % plus abondant chez la femme
- Lactobacillaceae : 340 % plus abondant chez la femme
- Pseudomonaceae : 180 % plus abondant chez la femme

De plus, les femmes semblent héberger une diversité bactérienne plus importante que celle des hommes. Cette différence pourrait être expliquée par des différences de pH de la peau : les hommes ont, généralement, une peau plus acide que celle des femmes (22.23) ce qui impacte la diversité microbienne qui est moindre en milieu acide (24-26). D'autres facteurs explicatifs sont la production de sueur ou de sébum, la fréquence d'application de crèmes hydratantes ou autres cosmétiques, la production d'hormones et l'épaisseur de la peau.(80)

### (2) L'âge

Tout comme chez le chat et le chien, le microbiote cutané évolue avec l'âge : la diversité augmente avec l'âge, tout comme la spécificité des localisations.

La naissance marque la transition entre une vie en milieu liquide, stérile, et une vie en milieu aérien où les interactions microbiennes sont nombreuses. La colonisation, pendant et après la naissance, coïncide avec des changements dans la barrière cutanée. En effet, le pH de la peau, l'activité sébacée et l'humidité changent et influencent la composition du

microbiote cutané. Entre la naissance et le troisième mois de vie, la composition du microbiote ne présente aucune variation. A partir de l'âge de trois mois, il a été observé un début de diversification en fonction des sites cutanés. Les enfants âgés de 3 à 52 semaines présentent des proportions de *Staphylococcus spp.* plus élevées qui diminuent progressivement ensuite. Cette importance est liée au fait que la couche cornée des nourrissons est mieux hydratée que celle de l'adulte. Ainsi, le microbiote du nourrisson ressemblerait davantage à celui des zones humides de l'adulte. Jusqu'à l'âge de six mois, il y a une prédominance, à la fois, des streptocoques et des staphylocoques qui représentent 40 % du microbiote total. On a remarqué une inversion avec l'âge, avec une diminution importante de ces deux genres et une augmentation de tous les genres initialement faiblement présents (moins d'1% d'abondance relative). A partir de l'âge de six mois, le nombre de bactéries se stabilise mais la diversification du microbiote continue.(83, 84)

Après la première année de vie, on remarque que les phyla **Bacilli** (présent sur le front et les bras) suivi de **Clostridia** (présent sur les fesses) et **Actinobacteria** (présent sur le front) sont les plus présents chez les enfants. Les fesses des bébés et des jeunes enfants possèdent une microflore particulière. Le genre *Fingoldia* est présent de manière importante. C'est une bactérie commensale, productrice de protéases, qui pourrait jouer un rôle dans le développement de l'irritation de la zone des couches. De même, la colonisation par *Clostridium spp.* et autres bactéries provenant du tractus gastro-intestinal est due au fait que la couche crée un micro-environnement dont la teneur en dioxygène, le pH et la capacité de rétention d'eau sont particuliers. Chez l'adolescent, à la puberté, les hormones stimulent la sécrétion des glandes sébacées. Ainsi, on trouve plus de bactéries provenant des milieux lipophiles, comme *Corynebacterium spp.* et *Cutibacterium spp.* qui deviennent majoritaires. (84)

### (3) Cas particulier du nourrisson et de l'impact du mode d'accouchement

Le microbiote de la peau se met en place pendant et après la naissance, comme chez les animaux. La différence, chez l'homme, réside dans le fait que lors d'un accouchement par voie basse, le nourrisson sera colonisé, principalement, par des bactéries

dites vaginales comme *Lactobacillus spp.*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.* contrairement à la chienne qui arrache la poche amniotique avec les dents induisant une colonisation par le microbiote buccal. Lors d'une césarienne, on observe plutôt une colonisation de bactéries issues de la peau maternelle comme *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus spp.* et *Corynebacterium spp.* Dans une étude comparant l'impact des modes d'accouchement sur le microbiote, il a été montré que lors d'accouchement par voie vaginale, le microbiote vaginal d'une mère est significativement plus semblable au microbiote cutané de son bébé plutôt qu'au microbiote des autres bébés nés de la même façon. Ceci suggère que le microbiote vaginal maternel est transmis verticalement à l'enfant. Contrairement à cela, le microbiote cutané des mères qui ont subi une césarienne n'est pas plus semblable au microbiote de leur propre enfant qu'à celui des autres mères. Cela suggère que l'exposition accidentelle au microbiote du milieu hospitalier pourrait contribuer au microbiote du nourrisson né par césarienne. (76, 83)

b) Environnementaux

(1) Localisation géographique et lieu de vie

Quelques études ont permis de démontrer un effet de la localisation géographique et du lieu de vie sur le microbiote cutané.

Une première étude a évalué le microbiote des mains de femmes vivant aux Etats-Unis comparé à celui de femmes vivant en Tanzanie. Les femmes américaines possédaient de fortes quantités de bactéries des familles *Propionibacteriaceae*, *Streptococcaceae* et *Staphylococcaceae* alors que les femmes tanzaniennes possédaient plutôt des bactéries associées habituellement au sol : *Rhodobacteraceae* et *Nocardioideaceae*. Ces différences sont probablement dues, à la fois, au mode de vie (les Américains passent plus de temps en intérieur et sont au contact de surfaces sèches alors qu'en Tanzanie, la population vit plus en extérieur et pratique des activités impliquant un contact avec le sol, l'eau) et à l'environnement. (85)

Une deuxième étude s'est concentrée sur les avant-bras d'Amérindiens du Venezuela comparés à ceux d'Américains de New York et du Colorado. Une différence significative a été observée entre ces deux communautés : les échantillons américains

étaient dominés par *Cutibacterium spp.* alors que les vénézuéliens étaient séparés en deux groupes. Le premier montrait une diversité bactérienne similaire aux communautés américaines et était dominé par *Staphylococcus spp.* alors que le deuxième hébergeait plutôt un grand panel de Protéobactéries et la diversité était plus importante que celle des deux autres groupes.(86)

Une troisième étude sur les populations chinoises a montré une grande variation entre les microbiotes cutanés de personnes vivant dans un milieu urbain comparés à ceux de personnes vivant en milieu rural (et travaillant dans l'agriculture). Le genre *Trabulsiella spp.* était plus abondant chez les populations urbaines, surtout au niveau du dos des mains, de la glabelle et de l'intérieur des bras. On retrouve aussi *Cutibacterium spp.* en plus grande abondance sur la glabelle des femmes urbaines alors que *Corynebacterium spp.* est en plus grande quantité chez les femmes rurales. (87)

L'étude de HANSKI et al. (88) montre que des individus vivant dans un environnement formé de forêts et de terrains agricoles possèdent une diversité de protéobactéries plus importante que des individus vivant dans des endroits plus urbains avec des cours d'eau proches.

Ces études montrent, à la fois, un effet de l'ethnicité, associée à la localisation géographique, et un effet des modifications du microbiote cutané dues au lieu de vie.

## (2) Mode de vie

- L'hygiène des mains

Un facteur ayant un effet significatif sur la composition du microbiote est le temps depuis le dernier lavage de mains. Cet effet serait plus prononcé que l'effet sexe. Des bactéries provenant des taxons Propionibacteria, Neisseriales, Burkholderiales et Pasteurellaceae, sont plus abondantes, longtemps après le lavage de mains, alors que des staphylocoques, streptocoques et lactobacilles sont, relativement, plus abondantes juste après le lavage de mains. Deux hypothèses peuvent expliquer ces différences : soit les étudiants de l'étude ne se sont pas suffisamment lavés les mains pour retirer la majorité des

bactéries présentes à la surface de la peau, soit les communautés bactériennes recolonisent la peau quelques heures après le lavage des mains. (80) On retrouve le même effet lors du lavage du corps à l'eau et au savon. (76)

- Rôle du régime alimentaire

Contrairement à nos animaux domestiques, qui pour la plupart, mangent de l'aliment industriel supposé « équilibré », les hommes possèdent différents régimes alimentaires (omnivore, végétarien, végétalien, végan) qui peuvent avoir un impact sur le microbiote cutané. En effet, il est nécessaire d'apporter une quantité adéquate de nutriments dans notre alimentation afin d'entretenir tous les organes du corps. De nombreux troubles cutanés peuvent être associés à des carences nutritionnelles. (89) Cela est dû au fait que les nutriments (macronutriments comme les glucides, protéines, lipides ou micronutriments comme les minéraux et vitamines) permettent de maintenir la fonction barrière de la peau face aux agents pathogènes. Des carences ou des changements d'alimentation peuvent modifier la structure de la peau. (90) Par exemple, un déficit en vitamine A peut être à l'origine d'une hyperkératose avec un nombre moindre de glandes sébacées et un blocage des glandes sudoripares. Au contraire, un excès de vitamine A peut provoquer une perte de cheveux ou une desquamation. (91)

- L'utilisation de cosmétiques (79)

Les cosmétiques ont été créés dans le but d'avoir des effets spécifiques sur la peau. Or, ceux-ci peuvent altérer le microbiote cutané en fonction de leur composition : ajout d'antimicrobiens, de nutriments, d'inhibiteurs, ... Ces ingrédients peuvent agir directement sur les caractéristiques de la peau, comme son pH, son hydratation, le taux de sébum, la qualité du film lipidique, et, ainsi, modifier complètement le micro-environnement et, à long terme, influencer la flore microbienne. (92)

Les antibiotiques présents dans des produits à destination des personnes acnéiques, par exemple, ne semblent pas avoir d'effet sur le microbiote cutané à court terme. Les effets

à long terme ne sont pas connus et difficiles à prévoir mais l'utilisation, importante ou inadéquate, d'antibiotiques pourrait amener à une sélection de souches résistantes qui peuvent disséminer le gène de résistance aux autres communautés cutanées.

Les conservateurs, présents dans ces produits, peuvent avoir une activité résiduelle. Lors d'utilisation à long terme, ils peuvent altérer la flore cutanée. (79, 92) Une étude a permis de montrer l'effet de certains conservateurs, que l'on trouve, souvent, dans les cosmétiques, sur *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus*. Certaines combinaisons de conservateurs permettent par exemple d'inhiber les souches pathogènes de staphylocoques, comme *Staphylococcus aureus* sans inhiber la croissance de *Staphylococcus epidermidis*, considérée comme la souche la plus bénéfique pour la peau. (92)

Le risque d'introduction d'agents pathogènes reste très faible à condition que les conditions de production soient respectées.

### (3) La cohabitation

L'étude de SONG, de 2013 (57), a montré que l'unité familiale avait un effet important sur la composition du microbiote cutané (tous sites cutanés confondus). En effet, des membres d'un même foyer possèdent une diversité et une composition microbienne, très similaires. De plus, la peau est la niche écologique la plus affectée par cet effet du fait du contact constant avec l'environnement extérieur. La contamination et le transfert des microbiotes cutanés entre deux individus se fait plus facilement. Le fait de partager le même environnement de vie permet d'homogénéiser la composition bactérienne des surfaces d'échanges, ceci incluant le corps humain. Deux partenaires vivant ensemble partageant leurs microbiotes cutanés, une question se pose quant à l'établissement du microbiote oral sur la peau. En effet, lorsque l'on compare les populations bactériennes des paumes de main, on retrouve deux genres *Prevotella* et *Veillonella*, qui sont principalement associés à la communauté orale, ce qui suggère, qu'au sein d'un couple, le transfert entre le microbiote oral et le microbiote cutané est plus fréquent. De plus, les bactéries orales peuvent persister sur la peau pendant, au moins, huit heures ce qui laisse le doute sur une inoculation répétée

ou un vrai établissement des communautés sur la peau. Ces résultats suggèrent, donc, que le contact physique rapproché affecte la composition du microbiote de la peau.

#### (4) Cas particulier des propriétaires d'animaux

Les communautés bactériennes d'un propriétaire de chien sont plus semblables à celles de ses chiens qu'à celles d'autres chiens. Lorsqu'on étudie les sites cutanés de propriétaires de chiens, on ne remarque pas de grandes différences avec ceux d'un individu qui ne possède pas de chien. Mais lorsque le facteur âge est pris en compte, la possession d'un chien affecte les communautés bactériennes cutanées des adultes. Cela s'observe plus sur l'ajout de taxons habituellement très peu abondants et plus observé chez les adultes que chez des nourrissons ou des personnes âgées. Cela est expliqué, principalement, par des différences comportementales, comme le niveau de contact avec l'animal. L'échantillon d'enfants de cette étude n'était pas assez important pour pouvoir conclure à un effet significatif. (57)

#### c) Pathologiques

La dysbiose de la flore cutanée est souvent associée à des troubles, comme l'acné ou la dermatite atopique. Des bactéries comme *Staphylococcus aureus* sont majoritairement présentes et potentiellement responsables de certaines infections de la peau et des tissus mous. Le séquençage de *Staphylococcus aureus* a permis d'identifier plusieurs facteurs de virulence lui permettant d'échapper au système immunitaire de l'hôte via la production d'enzymes ou de toxines. (93)

#### (1) L'acné

L'acné est une des maladies de peau les plus communes chez l'homme. En effet, elle touche 85 % des adolescents et 10 % des adultes. A l'adolescence, se produit une augmentation de la proportion de *Cutibacterium acnes* qui est très souvent impliquée dans cette maladie. Des traitements antibiotiques, topiques ou systémiques, ont longtemps été utilisés pour le contrôle de l'acné dans le but de diminuer la proportion de cette bactérie en



agissant soit sur la colonisation, soit sur son activité.(76) Supprimer la présence de *Cutibacterium* à l'aide d'antibiotiques est un des moyens les plus sûrs d'agir sur la maladie. Dans l'étude de LEYDEN et al. (1975), chez des jeunes gens de 11 à 15 ans (c'est-à-dire avant la puberté) et jusqu'à 20 ans (période de pic de la maladie), les comptages de *Cutibacterium* sont plus élevés. Au début de la puberté, la plupart des sujets de l'étude possèdent très peu de *Cutibacterium*, soit 16 organismes par centimètre carré. Après le début de la puberté, les niveaux deviennent aussi élevés que chez les individus âgés de 21 à 25 ans, c'est-à-dire, 100 000 organismes par centimètre carré.(94)

Il existe une relation de proportionnalité entre l'intensité de la maladie et la quantité de sébum. Ceci n'est pas applicable à tous les cas car cette maladie est d'origine multifactorielle. Les personnes souffrant d'acné présentent une peau plus grasse avec une production de sébum plus importante que les individus sains. Cette différence est basée sur le plan anatomique. En effet, les canaux des follicules sébacés sont plus gros, offrant un environnement plus favorable au développement de *Cutibacterium*. L'examen de biopsies de ces zones montre un diamètre plus important des canaux chez les personnes atteintes d'acné. Cependant, les *Cutibacterium*, comme *Cutibacterium acnes* et *Cutibacterium granulosum* ne sont pas, principalement, responsables de l'acné mais sont, plutôt, des facteurs secondaires du fait de leur accumulation au début de la formation des comédons ce qui peut entraîner ensuite leur rupture et une lésion inflammatoire. (93, 94)

## (2) La dermatite atopique (DA)

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire, chronique, avec des phases de poussée. Elle est associée à la présence de *Staphylococcus aureus* sur tous les sites cutanés, lésionnels ou non. Elle touche, préférentiellement, les fosses poplitées et antécubitales qui possèdent des communautés microbiennes similaires. Dans l'étude de Kong et al., en 2012, les patients atteints de DA, n'utilisant pas de traitement durant les phases de poussées, montrent une diversité bactérienne réduite comparée à celle des individus sous traitement. Cet article suggère que la diversité microbienne cutanée est associée avec le statut de la maladie, en fonction du traitement. Celui-ci pourrait prévenir la baisse de diversité microbienne avant même que les signes cliniques soient résolus. (93, 95)

Les individus, en phases de poussée de la maladie, ont un microbiote cutané significativement plus proche, les uns avec les autres qu'avec les individus en période de traitement, après la phase de poussée ou en phase de résolution de la maladie. Il a été conclu que l'évolution du microbiote cutané des malades, en fonction des phases de la maladie dans le temps, est significativement différente de celle chez les patients sains. (95)

L'analyse du microbiote, pendant chaque phase de la maladie, a révélé une proportion plus importante du genre *Staphylococcus spp.* (pouvant aller jusqu'à  $10^7$  colonies par centimètre carré de peau lésionnelle (96)) avec la plus grande chez les patients en phase de poussée sans traitement. *Staphylococcus aureus* était présent chez 65% de ces patients mais seulement chez 15% des patients traités lors des phases de poussée. De plus, ces résultats étaient significativement différents de ceux des patients sains. Dans les zones les plus souvent atteintes, l'abondance de *Staphylococcus aureus* est significativement plus importante.(95) Une des hypothèses permettant d'expliquer cette observation est que l'hôte possède une capacité moindre à produire des peptides antimicrobiens qui normalement empêchent la colonisation par *Staphylococcus aureus*. En effet, les personnes atteintes de DA expriment plus les interleukines 4 et 13 qui inhibent l'expression du gène HBD-2 (human  $\beta$ -defensin 2), un peptide antimicrobien qui intervient dans la régulation de l'infection et de l'inflammation grâce à son activité antimicrobienne. Mais seul, il n'a pas d'effet sur *Staphylococcus aureus*. L'étude de ONG et al. (2002) a évalué l'activité de l'association avec LL-37 un autre peptide antimicrobien. La combinaison de ces deux peptides a montré une action synergique efficace contre *Staphylococcus aureus*.(96)

Les traitements de la dermatite atopique comprennent des traitements topiques, à base d'antimicrobiens ou d'anti-inflammatoires, des traitements oraux ou des bains de javel diluée. Il a été montré que ces traitements diminuaient la prédominance de *Staphylococcus aureus* qui influe sur la diversité bactérienne lors des phases de poussée. *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* et *Cutibacterium spp.* sont en quantité relatives plus importantes dans les phases post traitement. (93, 95, 96)

### (3) Le psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique de la peau concernant environ, 2 à 7% de la population en Europe.(97) Elle est principalement due à une prolifération importante et à une différenciation anormale des kératinocytes épidermiques. Cette maladie est liée à une prédisposition génétique et évolue par poussées, induite par des facteurs environnementaux : stress, coup de soleil, infections bactériennes, prise de médicaments, ... Les signes cliniques de cette maladie sont d'épaisses plaques rouges, plus ou moins étendues sur le corps, avec accumulation de squames de couleur blanche, principalement localisées aux coudes, aux genoux, au cuir chevelu et aux mains. Cette maladie est due à une réaction immunitaire dirigée contre des auto-antigènes de la peau avec un rôle prédominant des cellules dendritiques (CD) et des lymphocytes T (LT) qui lorsqu'ils sont activés vont entraîner la libération de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance qui vont induire la prolifération et la différenciation des kératinocytes. D'où la formation d'un cercle vicieux de l'inflammation. (98)

Plusieurs études ont confirmé que la densité microbienne sur les plaques de psoriasis était plus élevée que celle de la peau normale. (99–101)

La colonisation par *Staphylococcus aureus*, différente en fonction des études, varie entre 20 et 50 % dans les populations psoriasiques comparée à 10% chez les personnes saines. Même si la fréquence de portage de *Staphylococcus aureus* au niveau des plaques psoriasiques est plus élevée que sur les zones non atteintes, la différence n'est pas significative. On trouve, généralement, 300 staphylocoques par centimètre carré contre 15 sur les peaux saines. Cela est probablement dû au fait que la colonisation d'une plaque psoriasique est plus aisée que celle d'une zone saine. A l'inverse, d'autres bactéries, comme les diphtéroïdes lipophiles, ont une incidence de 4 %, sur les plaques, contrairement à 30% sur les peaux saines.

Une comparaison a été effectuée entre les peaux atopiques et psoriasiques : l'incidence de *Staphylococcus aureus* est bien plus importante chez les personnes atopiques (90-100 % comparé à 20% chez les psoriasiques). De plus, *Staphylococcus aureus* est prédominant dans les lésions des personnes atteintes de DA alors que sur les plaques psoriasiques on retrouve plutôt d'autres coques Gram positives.(100)

Après avoir étudié la composition et les facteurs de variation des microbiotes cutanés bactériens du chien, du chat et de l'homme, nous allons voir dans quelles mesures celui-ci peut influencer sur l'hôte et son système immunitaire.

### III. Le rôle du microbiote cutané bactérien

La forte abondance de bactéries dans les diverses niches écologiques de l'hôte (intestins, peau, ...), qu'il soit humain ou animal, soulève une question quant à leurs rôles et leurs interactions. La grande majorité des bactéries composant les microbiotes cutanés sont des bactéries appelées **commensales**. C'est-à-dire qu'elles vivent en utilisant les nutriments, qui leurs sont nécessaires, fournis par l'hôte mais sans lui causer de dommage.

#### A. Un rôle dans le maintien de la santé de l'hôte ?

##### 1. Protection contre les pathogènes

La peau représente une première barrière physique contre les agressions extérieures. Habituellement, les microbes que l'on trouve sur la peau sont considérés pathogènes ou potentiellement pathogènes. Avec les avancées en microbiologie et en immunologie, ces organismes peuvent être appelés organismes mutualistes car ils possèdent la capacité de protéger leur hôte. (102)

##### *a) Compétition entre les micro-organismes*

Afin d'assurer leur survie, les micro-organismes de la peau vont entrer en compétition pour les ressources disponibles ainsi que pour l'espace disponible au sein de la niche écologique. Ceci va empêcher les bactéries pathogènes de proliférer à la surface de la peau.

Les bactéries qui font partie du microbiote résident de la peau vont avoir le rôle de protéger l'hôte contre les bactéries pathogènes ou opportunistes. Les mécanismes sont encore assez peu connus. (48, 103, 104)

##### 2. Production d'éléments antimicrobiens par l'organisme

L'apparition des molécules antibiotiques a réduit, à la fois, la mortalité et la morbidité des infections bactériennes. Or, un grand problème s'est posé avec l'apparition de bactéries résistantes à certains de ces antibiotiques. Ceci a un impact mondial. De plus,

l'antibiorésistance peut se transmettre entre les animaux et les hommes. Les peptides antimicrobiens (PAM) pourraient devenir une option intéressante pour contrer ce problème. (105, 106)

*a) Définition du peptide antimicrobien*

Les peptides antimicrobiens « sont classiquement des chaînes d'acides aminés relativement courtes (de 12 à 100 acides aminés), chargées positivement (cationiques), amphipathiques (qui possèdent des propriétés aussi bien hydrophiles que lipophiles), qui ont été isolés chez les micro-organismes unicellulaires, les insectes et autres invertébrés, les plantes, les amphibiens, les oiseaux, les poissons et les mammifères, y compris chez l'Homme ». (105) Au total, plus de 1 700 peptides antimicrobiens ont été identifiés. Les peptides antimicrobiens d'origine bactérienne sont appelés bactériocines et sont divisés en 2 sous-groupes : ceux qui contiennent de la lanthionine (un acide aminé qu'on ne retrouve pas habituellement) et ceux qui n'en contiennent pas. (105–107)

*b) Rôle du peptide antimicrobien*

Le rôle principal des PAM est l'élimination d'organismes potentiellement pathogènes pour l'hôte ainsi que la régulation des populations bactériennes entrant en compétition pour les mêmes ressources au sein d'un environnement. Ces PAM ne protègent pas à proprement parler contre l'infection bactérienne. (105–107)

*c) Mode d'action*

Les PAM possèdent deux modes d'action. Un premier qui agit directement sur le pathogène et l'autre sur le système immunitaire.

Les PAM sont capables d'interagir directement avec la membrane cytoplasmique bactérienne. Ils vont induire une modification de sa structure en déplaçant les phospholipides ou en altérant cette membrane. Dans certaines conditions, une entrée du PAM dans la bactérie est possible : par translocation, par passage dans des canaux transitoires, dissolution de la membrane, ... Les PAM seraient capables, dans le cas où il n'y a

pas de perméabilisation de la membrane cytoplasmique bactérienne, d'inhiber la synthèse d'ADN et de protéines, d'enzymes ou de la paroi.

Les PAM fonctionnent aussi comme des modulateurs du système immunitaire. Leur activité est inhibée, dans les conditions normales, en zone saine, par des protéases endogènes ou des molécules, comme les glycosaminoglycanes, voire par leur propre concentration. Leur expression est induite par des stimuli infectieux ou inflammatoires (cytokines, lipopolysaccharides, ...). Au moment d'une infection, la concentration des PAM, à la surface de la peau, augmente suite à une plus grande production par les kératinocytes et à la dégranulation des neutrophiles au site de l'infection. Ceci accroît les réponses de l'organisme, comme la phagocytose, le renforcement du recrutement des cellules immunitaires au niveau des sites infectieux, par exemple. Chez les mammifères, ces peptides vont induire une transition entre une réponse immunitaire non spécifique et une réponse immunitaire adaptative, grâce au chimiotactisme positif sur les monocytes et les lymphocytes T ainsi que grâce à leurs propriétés adjuvantes et polarisantes sur les cellules dendritiques. (105, 107–109)

Il faut noter que la sueur contient une quantité non négligeable de LL37 et de défensines et est, ainsi, un vecteur idéal pour la distribution des PAM sur la peau

#### *d) Les peptides antimicrobiens chez le chien, le chat et l'homme*

Les défensines et les cathélicidines sont les PAM prédominants chez les Mammifères. Leur activité est variable en fonction des conditions physiologiques de la niche écologique ainsi qu'en fonction de leur concentration locale.

##### (1) Les cathélicidines

Les cathélicidines forment un grand groupe de PAM, avec activités microbicides et immunomodulatrices diverses, et ont en commun un segment N-terminal qui, lorsqu'il est clivé, donne la forme active du peptide. Elles sont, pour la plupart, conservées sous forme immature, inactive, dans les granules des cellules immunitaires, comme les neutrophiles, principalement.

Chez l'homme, seule la cathélicidine LL-37 a été identifiée. On la retrouve majoritairement lors de forte inflammation, par exemple dans le psoriasis, ou d'infections aiguës. Elle a l'avantage de posséder un large spectre d'action, contre les bactéries pathogènes. De plus, elle a des propriétés immunomodulatrices et chimiotactiques sur les neutrophiles, les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques.(110)

Elles ont été isolées à partir d'autres espèces, comme le chat, le chien, le cheval, le mouton, les lapins et les souris, par exemple, ce qui montre l'importance de ces peptides en tant qu'acteurs de première ligne du système immunitaire inné de l'hôte. Chez la souris, une étude a montré que si le gène de la cathélicidine n'était pas exprimé, elle était incapable de lutter contre des streptocoques du groupe A (GAS) contrairement à la souris exprimant la cathélicidine. Cela a permis de prouver que les peptides antimicrobiens étaient nécessaires à la lutte contre l'infection bactérienne. (111)

## (2) Les défensines

Les défensines représentent le deuxième groupe le plus important de PAM chez les Mammifères. Ce sont des peptides, cycliques, subdivisés en trois sous-groupes, selon la position du pont disulfure :  $\alpha$ -défensines,  $\beta$ - défensines,  $\Theta$ -défensines (beaucoup plus rares et ont été identifiées seulement chez les singes de la Préhistoire). (105, 107, 108) Les  $\alpha$ -défensines sont, majoritairement, produites et sécrétées par les macrophages, les granulocytes et les lymphocytes T alors que les  $\beta$ - défensines sont plutôt exprimées par les kératinocytes. (110) Des études in vitro ont montré que ces PAM possédaient un faible pouvoir bactéricide, fongicide et virucide. De plus, les propriétés antimicrobiennes sont inhibées par les concentrations salines physiologiques. La forte concentration des défensines va compenser l'inhibition par les sels, leur permettant d'exprimer leur activité microbicide. (112)

Il existe, chez l'homme, 4  $\beta$ -défensines et 1 cathélicidine, isolées à partir de la peau, qui ont une activité contre les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). Chez le chien, il existe 6  $\beta$ - défensines et 1 cathélicidine qui ont une activité contre les SARM, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, par exemple. (113, 114)



3. Les peptides antimicrobiens sécrétés par le microbiote  
a) *Les modulines phénol-solubles (PSM)*

Certains peptides produits par *Staphylococcus epidermidis*, comme les PSM, possèdent des propriétés antimicrobiennes. Au sein de ces PSM on retrouve la  $\gamma$ -toxine (PSM $\gamma$ ) et la  $\delta$ -toxine (PSM $\delta$ ). L'interaction avec la membrane lipidique des bactéries est semblable à celle des peptides antimicrobiens sécrétés par les mammifères comme la LL-37, elle induit la fuite des vésicules lipidiques. Ces PSM agissent sur les agents pathogènes comme *Staphylococcus aureus*, *Cutibacterium acnes* et *Streptococcus pyogenes*.(106, 115, 116)

L'action des PSM implique, probablement, une coopération avec les PAM libérés par l'hôte permettant un renfort immédiat du système immunitaire.

Dans l'étude de Cogen et al., de 2010, on observe une réduction du nombre de streptocoques appartenant au groupe A (GAS) mais il n'y a aucun effet sur la survie des *Staphylococcus epidermidis* de la peau des souris. Cette étude suggère que la production de PSM $\gamma$  et PSM $\delta$  par *Staphylococcus epidermidis* peut bénéficier au système immunitaire en inhibant sélectivement la survie des GAS. (106, 116)

La présence de ces PSM peut être à double tranchant : sur une peau saine, ils jouent leur rôle antimicrobien mais, sur une peau lésée, ils peuvent devenir pathogènes. En effet, certaines PSM de *Staphylococcus aureus*, comme la delta-lysine, peuvent lyser les membranes lipidiques et former des hélices alpha au sein des micelles lipidiques permettant à *Staphylococcus aureus* de s'implanter plus facilement au sein de la niche écologique.(106)

b) *Les bactériocines*

Les bactériocines sont des peptides produits par les bactéries, qu'elles soient pathogènes ou non, possédant plusieurs rôles : aider le producteur à s'établir au sein d'une niche ou éliminer les bactéries concurrentes en passant par des cascades de signalisation et d'interactions avec, à la fois, les autres bactéries et le système immunitaire de l'hôte. (117)

Dans une étude de O'Sullivan et al., en 2018, il a été montré que certains staphylocoques à coagulase négative avaient la capacité de lutter contre des staphylocoques

pathogènes comme *Staphylococcus aureus*. Vingt-et-une bactériocines ont été isolées, de sept sites du corps humain, chacune avec le pouvoir d'inhiber, de manière directe, des bactéries Gram positif comme *Staphylococcus epidermidis* et les *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ou d'autres telles que *Cutibacterium acnes*. Les productrices principales de bactériocines sont les sous-espèces de *Staphylococcus*.(117) Des espèces comme *Staphylococcus epidermidis* ou *Staphylococcus hominis* produisent des bactériocines de classe I qu'on appelle les lantibiotiques.

L'étude de Nakatsuji et al., de 2017, a montré que les lantibiotiques, sécrétés par *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus hominis* en association avec le peptide LL-37, permettaient de protéger directement contre la colonisation par *Staphylococcus aureus* la peau de modèles, humains et murins, atteints de dermatite atopique. Ainsi, maintenir l'intégrité du microbiote cutané, lors de maladies cutanées, est très important pour la régulation des micro-organismes. (118) Le mode d'action repose sur l'action du peptide sur le système AGR des bactéries cibles, comme les staphylocoques du groupe A, dont *Staphylococcus pyogenes*, qui permet de diminuer les facteurs de virulence produits par ces bactéries pathogènes. (102) En effet, le signal du système extracellulaire de détection du quorum (c'est-à-dire la capacité d'un micro-organisme à réguler les gènes d'expression en réponse à la fluctuation de la population présente dans la niche écologique (119)) est une phéromone peptidique dont la séquence varie entre les souches de staphylocoques. Une étude, à l'aide d'une phéromone synthétique de *Staphylococcus epidermidis*, qui inhibe le système AGR de *Staphylococcus aureus*, a montré la suppression de l'expression des facteurs de virulence de *Staphylococcus aureus*. (120)

Certains lantibiotiques, comme les gallidermines, produites par *Staphylococcus gallinarum*, inhibent la synthèse de la muréine et des acides téchoïques, empêchant la formation des biofilms en agissant très certainement sur des adhésines intercellulaires et une autolysine majeure. De plus, certains staphylocoques agissent, les uns sur les autres, selon une action dose-dépendante.(121)

*Cutibacterium acnes* est capable d'inhiber des pathogènes, comme *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, grâce à des bactériocines, comme les thiopeptides ou d'autres molécules à chaînes courtes d'acides gras, qui empêchent la prolifération de *Staphylococcus aureus*.(93)

#### 4. Cas des résistances

Certaines bactéries comme *Morganella spp.* ou *Serratia spp.* possèdent une résistance innée aux PAM car elles ont une membrane cytoplasmique comportant peu de lipides chargés. Ainsi, les interactions du PAM avec la membrane sont beaucoup moins fréquentes, voire absentes. La probabilité d'apparition de résistances acquises est très faible car tout le mécanisme tourne autour de la membrane bactérienne, pour devenir résistantes aux PAM, les bactéries devraient revoir toute la structure de la membrane. De plus, les PAM ont une structure tellement variable qu'il faudrait un très grand nombre de sites de reconnaissance. (105)

*Staphylococcus aureus* exprime des facteurs de virulence lui permettant d'échapper au système immunitaire. Il est, en particulier, résistant aux peptides antimicrobiens chargés positivement produits par les cellules épithéliales et les phagocytes. Certaines souches produisent des bactériocines comme la staphylococcine 462 qui inhibe d'autres souches de *Staphylococcus aureus* dans 34 % des cas (122)

Les peptides antimicrobiens pourraient devenir un outil thérapeutique très intéressant à la suite d'apparition de résistances aux antibiotiques. Un problème persiste quant à leur utilisation car ils peuvent devenir toxiques aux concentrations nécessaires pour être efficaces. Ainsi, pour le moment, ils sont utilisés uniquement en application topique, en adjuvant à d'autres traitements.

#### 5. Relation symbiotique

Durant des années, on a pensé que les bactéries appelées commensales exploitaient les ressources, disponibles à la surface de la peau de l'hôte, seulement pour leur bénéfice. Or, des études plus récentes ont permis montré que ces bactéries avaient la capacité de protéger l'hôte contre les pathogènes via l'utilisation des ressources ou la sécrétion de molécules antimicrobiennes, comme les bactériocines, réduisant considérablement la possibilité de prolifération des pathogènes.

La peau doit trouver un équilibre, délicat, entre la lutte contre les pathogènes et le maintien de l'intégrité de la barrière cutanée.

Il existe trois systèmes de symbiose entre la flore cutanée et l'hôte :

- Le parasitisme : la relation ne bénéficie qu'à un seul des deux partis, le parasite, l'hôte est lésé
- Le commensalisme : un seul des organismes en bénéficie mais l'autre n'est pas lésé
- Le mutualisme : relation entre les deux organismes qui se procurent un bénéfice mutuel.

Les micro-organismes qu'on trouve sur la peau sont majoritairement considérés comme des commensaux car rarement associés à des maladies cutanées. La peau correspond à une niche écologique, protégée, pour le microorganisme hébergé.

Une souche bactérienne peut passer d'une relation commensale au parasitisme en fonction de mutations génétiques ou de sa proportion au sein de la niche écologique, comme certains staphylocoques qui sont impliqués dans des maladies cutanées. Il est important de se rappeler que ce passage d'une relation symbiotique au parasitisme est, le plus souvent, dû à la difficulté de la peau à se défendre contre les agressions extérieures. (102)

## B. Un rôle dans le système immunitaire ?

### 1. Généralités

Plusieurs millions de bactéries commensales sont présentes sur la peau. Il est assez rare, finalement, de subir des inflammations cutanées car la peau a la capacité de différencier les commensaux, des pathogènes.

Le système immunitaire cutané fonctionne par le biais d'une grande variété de systèmes de défense complémentaires. La peau, elle-même, représente une barrière, physique et chimique, avec un pH et la synthèse de PAM, particulièrement hostiles pour la flore pathogène, ou des protéases, lysozymes, cytokines et chimiokines qui activent la réponse immunitaire, innée ou acquise. (102)

Une hypothèse pour expliquer la tolérance du système immunitaire cutané envers les bactéries commensales est que les récepteurs toll-like (TLR) sont désensibilisés suite à

l'exposition prolongée aux bactéries commensales. Des espèces comme *Staphylococcus epidermidis* ou *Cutibacterium acnes* ont la capacité de moduler la réponse immunitaire innée de l'hôte, soit en stimulant la production de cytokines et de PAM soit en favorisant la destruction des bactéries pathogènes. (15, 123) Habituellement, les kératinocytes sont responsables de la sécrétion de PAM comme les  $\beta$ -défensines ou les cathélicidines.

Chez la souris adulte, il a été montré que la colonisation microbienne contrôlait le milieu inflammatoire local et induit le développement des lymphocytes T régulateurs. Les bactéries commensales de la peau agissent sur les lymphocytes T par le biais de récepteurs à l'interleukine 1. Chez des souris exemptes de germes, infectées par *Leishmania spp.*, une croissance incontrôlée du parasite a été observée avec une réponse immunitaire très diminuée. La colonisation des souris par *Staphylococcus epidermidis* a permis une bien meilleure réponse immunitaire face au parasite montrant que *Staphylococcus epidermidis* favorise une réponse immunitaire protectrice.(124, 125)

## 2. Détection du quorum

Un moyen de défense contre les pathogènes, appelé détection du quorum, est l'interférence directe dans les communications intercellulaires de *Staphylococcus aureus*.

Tous les staphylocoques communiquent par le biais de la détection du quorum, c'est-à-dire le système de régulation des gènes accessoires, principalement. Le facteur de virulence staphylococcique est contrôlé, majoritairement, par le locus *agr*, du gène accessoire régulateur global, dont l'expression est induite par un peptide auto-induit (PAI). Ce locus a grandement varié engendrant plusieurs isoformes du peptide codé. Ce peptide peut inhiber l'expression du gène de virulence et empêcher la formation d'un abcès en agissant directement sur le locus *agr*. (126)

*Staphylococcus caprae* est capable d'inhiber les gènes accessoires des SARM. Une étude, utilisant un modèle d'infection cutanée intradermique, a montré que le PAI induisait une réduction, à la fois, des lésions nécrotiques et de la charge bactérienne, par rapport aux témoins. (127)

Des mécanismes semblables ont été identifiés chez les individus atteints de dermatite atopique. *Staphylococcus aureus* sécrète une moduline phénol-soluble (PSM) qui peut léser la barrière cutanée chez les patients atopiques favorisant l'inflammation. Certains staphylocoques à coagulase négative interfèrent avec le quorum de *Staphylococcus aureus* et inhibent, voire suppriment, l'expression du PSM sans inhiber la croissance de *Staphylococcus aureus*. Or, lorsque la présence de *Staphylococcus aureus* est trop importante par rapport à celle des Staphylocoques à coagulase négative, l'action inhibitrice des PAI sur le système *agr* de *Staphylococcus aureus* est annulée. (128) Les Corynébacteries commensales induisent, grâce à ce mécanisme, une réduction de l'activité hémolytique de *Staphylococcus aureus*, caractéristique d'une atténuation de sa virulence ainsi qu'une augmentation de son adhésion épithéliale, caractéristique de son passage à un état commensal.(129)

### 3. Implication de *Staphylococcus epidermidis* dans le système immunitaire

Des extraits de *Staphylococcus epidermidis* ont été comparés à ceux de *Staphylococcus aureus*, *Lactobacillus lactis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* montrant que les extraits de celles-ci n'induisaient pas la sécrétion des  $\beta$ -défensines 2 et 3, par les kératinocytes indifférenciés, au même niveau que ceux de *Staphylococcus epidermidis*. De plus, les kératinocytes indifférenciés, activés par *Staphylococcus epidermidis*, possèdent une activité antimicrobienne sélective sur *Staphylococcus aureus* et certains streptocoques du groupe A mais pas contre *Staphylococcus epidermidis*, lui permettant de survivre en tant que symbiote au sein du microbiote cutané.(123)

Dans un modèle murin, il a été montré que la reconnaissance des pathogènes par les kératinocytes passe par la voie TLR2, activant la production des  $\beta$ -défensines, grâce à la sécrétion, par *Staphylococcus epidermidis*, de molécules de petit poids moléculaire (<10 kDa). Celles-ci seraient capables de pénétrer la couche cornée et d'atteindre les kératinocytes vivants. Ce mécanisme étant grandement facilité par les lésions de la peau. (123)

*Staphylococcus epidermidis* possède un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire innée, notamment dans le processus de cicatrisation. En effet, comme d'autres bactéries GRAM positives, *Staphylococcus epidermidis* contient de l'acide lipoteichoïque (LTA) dans sa membrane cellulaire ou sa paroi. Ces LTA sont capables de supprimer l'inflammation induite par des lésions tissulaires par un mécanisme dépendant du Toll-like receptor 2 (TLR2). Dans un modèle de peau acnéique, l'application cutanée de LTA staphylococcique annule les effets inflammatoires induits par *Cutibacterium acnes* grâce à l'induction d'un micro ARN (miRNA-143) qui va déstabiliser l'ARNm du TLR2 et diminuer la production de protéines inflammatoires. (123)

Les mécanismes, utilisés par *Staphylococcus epidermidis* afin d'assurer sa survie au sein de la niche écologique, peuvent être accompagnés de mécanismes de virulence favorisant son adhésion et sa dissémination, dans un contexte particulier. Par exemple, la protéase Esp peut empêcher la formation d'un biofilm par *Staphylococcus aureus*. La présence de *Staphylococcus epidermidis* sécrétant de l'Esp a été corrélée avec l'absence de *Staphylococcus aureus*, dans la cavité nasale. L'Esp est capable de dégrader 75 protéines dont 11 sont impliquées dans la formation des biofilms (protéines d'adhésion extracellulaires, par exemple). Elle permet, à la fois, d'inhiber la formation de biofilms pathologiques et de détruire les biofilms préexistants. De plus, cette protéine intervient dans la dégradation du composant C5 du complément et du fibrinogène qui sont des molécules essentielles pour la réponse immunitaire innée.(130, 131)

#### 4. Implication de *Cutibacterium acnes* dans le système immunitaire

Seules certaines souches de *Cutibacterium acnes* sont capables d'induire l'expression de l'ARNm de la  $\beta$ -défensine humaine mais, toutes sont capables d'induire l'expression de l'ARNm de l'interleukine 8. La sécrétion des facteurs solubles par les kératinocytes, induite par *Cutibacterium acnes*, est dépendante, à la fois, de TLR 2 et de TLR 4. Certains composants de la membrane de *Cutibacterium acnes* augmentent la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes en se liant aux TLR. Seuls les kératinocytes différenciés répondent à la stimulation de *Cutibacterium acnes*. (132)

Il a été montré que la  $\beta$ -défensine 2 n'avait aucun effet, bactériostatique ou bactéricide, sur les souches de *Cutibacterium acnes*. La  $\beta$ -défensine 2 agissant telle une molécule chimiotactique pour les cellules dendritiques immatures, les lymphocytes T mémoires et les neutrophiles, dans l'acné, une fois induite par *Cutibacterium acnes*, elle permet la régulation de l'immunité adaptative, en recrutant les lymphocytes T et les neutrophiles, sur le lieu de l'infection. Une étude a montré que *Cutibacterium acnes* avait la capacité in vitro de stimuler les neutrophiles par chimiotaxie. (132, 133)

Enfin, *Cutibacterium acnes* est capable à la fois de moduler l'expression des peptides antimicrobiens et des chimiokines sécrétés par l'hôte et de recruter les cellules inflammatoires sur les sites d'infections.

### C. Impact d'un déséquilibre au sein du microbiote cutané bactérien

Au vu du rôle important du microbiote cutané dans la régulation de la réponse immunitaire, il semble évident que des modifications dans la composition de ce microbiote peuvent favoriser le développement de maladies inflammatoires ou infectieuses. Ces modifications sont communément appelées dysbiose. (48)

La terminologie de dysbiose est assez inexacte. En effet, cela suggère, d'une part, qu'il existe un microbiote de base, équilibré, et, d'autre part, que le microbiote cutané équilibré assure une bonne santé cutanée alors que son déséquilibre serait responsable d'une maladie. Ceci est difficile à démontrer car l'isolement des espèces bactériennes n'est pas toujours réalisable et la balance bénéfique/risque n'est pas toujours évidente. (103)

#### 1. Conséquence d'une dysbiose

*Staphylococcus aureus* peut co-exister au sein du microbiote cutané. On le retrouve chez, environ, 30% des humains asymptomatiquement. Mais leur présence peut constituer un facteur de risque pour des infections. (103) Chez plus de 90% des individus atteints de dermatite atopique, la peau est colonisée par *Staphylococcus aureus*, à la fois, sur les zones lésionnelles et les zones considérées saines. Or dans 50% des cas, ces staphylocoques sont



producteurs de toxines responsables d'une inflammation cutanée et, par la voie de conséquence d'une altération de la barrière épidermique par le biais de l'activation du système immunitaire inné. (15)

Dans certains cas de dysbiose, on peut perdre l'effet bénéfique de certains micro-organismes du microbiote cutané. Certaines études ont montré que *Cutibacterium acnes* renforce l'activité hémolytique et cytologique de *Staphylococcus aureus* menant à une aggravation des lésions. Une co-infection, par un organisme pathogène et un organisme commensal qui coopèrent renforce leur virulence mutuelle. (103)

## 2. Formation de biofilms pathologiques : exemple des plaies chroniques

Les bactéries existent, sur la peau, soit sous forme libre, soit sous forme sessile. Un biofilm est un regroupement de bactéries, en communauté polymicrobienne, qui s'attachent, irréversiblement, à une surface, à l'aide d'une matrice d'exopolysaccharides (EPS), produite par elles-mêmes. Le comportement normal de ces bactéries se trouve altéré, tout comme l'expression de leurs gènes. Elles vont interagir de façon synergique, la plupart du temps. Le phénomène est fréquent dans les plaies chroniques, une étude ayant montré que 60 % des plaies chroniques possédaient un biofilm contre 6% des plaies aiguës. (134, 135)

L'organisation en biofilm permet à ces bactéries d'acquérir une résistance aux antibiotiques, grâce à l'échange horizontal de gènes de résistance ou grâce à la matrice d'EPS qui crée une barrière physique contrant la pénétration. Le caractère polymicrobien d'un biofilm fait que le spectre d'action de l'antibiotique ne concernera pas toutes les bactéries. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de ces bactéries est multipliée par  $10^2$  à  $10^3$  par rapport à celle de bactéries extérieures au biofilm. (121)

Au-delà de la résistance antibiotique, les bactéries sessiles au sein d'un biofilm vont surexprimer leurs gènes de virulence. (121) La matrice d'EPS induit une diminution de la pénétration des cellules responsables de la phagocytose, voire un défaut d'opsonisation, qui vont empêcher la phagocytose. (136)

Les PSM secrétées par *Staphylococcus epidermidis* ont, en plus de leur rôle antimicrobien, un rôle dans la dissémination du biofilm, par exemple sur des dispositifs médicaux. De plus, cette bactérie produit des protéases favorisant son adhérence sur les matières plastiques, dégradant les PAM de l'hôte et lui permettant d'échapper à l'élimination par les cellules immunitaires.(103, 137)

### 3. Développement de probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes qui possèdent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte qui les ingère ou les applique sur sa peau, si la quantité est suffisante. Ils ont, souvent, été utilisés afin de rétablir la flore intestinale après des dysbioses consécutives à des maladies. C'est un concept qui pourrait être intéressant en dermatologie, afin de passer outre les résistances aux antibiotiques des bactéries cutanées, telles que *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM). (33)

L'étude de Shu et al., de 2013, chez la souris, montre que la fermentation du glycérol par *Cutibacterium acnes*, peut fonctionner comme un probiotique (à la fois in vitro et in vivo) et d'inhiber la croissance d'une souche de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. Il est intéressant de se demander si l'application d'un probiotique cutané fait à base de glycérol et de *Cutibacterium acnes* permettrait à cette bactérie au sein d'une plaie et ainsi pouvoir exercer son rôle anti-staphylococcique. (138)

## CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de faire l'état des connaissances sur les microbiotes cutanés du chien et du chat, en les comparant à celui de l'homme, en s'intéressant, particulièrement, aux familles et espèces bactériennes qui les composent et aux facteurs responsables de leurs variations. On trouve, en général, les mêmes familles de bactéries sur la peau de ces trois espèces mais en proportions différentes. Chez le chien, on trouve, dans un ordre d'importance décroissante, les **Proteobacteria**, les **Firmicutes**, les **Actinobacteria**, les **Bacteroidetes** et, enfin, les **Cyanobacteria** et les **Fusobacteria**. Chez le chat, on trouve les **Proteobacteria**, les **Firmicutes**, les **Bacteroidetes**, les **Actinobacteria** et, enfin, les **Fusobacteria**. L'homme présente, en majorité, des bactéries de la famille des **Actinobacteria**, des **Firmicutes**, des **Proteobacteria** et, enfin, des **Bacteroidetes**. Les facteurs de variation de ces microbiotes sont multiples et sont liés à l'individu (âge, race, par exemple) ou à l'environnement (lieu de vie, climat et situation géographique) ou au mode de vie (hygiène).

Une relation symbiotique s'établit entre les bactéries commensales et l'hôte. En effet, la présence de ces bactéries est tolérée par le système immunitaire et, en échange, elles apportent un soutien au système immunitaire de l'hôte dans le but de combattre les infections cutanées induites par les pathogènes extérieurs. Un déséquilibre de ce microbiote précède ou accompagne des dermatoses, plus ou moins, importantes comme la dermatite atopique ou le psoriasis. Une meilleure caractérisation du microbiote cutané paraît, donc, essentielle pour une meilleure compréhension de la pathologie de ces affections et l'adaptation des traitements afin de limiter leurs effets sur la flore commensale.



## BIBLIOGRAPHIE

1. GUPTA, V.K., PAUL, S. et DUTTA, C. Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology*. [en ligne]. 2017. Vol. 8. [Consulté le 8 mars 2022]. DOI 10.3389/fmicb.2017.01162 Disponible à l'adresse: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.01162>
2. WEESE, J. Scott. The canine and feline skin microbiome in health and disease. *Veterinary Dermatology*. [en ligne]. février 2013. Vol. 24, n° 1, pp. 137- 145.e31. [Consulté le 3 janvier 2022]. DOI 10.1111/j.1365-3164.2012.01076.x. Disponible à l'adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2012.01076.x>
3. RODRIGUES HOFFMANN, Aline, PATTERSON, A.P, DIESEL, A, LAWHON, S.D, LY, H.J, STEPHENSON, C, MANSELL, J, STEINER, J.M, DOWD, S.E, OLIVRY, T et SUCHODOLSKI, J.S. The Skin Microbiome in Healthy and Allergic Dogs. BALCAZAR, J.L (éd.), *PLoS ONE*. [en ligne]. 8 janvier 2014. Vol. 9, n° 1, pp. e83197. [Consulté le 21 mars 2021]. DOI 10.1371/journal.pone.0083197. Disponible à l'adresse : <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0083197>
4. WILEY, J.M, SHERWOOD, L.M et WOOLVERTON, C.J. Chapitre 36 - La microbiologie et l'immunologie cliniques. In : *Microbiologie de Prescott- 5ème édition*. Louvain-la-Neuve : Deboeck supérieur, 2018. pp. 786-797.
5. AHERN, Holly. *Microbiology: A Laboratory Experience*. [en ligne]. Open SUNY Textbooks, [sans date]. [Consulté le 19 janvier 2022]. ISBN 978-1-942341-54-3. Disponible à l'adresse : <https://milnepublishing.geneseo.edu/suny-microbiology-lab/>
6. LAGIER, JC., EDOUARD, S., PAGNIER, I., MEDIANNIKOV, O., DRANCOURT, M. et RAOULT, D. Current and Past Strategies for Bacterial Culture in Clinical Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*. [en ligne]. janvier 2015. Vol. 28, n° 1, pp. 208-236. [Consulté le 14 janvier 2022]. DOI 10.1128/CMR.00110-14. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284306/>
7. FOURNIER P-E, DRANCOURT M. et RAOULT D.. Bacterial genome sequencing and its use in infectious diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. [en ligne]. 2007. Vol. 7, n° 11, pp. 711-723. [Consulté le 14 janvier 2022]. DOI 10.1016/S1473-3099(07)70260-8. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309907702608>
8. HETEROTROPHE - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert. [en ligne]. [Consulté le 19 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/heterotrophe>
9. JORGENSEN J.H., PFALLER M.A. et CAROLL K. C. and al. Manual of Clinical Microbiology - 11th edition - Chapter 19 Reagent, stains and media: Bacteriology. In : ASM Press, 2015. pp. 316-350.
11. WILEY, J.M, SHERWOOD, L.M et WOOLVERTON, C.J. Chapitre 7 - La croissance des micro-organismes. In : *Microbiologie de Prescott- 5ème édition*. Louvain-la-Neuve : Deboeck supérieur, 2018. pp. 132-171.

12. PEPTONE - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert. [en ligne]. [Consulté le 19 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/peptone>
13. Définition de Mésophile. *Actu-Environnement*. [en ligne]. [Consulté le 19 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: [https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire\\_environnement/definition/mesophile.php4](https://www.actu-environnement.com/ae/dictionnaire_environnement/definition/mesophile.php4)
14. GEISS, H.K, PIOTROWSKI, H. D. et HINGST, V. Evaluation of API 20 NE in routine diagnostics of nonfermenting gram-negative rod-shaped bacteria. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*. [en ligne]. 1 février 1985. Vol. 259, n° 1, pp. 35-42. [Consulté le 17 janvier 2022]. DOI 10.1016/S0176-6724(85)80005-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0176672485800055>
15. NOLI, C. The microbiome of dogs and cats – what do we know in 2017? *Revue Vétérinaire Clinique*. [en ligne]. juillet 2017. Vol. 52, n° 3-4, pp. 93-98. [Consulté le 1 février 2021]. DOI 10.1016/j.anicom.2017.10.002. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221456721730039X>
16. JO, JH, KENNEDY, E.A et KONG, H.H. Research Techniques Made Simple: Bacterial 16S Ribosomal RNA Gene Sequencing in Cutaneous Research. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1 mars 2016. Vol. 136, n° 3, pp. e23-e27. [Consulté le 4 janvier 2022]. DOI 10.1016/j.jid.2016.01.005. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X16003481>
17. CHEN, Yiyin Erin et TSAO, Hensin. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juillet 2013. Vol. 69, n° 1, pp. 143-155. DOI 10.1016/j.jaad.2013.01.016. Disponible à l'adresse : [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(13\)00076-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(13)00076-5/fulltext)
18. HANDELSMAN, Jo. Metagenomics: Application of Genomics to Uncultured Microorganisms. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. [en ligne]. décembre 2004. Vol. 68, n° 4, pp. 669-685. [Consulté le 18 janvier 2022]. DOI 10.1128/MMBR.68.4.669-685.2004. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539003/>
19. CLARRIDGELL, Jill E. Impact of 16S rRNA Gene Sequence Analysis for Identification of Bacteria on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. [en ligne]. octobre 2004. [Consulté le 19 janvier 2022]. DOI 10.1128/CMR.17.4.840-862.2004. Disponible à l'adresse : <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/CMR.17.4.840-862.2004>
20. JANDA, J. M. et ABBOTT, S.L. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. *Journal of Clinical Microbiology*. [en ligne]. 2007. Vol. 45, n° 9, pp. 2761-2764. [Consulté le 13 janvier 2022]. DOI 10.1128/JCM.01228-07. DOI: 10.1128/JCM.01228-07 Disponible à l'adresse : <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/JCM.01228-07>
21. WILEY, J.M, SHERWOOD, L.M et WOOLVERTON, C.J. Chapitre 18 - La génomique microbienne. In : *Microbiologie de Prescott- 5ème édition*. Louvain-la-Neuve : Deboeck supérieur, 2018. pp. 419-424.

22. EMILE, C. *Focus n°18 - PCR et séquençage du gène ARN 16 S: application en bactériologie*. [en ligne]. BIOMNIS. Disponible à l'adresse: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf>
23. CASE, R.J, BOUCHER, Y, DAHLLÖF, I, HOLMSTRÖM, C, DOOLITTLE, W.F et KJELLEBERG, S. Use of 16S rRNA and rpoB Genes as Molecular Markers for Microbial Ecology Studies. *Applied and Environmental Microbiology*. [en ligne]. janvier 2007. [Consulté le 20 janvier 2022]. DOI 10.1128/AEM.01177-06. Disponible à l'adresse : <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/AEM.01177-06>
24. SIQUIERA, J.F, FOUAD, A.F et ROCAS, I.N. Pyrosequencing as a tool for better understanding of human microbiomes. *Journal of Oral Microbiology*. 2012. Vol. 4. [Consulté le 05 mai 2022] DOI 10.3402/jom.v4i0.10743. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266102/>
25. RDP Release 11 -- Sequence Analysis Tools. [en ligne]. [Consulté le 18 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: <https://rdp.cme.msu.edu/>
26. MIGNARD, S. et FLANDROIS, J.P. 16S rRNA sequencing in routine bacterial identification: A 30-month experiment. *Journal of Microbiological Methods*. [en ligne]. 2006. Vol. 67, n° 3, pp. 574-581. [Consulté le 13 janvier 2022]. DOI 10.1016/j.mimet.2006.05.009. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167701206001655>
27. DR. DESCOURS, G. Diagnostic des infections bactériennes : quelle place pour la biologie moléculaire ? In : [en ligne]. Université Caude Bernard Lyon 1, pp. 67. [Consulté le 26 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: [http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-DESCOURS\\_Diagnostic\\_bio\\_mol.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-DESCOURS_Diagnostic_bio_mol.pdf)
28. TANG, S, PREM, A, TJOKROSURJO, J, SARY, M, VAN BEL, M.A, RODRIGUES HOFFMANN, A, KAVANAGH, M, WU, G, VAN EDEN, M.E et KRUMBECK, J.A. The canine skin and ear microbiome: A comprehensive survey of pathogens implicated in canine skin and ear infections using a novel next-generation-sequencing-based assay. *Veterinary Microbiology*. [en ligne]. août 2020. Vol. 247, pp. 108764. [Consulté le 1 février 2021]. DOI 10.1016/j.vetmic.2020.108764. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378113519314932>
29. GRICE, E.A et SEGRE, J.A. The skin microbiome. *Nature Reviews. Microbiology*. avril 2011. Vol. 9, n° 4, pp. 244-253. DOI 10.1038/nrmicro2537. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/nrmicro2537>
30. HARVEY, R.G et LLOYD, D.H. The distribution of bacteria (other than staphylococci and Propionibacterium acnes) on the hair, at the skin surface and within the hair follicles of dogs. [en ligne]. 1995. Vol. 6, n° 2, pp. 79-84. [Consulté le 2 février 2022]. Disponible à l'adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.1995.tb00047.x>
31. IHRKE, P. J., SCHWARTZMAN, R. M., MCGINLEY, K., HORWITZ, L. N. et MARPLES, R. R. Microbiology of normal and seborrheic canine skin. *American Journal of*

*Veterinary Research*. septembre 1978. Vol. 39, n° 9, pp. 1487-1489..Disponible à l'adresse: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/151523/>

32. CUSCO, A, SANCHEZ, A, ALTET, L, FERRER, L et FRANCINO, O. Individual Signatures Define Canine Skin Microbiota Composition and Variability. *Frontiers in Veterinary Science*. [en ligne]. 2017. Vol. 4. [Consulté le 25 mai 2021]. DOI 10.3389/fvets.2017.00006. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0355-6>

33. ROSS, A.A, RODRIGUES HOFFMANN, A et NEUFELD, J.D. The skin microbiome of vertebrates. *Microbiome*. [en ligne]. décembre 2019. Vol. 7, n° 1, pp. 79. [Consulté le 3 janvier 2022]. DOI 10.1186/s40168-019-0694-6. Disponible à l'adresse : <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-019-0694-6>

34. GARCÍA-FONTICOBÁ R., FERRER L, FRANCINO O et CUSCÓ A.. The microbiota of the surface, dermis and subcutaneous tissue of dog skin. *Animal Microbiome*. 22 septembre 2020. Vol. 2, n° 1, pp. 34. DOI 10.1186/s42523-020-00050-8. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7807805/>

35. PEREIRA, AM et CLEMENTE, A. Dogs' Microbiome From Tip to Toe. *Topics in companion animals medicine*. [en ligne]. 2021. Vol. 45. [Consulté le 15 février 2022]. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tcam.2021.100584>. Disponible à l'adresse : [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973621000775?casa\\_token=kpvds4vey90AAAAA:nSSXvt9G6AepU5d0SeFw0tCM8tPbcE\\_UJVrSszYf\\_AgFaibKbw2WzzXa3EQWVWuGpE2AFwgD9NA](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973621000775?casa_token=kpvds4vey90AAAAA:nSSXvt9G6AepU5d0SeFw0tCM8tPbcE_UJVrSszYf_AgFaibKbw2WzzXa3EQWVWuGpE2AFwgD9NA)

36. CUSCO, A, BELANGER, J.M, GERSHONY, Liza, ISLAS-TREJO, A, LEVY, K, MEDRANO, J.F, SANCHEZ, A, OBERBAUER, A.M et FRANCINO, O. Individual signatures and environmental factors shape skin microbiota in healthy dogs. *Microbiome*. [en ligne]. 13 octobre 2017. Vol. 5, n° 1, pp. 139. [Consulté le 12 novembre 2021]. DOI 10.1186/s40168-017-0355-6. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0355-6>

37. RODRIGUES-CAMPO, S., ROSTAHER, A., ZWICKL, L., FISCHER, N., BRODARD, I., VIDAL, S., BRANDT, B. W., FAVROT, C. et PERRETEN, V. Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Scientific Reports*. [en ligne]. 23 janvier 2020. Vol. 10, n° 1, pp. 1044. [Consulté le 13 janvier 2022]. DOI 10.1038/s41598-020-57798-x. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41598-020-57798-x>

38. TORRES, S, CLAYTON, J.B, DANZEISEN, J.L, WARD, T, HUANG, H, KNIGHTS, D et JOHNSON, T. Diverse bacterial communities exist on canine skin and are impacted by cohabitation and time. *PEERJ*. [en ligne]. 2017. [Consulté le 31 janvier 2022]. DOI 10.7717/peerj.3075. Disponible à l'adresse : <https://peerj.com/articles/3075/>

39. Colonization of the canine skin with bacteria - SAIJONMAA-KOULUMIES - 1996 - *Veterinary Dermatology* - Wiley Online Library. [en ligne]. [Consulté le 2 février 2022]. Disponible à l'adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-3164.1996.tb00240.x>



40. MILLER, WH, GRIFFIN, CE et CAMPBELL, K. Chapter 4 - Bacterial skin diseases, Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 7th edition. In : . 7th. St Louis Missouri : Elsevier, [sans date]. pp. 184-222.
41. KLOOS, W E, ZIMMERMAN, R J et SMITH, R F. Preliminary studies on the characterization and distribution of Staphylococcus and Micrococcus species on animal skin. *Applied and Environmental Microbiology*. [en ligne]. janvier 1976. Vol. 31, n° 1, pp. 53-59. [Consulté le 8 février 2022]. Disponible à l'adresse: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC169718/>
42. GOETZ, A. LE MICROBIOTE CUTANÉ. *DESS de Cosmétologie - UQAC*. 18 novembre 2016. pp. 34. Disponible à l'adresse : <https://www.scc-quebec.org/wp-content/uploads/2017/08/Microbiote-cutane%CC%81-Anne-Goetz-2016.pdf>
43. HARVEY, R. G., NOBLE, W. C. et LLOYD, D. H. Distribution of propionibacteria on dogs: A preliminary report of the findings on 11 dogs. *Journal of Small Animal Practice*. [en ligne]. 1 février 1993. Vol. 34, n° 2, pp. 80-84. [Consulté le 9 février 2022]. DOI 10.1111/j.1748-5827.1993.tb02614.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.1993.tb02614.x>
44. LLOYD, D.H. The canine skin microbiota: habitats, acquisition, interactions and exchange. *Eur J Compan Anim Pract*. [en ligne]. 1 janvier 2008. Vol. 18, pp. 61-68. [Consulté le 27 janvier 2022]. Disponible à l'adresse: [https://www.researchgate.net/publication/242736004\\_The\\_canine\\_skin\\_microbiota\\_habitats\\_acquisition\\_interactions\\_and\\_exchange](https://www.researchgate.net/publication/242736004_The_canine_skin_microbiota_habitats_acquisition_interactions_and_exchange)
45. MOKNI, M et ABDELHAK, S. *Flore cutanée, microbiote et microbiome*. [en ligne]. 2014. [Consulté le 9 février 2022]. Disponible à l'adresse: [https://elearning.univ-bejaia.dz/pluginfile.php/643867/mod\\_resource/content/1/F%20cutan%C3%A9e.pdf](https://elearning.univ-bejaia.dz/pluginfile.php/643867/mod_resource/content/1/F%20cutan%C3%A9e.pdf)
46. HARVEY, R.G et LLOYD, D.H. The Distribution of Staphylococcus intermedius and Coagulase-negative Staphylococci on the Hair, Skin Surface, within the Hair Follicles and on the Mucous Membranes of Dogs. *Veterinary Dermatology*. 1994. Vol. 5, n° 2, pp. 75-81. DOI 10.1111 [Consulté le 9 février 2022] Disponible à l'adresse : <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3164.1994.tb00015.x>
47. SAIJONMAA-KOULUMIES, L., PARSONS, E. et LLOYD, D. H. Elimination of Staphylococcus intermedius in healthy dogs by topical treatment with fusidic acid. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 1998. Vol. 39, n° 7, pp. 341-347. DOI 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03725.x. [Consulté le 9 Février 2022] Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03725.x>
48. DI DOMIZIO, J., PAGNONI, A., HUBER, M., HOHL, D. et GILLIET, M. Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre. *Revue Medicale Suisse*. [en ligne]. 30 mars 2016. Vol. Dermatologie, n° 512. [Consulté le 12 novembre 2021]. Disponible à l'adresse: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-512/le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre> La peau contient de nombreuses bactéries commensales.
49. SALTER, S.J., COX, M.J., TUREK, E.M., CALUS, S.T., COOKSON, W.O., MOFFATT, M.F., TURNER, P, PARKHILL, J, LOMAN, N.J. et WALKER, A.W. Reagent

and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses. *BMC Biology*. [en ligne]. 12 novembre 2014. Vol. 12, n° 1, pp. 87. [Consulté le 15 février 2022]. DOI 10.1186/s12915-014-0087-z. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1186/s12915-014-0087-z>

50. SAIJONMAA-KOULUMIES, L.E. et LLOYD, David H. Colonization of neonatal puppies by *Staphylococcus intermedius*. *Veterinary Dermatology*. [en ligne]. 2002. Vol. 13, n° 3, pp. 123-130. [Consulté le 11 février 2022]. DOI 10.1046/j.1365-3164.2002.00290.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3164.2002.00290.x>

51. ALLAKER, R. P., JENSEN, L., LLOYD, D. H. et LAMPORT, A. I. Colonization of neonatal puppies by staphylococci. *British Veterinary Journal*. [en ligne]. 1992. Vol. 148, n° 6, pp. 523-528. [Consulté le 16 février 2022]. DOI 10.1016/0007-1935(92)90007-N. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000719359290007N>

52. ALLAKER, R. P., LLOYD, D. H. et SIMPSON, A. I. Occurrence of *Staphylococcus intermedius* on the hair and skin of normal dogs. *Research in Veterinary Science*. [en ligne]. 1 mars 1992. Vol. 52, n° 2, pp. 174-176. [Consulté le 18 février 2022]. DOI 10.1016/0034-5288(92)90006-N. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003452889290006N>

53. MEASON-SMITH, C, OLDER, C.E, OCANA, R, DOMINGUEZ, B, LAWHON, S.D, WU, Jing, PATTERSON, Adam P. et RODRIGUES HOFFMANN, Aline. Novel association of *Psychrobacter* and *Pseudomonas* with malodour in bloodhound dogs, and the effects of a topical product composed of essential oils and plant-derived essential fatty acids in a randomized, blinded, placebo-controlled study. *Veterinary Dermatology*. [en ligne]. 2018. Vol. 29, n° 6, pp. 465-e158. [Consulté le 11 février 2022]. DOI 10.1111/vde.12689. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12689>

54. JEFFREYS, RO, SMITH, CM, DOMINGUEZ, B et ET AL. Characterization of the skin microbiome of dogs with strong body odor and the effect of a spot-on product. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017. pp. 98. DOI 10.3390/pathogens9080638 Disponible à l'adresse : [https://www.researchgate.net/publication/343480798\\_Characterization\\_of\\_Cutaneous\\_Bacterial\\_Microbiota\\_from\\_Superficial\\_Pyoderma\\_Forms\\_in\\_Atopic\\_Dogs](https://www.researchgate.net/publication/343480798_Characterization_of_Cutaneous_Bacterial_Microbiota_from_Superficial_Pyoderma_Forms_in_Atopic_Dogs)

55. LEHTIMÄKI, J., SINNKO, H., HJELM-BJÖRKMAN, A., SALMELA, E., TIIRA, Katriina, LAATIKAINEN, T., MÄKELÄINEN, S., KAUKONEN, M., UUSITALO, L., HANSKI, I., LOHI, H. et RUOKOLAINEN, L. Skin microbiota and allergic symptoms associate with exposure to environmental microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 8 mai 2018. Vol. 115, n° 19, pp. 4897-4902. [Consulté le 18 février 2022]. DOI 10.1073/pnas.1719785115. Disponible à l'adresse : <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1719785115>

56. BARBERAN, A., LADAU, J., LEFF, J.W., POLLARD, K.S., MENNINGER, H.L., DUN, R.R. et FIERER, N. Continental-scale distributions of dust-associated bacteria and fungi. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 2015. Vol. 112, n° 18, pp. 5756-5761. [Consulté le 21 février 2022]. DOI 10.1073/pnas.1420815112. Disponible à l'adresse : <https://www.pnas.org/content/112/18/5756>

57. SONG, S, LAUBER, C, COSTELLO, E.K., LOZUPONE, C.A, HUMPHREY, G., BERG-LYONS, D., CAPORASO, J.G, KNIGHTS, D., CLEMENTE, J.C, NAKELNY, S., GORDON, J., FIERER, N et KNIGHT, R. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. WEIGEL, Detlef (éd.), *eLife*. [en ligne]. 16 avril 2013. Vol. 2, pp. e00458. [Consulté le 21 février 2022]. DOI 10.7554/eLife.00458. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.7554/eLife.00458>
58. HENSEL., SANTORO, D., FAVROT, C., HILL, P. et GRIFFIN, C. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC veterinary research*. [en ligne]. 2015. Vol. 11, pp. 196. DOI 10.1186/s12917-015-0515-5. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531508/>
59. BENSIGNOR, E. La dermatite atopique canine. *Bulletin De l'Academie Nationale De Medecine*. [en ligne]. octobre 2010. Vol. 194, n° 7, pp. 1357-1364. [Consulté le 23 février 2022]. Disponible à l'adresse: <https://www.academie-medecine.fr/la-dermatite-atopique-canine/>
60. BRADLEY, C.W, MORRIS, D.O, RANKIN, S.C, CAIN, C.L, MISIC, A. M., HOUSER, T., MAULDIN, E.A et GRICE, E.A. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. juin 2016. Vol. 136, n° 6, pp. 1182-1190. [Consulté le 1 février 2021]. DOI 10.1016/j.jid.2016.01.023. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X16004553>
61. CHERMPRAPAI, S., EDERVEEN, T.H.A, BROERE, F., BROENS, E.M, SCHLOTTER, Y. M., VAN SCHALKWIJK, S., BOEKHORST, J., VAN HIJUM, S. et RUTTEN, V. The bacterial and fungal microbiome of the skin of healthy dogs and dogs with atopic dermatitis and the impact of topical antimicrobial therapy, an exploratory study. *Veterinary Microbiology*. [en ligne]. 1 février 2019. Vol. 229, pp. 90-99. [Consulté le 13 janvier 2022]. DOI 10.1016/j.vetmic.2018.12.022. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378113518311076>
62. PIEREZAN, F., OLIVRY, T, PAPS, J.S., LAWHON, S.D, WU, J., STEINER, J.M, SUCHODOLSKI, J.S et RODRIGUES HOFFMANN, A. The skin microbiome in allergen-induced canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. octobre 2016. Vol. 27, n° 5, pp. 332-e82. DOI 10.1111/vde.12366. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vde.12366>
63. PIN, D. Comprendre l'état kératoséborrhéique chez le chien et le chat. *Le nouveau praticien vétérinaire - Canine - Féline*. décembre 2015. Vol. 13, n° 61, pp. 7-10.
64. MOSCA, M et PIN, D. Comment diagnostiquer et traiter les états kératoséborrhéiques sans prurit primaire chez le chiot. *Le nouveau praticien vétérinaire - Canine - Féline*. décembre 2015. Vol. 13, n° 61, pp. 11-16.
65. IHRKE, P. J., SCHWARTZMAN, R. M. et HALLIWELL, R. E. Effects of hormonal therapy on the microbiology of seborrheic dogs. *American Journal of Veterinary Research*. octobre 1979. Vol. 40, n° 10, pp. 1495-1497.
66. IHRKE, P. J. An overview of bacterial skin disease in the dog. *British Veterinary Journal*. [en ligne]. 1 mars 1987. Vol. 143, n° 2, pp. 112-118. [Consulté le 17 mars 2022].

DOI 10.1016/0007-1935(87)90002-9. Disponible à l'adresse :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0007193587900029>

67. KROGH, H. V. et KRISTENSEN, S. A study of skin diseases in dogs and cats. II. Microflora of the normal skin of dogs and cats. *Nordisk Veterinaermedicin*. 1976. Vol. 28, n° 9, pp. 459-463.

68. OLDER, C.E, DIESEL, A, PATTERSON, A.P, MEASON-SMITH, C, JOHNSON, T.J, MANSELL, J, SUCHODOLSKI, J.S. et RODRIGUES HOFFMANN, A. The feline skin microbiota: The bacteria inhabiting the skin of healthy and allergic cats. *PloS One*. 2017. Vol. 12, n° 6, pp. e0178555. DOI 10.1371/journal.pone.0178555. Disponible à l'adresse :  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178555>

69. OLDER, C.E, DIESEL, A.B, LAWHON, S.D, QUEIROZ, C.R.R, HENKER, L.C et RODRIGUES HOFFMANN, A. The feline cutaneous and oral microbiota are influenced by breed and environment. *PLoS ONE*. [en ligne]. 30 juillet 2019. Vol. 14, n° 7, pp. e0220463. [Consulté le 7 janvier 2022]. DOI 10.1371/journal.pone.0220463. Disponible à l'adresse:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6667137/>

70. COX, H. U., HOSKINS, J. D., NEWMAN, S. S., TURNWALD, G. H., FOIL, C. S., ROY, A. F. et KEARNEY, M. T. Distribution of staphylococcal species on clinically healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 1985. Vol. 46, n° 9, pp. 1824-1828.

71. LILENBAUM, W., NUNES, E.L.C et AZEREDO, M.A.I. Prevalence and antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from the skin surface of clinically normal cats. *Letters in Applied Microbiology*. [en ligne]. 1998. Vol. 27, n° 4, pp. 224-228. [Consulté le 28 février 2022]. DOI 10.1046/j.1472-765X.1998.00406.x. Disponible à l'adresse :  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1472-765X.1998.00406.x>

72. DEVRIESE, L.A, NZUAMBE, D et GODARD, C. Identification and characterization of staphylococci isolated from cats - ScienceDirect. *Veterinary Microbiology*. [en ligne]. juillet 1984. Vol. 9, n° 3, pp. 279-285. [Consulté le 25 février 2022]. DOI 10.1016/0378-1135(84)90045-2. Disponible à l'adresse :  
[https://doi.org/10.1016/0378-1135\(84\)90045-2](https://doi.org/10.1016/0378-1135(84)90045-2).

73. ROSS, A.A, MÜLLER, K.M, WEESE, J.S. et NEUFELD, J.D. Comprehensive skin microbiome analysis reveals the uniqueness of human skin and evidence for phyllosymbiosis within the class Mammalia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 19 juin 2018. Vol. 115, n° 25, pp. E5786-E5795. [Consulté le 31 janvier 2022]. DOI 10.1073/pnas.1801302115. Disponible à l'adresse :  
<https://www.pnas.org/content/115/25/E5786>

74. LU, Y. et MCEWAN, N.A. Staphylococcal and micrococcal adherence to canine and feline corneocytes: quantification using a simple adhesion assay. *Veterinary Dermatology*. février 2007. Vol. 18, n° 1, pp. 29-35. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00567.x. Disponible à l'adresse :  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2007.00567.x>

75. WOOLLEY, K. L., KELLY, R. F., FAZAKERLEY, J., WILLIAMS, N. J., NUTTALL, T. J. et MCEWAN, N. A. Reduced in vitro adherence of Staphylococcus species to feline corneocytes compared to canine and human corneocytes. *Veterinary Dermatology*.

février 2008. Vol. 19, n° 1, pp. 1-6. DOI 10.1111/j.1365-3164.2007.00649.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2007.00649.x>

76. CUNDELL, A.M. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microbial Ecology*. [en ligne]. 1 juillet 2018. Vol. 76, n° 1, pp. 113-120. [Consulté le 4 mars 2022]. DOI 10.1007/s00248-016-0789-6. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0789-6>

77. COSTELLO, E.K., LAUBER, C.L., HAMADY, M, FIERER, N, GORDON, Jeffrey I. et KNIGHT, Rob. Bacterial Community Variation in Human Body Habitats Across Space and Time. *Science*. [en ligne]. 2009. Vol. 326, n° 5960, pp. 1694-1697. [Consulté le 4 mars 2022]. DOI 10.1126/science.1177486. Disponible à l'adresse : <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1177486>

78. GRICE, E.A., KONG, H.H, CONLAN, S., DEMING, C.B., DAVIS, Joie, YOUNG, A.C., PROGRAM, NISC Comparative Sequencing, BOUFFARD, G.G., BLAKESLEY, R.W, MURRAY, P.R., GREEN, E.D., TURNER, M.L. et SEGRE, J.A. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science (New York, N.Y.)*. [en ligne]. 29 mai 2009. Vol. 324, n° 5931, pp. 1190. [Consulté le 24 janvier 2022]. DOI 10.1126/science.1171700. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805064/>

79. HOLLAND, K.T et BOJAR, R.A. Cosmetics - What is their influence on the skin microflora. *American Journal of Clinical Dermatology*. [en ligne]. 1 octobre 2002. Vol. 3, n° 7, pp. 445-449. [Consulté le 11 mars 2022]. DOI 10.2165/00128071-200203070-00001. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.2165/00128071-200203070-00001>

80. FIERER, N., HAMADY, M., LAUBER, C.L et KNIGHT, R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 18 novembre 2008. Vol. 105, n° 46, pp. 17994-17999. [Consulté le 8 mars 2022]. DOI 10.1073/pnas.0807920105. Disponible à l'adresse : <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0807920105>

81. GROUP, The NIH HMP Working, PETERSON, J., GARGES, S., GIOVANNI, M., et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*. [en ligne]. 12 janvier 2009. Vol. 19, n° 12, pp. 2317-2323. [Consulté le 9 mars 2022]. DOI 10.1101/gr.096651.109. Disponible à l'adresse : <https://genome.cshlp.org/content/19/12/2317>

82. LEYDEN, J.J., MCGILEY, K.J., MILLS, O.H. et KLIGMAN, A.M. Age-Related Changes In The Resident Bacterial Flora Of The Human Face. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1975. Vol. 65, n° 4, pp. 379-381. [Consulté le 9 mars 2022]. DOI 10.1111/1523-1747.ep12607630. Disponible à l'adresse : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022202X15446093>

83. DOMINGUEZ-BELLO, M.G., COSTELLO, E.K, CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., FIERER, N. et KNIGHT, Rob. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 2010. Vol. 107, n° 26, pp. 11971-11975. [Consulté le 8 mars 2022]. DOI 10.1073/pnas.1002601107. Disponible à l'adresse : <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1002601107>

84. CAPONE, K.A, DOWD, S.E, STAMATAS, G.N et NIKOLOVSKI, J. Diversity of the Human Skin Microbiome Early in Life. *The Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. octobre 2011. Vol. 131, n° 10, pp. 2026-2032. [Consulté le 18 janvier 2022]. DOI 10.1038/jid.2011.168. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182836/>
85. HOSPODSKY, D., PICKERING, A.J., JULIAN, T.R., MILLER, D., GORTHALA, S., BOEHM, A.B. et PECCIA, J. Hand bacterial communities vary across two different human populations. *Microbiology*. [en ligne]. Vol. 160, n° 6, pp. 1144-1152. [Consulté le 9 mars 2022]. DOI 10.1099/mic.0.075390-0. Disponible à l'adresse : <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.075390-0>
86. BLASER, M.J, DOMINGUEZ-BELLO, M.G, CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., ESTRADA, I., GAO, Z., CLEMENTE, J.C., COSTELLO, E.K et KNIGHT, R. Distinct cutaneous bacterial assemblages in a sampling of South American Amerindians and US residents | The ISME Journal. *The multidisciplinary journal of microbial ecology*. [en ligne]. 2012. N° 7, pp. 85-95. [Consulté le 10 mars 2022]. DOI 10.138 Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.81>.
87. YING, S., ZENG, D., CHI, L., TAN, Y., GALZOTE, C., CARDONA, C., LAX, S., GILBERT, J. et QUAN, Z. The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. *PLOS ONE*. [en ligne]. 28 octobre 2015. Vol. 10, n° 10, pp. e0141842. [Consulté le 10 mars 2022]. DOI 10.1371/journal.pone.0141842. Disponible à l'adresse : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141842>
88. HANSKI, I., VON HERTZEN, L., FYHRQUIST, N., KOSKINEN, K., TORRPA, K., LAATIKAINEN, T., KARISOLA, P., AUVINEN, P., PAULIN, L., MÄKELÄ, M.J, VARTIAINEN, E., KOSUNEN, T.U, ALENIOUS, H. et HAATHELA, T. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. 22 mai 2012. Vol. 109, n° 21, pp. 8334-8339. [Consulté le 17 mars 2022]. DOI 10.1073/pnas.1205624109. Disponible à l'adresse : <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1205624109>
89. RUSHTON, D. H. Nutritional factors and hair loss. *Clinical and Experimental Dermatology*. [en ligne]. 2002. Vol. 27, n° 5, pp. 396-404. [Consulté le 10 mars 2022]. DOI 10.1046/j.1365-2230.2002.01076.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2230.2002.01076.x>
90. MICHELS, A.J. Skin Health. *Linus Pauling Institute*. [en ligne]. 9 novembre 2016. Vol. Micronutrient information center. [Consulté le 10 mars 2022]. Disponible à l'adresse : <https://lpi.oregonstate.edu/mic/health-disease/skin-health>
91. SRIHARSHA, D.SA et KRUPA SN, N.RK. Role of Diet in Dermatological Conditions. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. [en ligne]. 2015. Vol. 05, n° 05. [Consulté le 3 mars 2022]. DOI 10.4172/2155-9600.1000400. Disponible à l'adresse : <https://www.omicsonline.org/open-access/role-of-diet-in-dermatological-conditions-2155-9600-1000400.php?aid=60091>
92. PINTO, D., CIARDIELLO, T., FRANZONI, M., PASINI, F., GIULIANI, G. et RINALDI, F. Effect of commonly used cosmetic preservatives on skin resident microflora

dynamics. *Scientific Reports*. [en ligne]. 22 avril 2021. Vol. 11, n° 1, pp. 8695. [Consulté le 14 mars 2022]. DOI 10.1038/s41598-021-88072-3. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88072-3>

93. FINDLEY, K. et GRICE, E.A. The Skin Microbiome: A Focus on Pathogens and Their Association with Skin Disease. *PLOS Pathogens*. [en ligne]. 13 novembre 2014. Vol. 10, n° 11, pp. e1004436. [Consulté le 18 mars 2022]. DOI 10.1371/journal.ppat.1004436. Disponible à l'adresse : <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1004436>

94. LEYDEN, J.J, MCGILEY, K.J., MILLS, O.H. et KLIGMAN, A.M. Propionibacterium Levels In Patients With And Without Acne Vulgaris - ScienceDirect. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. octobre 1975. Vol. 65, n° 4, pp. 382-384. [Consulté le 6 avril 2022]. DOI 10.1111 Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12607634>.

95. KONG, H.H., OH, J., DEMING, C., CONLAN, S., GRICE, Elizabeth A., BEATSON, M.A., NOMICOS, E., POLLEY, E.C, KOMAROW, H.D., PROGRAM, NISC Comparative Sequence, MURRAY, P.R., TURNER, M.L. et SEGRE, J.A. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Research*. [en ligne]. 5 janvier 2012. Vol. 22, n° 5, pp. 850-859. [Consulté le 18 mars 2022]. DOI 10.1101/gr.131029.111. Disponible à l'adresse : <https://genome.cshlp.org/content/22/5/850>

96. ONG, P.Y., OHTAKE, T., BRANDT, C., STRICKLAND, I., BOGUNIEWICZ, Mark, GANZ, T., GALLO., R.L. et LEUNG, D.Y.M. Endogenous Antimicrobial Peptides and Skin Infections in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. [en ligne]. 10 octobre 2002. Vol. 347, n° 15, pp. 1151-1160. [Consulté le 18 mars 2022]. DOI 10.1056/NEJMoa021481. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021481>

97. RAYCHAUDHURI, SP. et FARBER, E.M. The prevalence of psoriasis in the world. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. [en ligne]. 2001. [Consulté le 6 avril 2022]. Disponible à l'adresse: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x?sid=nlm%3Apubmed>

98. NOSBAUM, A. et NICOLAS, JF. *Physiopathologie du psoriasis*. . Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2009. European Journal of Dermatology guide. ISBN 978-2-7420-0745-5. 610

99. MARPLES, R. R., HEATON, C.L et KLIGMAN, A.L. Staphylococcus aureus in Psoriasis | JAMA Dermatology | JAMA Network. *JAMA DERMATOLOGY*. [en ligne]. avril 1973. [Consulté le 6 avril 2022]. DOI 10.1001/archderm.1973.01620190044010. Disponible à l'adresse : <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/533102>

100. ALY, R.; MAIBACH, H.I et MANDEL, A. Bacterial flora in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. [en ligne]. 1976. Vol. 95, n° 6, pp. 603-606. [Consulté le 18 janvier 2022]. DOI 10.1111/j.1365-2133.1976.tb07031.x.

101. NOBLE, W. C. et SAVIN, J. A. Carriage of *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Br Med J*. [en ligne]. 17 février 1968. Vol. 1, n° 5589, pp. 417-418. [Consulté le 6 avril 2022]. DOI 10.1136/bmj.1.5589.417. Disponible à l'adresse : <https://www.bmj.com/content/1/5589/417>
102. COGEN, A. L., NIZET, V. et GALLO, R. L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *The British journal of dermatology*. [en ligne]. mars 2008. Vol. 158, n° 3, pp. 442-455. [Consulté le 12 avril 2022]. DOI 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
103. FLOWERS, L. et GRICE, E.A. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host & Microbe*. [en ligne]. 12 août 2020. Vol. 28, n° 2, pp. 190-200. [Consulté le 20 avril 2022]. DOI 10.1016/j.chom.2020.06.017.
104. SANFORD, J.A. et GALLO, R.L. Functions of the skin microbiota in health and disease. *Seminars in immunology*. [en ligne]. 30 novembre 2013. Vol. 25, n° 5, pp. 370-377. [Consulté le 17 janvier 2022]. DOI 10.1016/j.smim.2013.09.005.
105. BENSIGNOR, E. et VIAUD, S. Une approche nouvelle et innovante en dermatologie et otologie vétérinaire. *La dépêche vétérinaire*. [en ligne]. octobre 2016. N° 144, pp. 12. Disponible à l'adresse : [https://www.mplabo.eu/site/uploaded/documents/fr\\_documents\\_fichier\\_22.pdf](https://www.mplabo.eu/site/uploaded/documents/fr_documents_fichier_22.pdf)
106. COGEN, A. L., YAMASAKI, K., SANCHEZ, A, DORSCHNER, R.A, LAI, Y., MACLEOD, D.T, TORPEY, J.W, OTTO, M., NIZET, V., KIM, J.E et GALLO, R. L. Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *The Journal of investigative dermatology*. [en ligne]. janvier 2010. Vol. 130, n° 1, pp. 192-200. [Consulté le 17 janvier 2022]. DOI 10.1038/jid.2009.243. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796468/>
107. JENSSEN, H., HAMILL, P. et HANCOCK, R.E.W. Peptide Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*. [en ligne]. juillet 2006. Vol. 19, n° 3, pp. 491-511. [Consulté le 12 avril 2022]. DOI 10.1128/CMR.00056-05. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1539102/>
108. BRAFF, M.H, BARDAN, A., NIZET, V. et GALLO, R.L. Cutaneous Defense Mechanisms by Antimicrobial Peptides. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1 juillet 2005. Vol. 125, n° 1, pp. 9-13. [Consulté le 12 avril 2022]. DOI 10.1111/j.0022-202X.2004.23587.x. Disponible à l'adresse : [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)32340-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)32340-X/fulltext)
109. ZASLOFF, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. [en ligne]. janvier 2002. Vol. 415, n° 6870, pp. 389-395. [Consulté le 12 avril 2022]. DOI 10.1038/415389a. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/415389a>
110. WILLIAMS, A.E. Chapter 10 - Immunology of the skin. In : *Immunology - Mucosal and body surface defences - 1st edition*. Wiley-Blackwell. West-Sussex, 2012. pp. 196-216.
111. NIZET, V., OHTAKE, T., LAUTH, X., TROWBRIDGE, J., RUDISILL, J., DORSCHNER, R.A, PESTONJAMASP<sup>2</sup>, V., PIRAINO, J., HUTTNER, K. et GALLO, R.L. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*.



[en ligne]. novembre 2001. Vol. 414, n° 6862, pp. 454-457. [Consulté le 13 avril 2022]. DOI 10.1038/35106587. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/35106587>

112. GOLDMAN, M. J., ANDERSON, G. M., STOLZENBERG, E. D., KARI, U. P., ZASLOFF, M. et WILSON, J. M. Human beta-defensin-1 is a salt-sensitive antibiotic in lung that is inactivated in cystic fibrosis. *Cell*. 21 février 1997. Vol. 88, n° 4, pp. 553-560. DOI 10.1016/s0092-8674(00)81895-4. Disponible à l'adresse : [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(00\)81895-4?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400818954%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(00)81895-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400818954%3Fshowall%3Dtrue)

113. SANTORO, D., BUNICK, D., GRAVES, T.K et CAMPBELL, K.L. Expression and distribution of antimicrobial peptides in the skin of healthy beagles. *Veterinary Dermatology*. février 2011. Vol. 22, n° 1, pp. 61-67. DOI 10.1111/j.1365-3164.2010.00911.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3164.2010.00911.x>

114. LEONARD, B.C, MARKS, S.L, OUTERBRIDGE, C., AFFOLTER, V.K, KANAKURAK, Anchasa, YOUNG, A., MOORE, P.F, BANNASCH, D.L et BEVINS, C.L. Activity, expression and genetic variation of canine  $\beta$ -defensin 103: a multifunctional antimicrobial peptide in the skin of domestic dogs. *Journal of Innate Immunity*. 2012. Vol. 4, n° 3, pp. 248-259. DOI 10.1159/000334566. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357142/>

115. O'NEILL, A.M, NAKATSUJI, T., HAYASHI, A., WILLIAMS, M.R., MILLS, R.H, GONZALEZ, D.J et GALLO, R.L. Identification of a Human Skin Commensal Bacterium that Selectively Kills Cutibacterium acnes. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1 août 2020. Vol. 140, n° 8, pp. 1619- 1628.e2. [Consulté le 11 mai 2022]. DOI 10.1016/j.jid.2019.12.026. Disponible à l'adresse : [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(20\)30041-5/fulltext#bib7](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(20)30041-5/fulltext#bib7)

116. COGEN, A.L, YAMASAKI, K., MUTO, J., SANCHEZ, K.M, CROTTY ALEXANDER, L.; TANIOS, J., LAI, Y., KIM, J.E, NIZET, V; et GALLO, R. L. Staphylococcus epidermidis Antimicrobial  $\delta$ -Toxin (Phenol-Soluble Modulin- $\gamma$ ) Cooperates with Host Antimicrobial Peptides to Kill Group A Streptococcus. *PLoS ONE*. [en ligne]. 5 janvier 2010. Vol. 5, n° 1, pp. e8557. [Consulté le 11 mai 2022]. DOI 10.1371/journal.pone.0008557. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796718/>

117. O'SULLIVAN, J.N., REA, M.C, O'CONNOR, P.M., HILL, C. et ROSS, R.P. Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiology Ecology*. [en ligne]. 24 décembre 2018. Vol. 95, n° 2, pp. fy241. [Consulté le 20 avril 2022]. DOI 10.1093/femsec/fy241. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340406/>

118. NAKATSUJI, T., CHEN, T.H, NARALA, S., CHUN, K.A, TWO, A.M, YUN, T., SHAFIQ, F., KOTOL, P.F, BOUSLIMANI, A., MELNIK, A.V., LATIF, H., KIM, J., LOCKHART, A., ARTIS, K., DAVID, G., TAYLOR, P., STREIB, J., DORREST, P.C., GRIER, A., GILL, S.R, ZENGLER, K., HATA, T.R, LEUNG, D.Y.M et GALLO, R.L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Science translational medicine*. [en ligne]. 22 février 2017. Vol. 9, n° 378, pp. eaah4680. [Consulté le 29 avril 2022].

DOI 10.1126/scitranslmed.aah4680. Disponible à l'adresse :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600545/>

119. MILLER, M. B. et BASSLER, B. L. Quorum sensing in bacteria. *Annual Review of Microbiology*. 2001. Vol. 55, pp. 165-199. DOI 10.1146/annurev.micro.55.1.165. Disponible à l'adresse :  
[https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.55.1.165?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.micro.55.1.165?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

120. OTTO, M., SÜSSMUTH<sup>2</sup>, R., VUONG, C., JUNG, G. et GÖTZ, F. Inhibition of virulence factor expression in *Staphylococcus aureus* by the *Staphylococcus epidermidis* agr pheromone and derivatives. *FEBS Letters*. [en ligne]. 1999. Vol. 450, n° 3, pp. 257-262. [Consulté le 26 avril 2022]. DOI 10.1016/S0014-5793(99)00514-1. Disponible à l'adresse :  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0014-5793%2899%2900514-1>

121. GÖTZ, F., PERCONTI, S., POPELLA, P., WERNER, R. et SCHLAG, M. Epidermin and gallidermin: Staphylococcal lantibiotics. *International Journal of Medical Microbiology*. [en ligne]. 1 janvier 2014. Vol. 304, n° 1, pp. 63-71. [Consulté le 29 avril 2022]. DOI 10.1016/j.ijmm.2013.08.012. Disponible à l'adresse :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422113001367>

122. HALE, E. M. et HINS DILL, R. D. Biological activity of staphylococcin 162: bacteriocin from *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. janvier 1975. Vol. 7, n° 1, pp. 74-81. DOI 10.1128/AAC.7.1.74. Disponible à l'adresse :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC429076/>

123. LAI, Y., COGEN, A.L, RADEK, K.A, PARK, H., MACLEOD, D.T, LEICHTLE, A., RYAN, A.F, DI NARDO, A. et GALLO, R.L. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1 septembre 2010. Vol. 130, n° 9, pp. 2211-2221. [Consulté le 17 mai 2022]. DOI 10.1038/jid.2010.123. Disponible à l'adresse :  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15349630>

124. NAIK S., BOULADOUX N., WILHELM, C. et al. Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science (New York, N.Y.)*. [en ligne]. 31 août 2012. Vol. 337, n° 6098, pp. 1115-1119. [Consulté le 17 janvier 2022]. DOI 10.1126/science.1225152. Disponible à l'adresse :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513834/>

125. NAIK S., BOULADOUX N , LINEHAN J.L. et al. Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. [en ligne]. [Consulté le 17 janvier 2022]. Disponible à l'adresse:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4667810/>

126. WRIGHT, J.S., JIN, R. et NOVICK, R.P. Transient interference with staphylococcal quorum sensing blocks abscess formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. [en ligne]. février 2005. Vol. 102, n° 5, pp. 1691-1696. [Consulté le 20 mai 2022]. DOI 10.1073/pnas.0407661102. Disponible à l'adresse :  
<https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0407661102>

127. PAHARIK, A.E, PARLET, C.P, CHUNG, N., TODD, D.A, RODRIGUEZ, Emilio I., VAN DYKE, M.J, CECH, N.B et HORSWILL, A. Coagulase-Negative Staphylococcal Strain Prevents Staphylococcus aureus Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing. *Cell host & microbe*. [en ligne]. 13 décembre 2017. Vol. 22, n° 6, pp. 746- 756.e5. [Consulté le 20 mai 2022]. DOI 10.1016/j.chom.2017.11.001. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897044/>
128. WILLIAMS, M.R., COSTA, S.K, ZARAMELA, L.S, KHALIL, S., TODD, Daniel 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. et GALLO, R.L. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Science translational medicine*. [en ligne]. 1 mai 2019. Vol. 11, n° 490, pp. eaat8329. [Consulté le 20 mai 2022]. DOI 10.1126/scitranslmed.aat8329. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106486/>
129. RAMSEY, M.M, FREIRE, M.O, GABRILSKA, R.A, RUMBAUGH, K.P et LEMON, K.P. Staphylococcus aureus Shifts toward Commensalism in Response to Corynebacterium Species. *Frontiers in Microbiology*. [en ligne]. 17 août 2016. Vol. 7, pp. 1230. [Consulté le 20 mai 2022]. DOI 10.3389/fmicb.2016.01230. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988121/>
130. IWASE, T., UEHARA, Y., SHINJI, H., TAJIMA, A., SEO, Hiromi, TAKADA, K., AGATA, T. et MIZUNOE, Y. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 20 mai 2010. Vol. 465, n° 7296, pp. 346-349. DOI 10.1038/nature09074. Disponible à l'adresse : <https://www.nature.com/articles/nature09074>
131. SUGIMOTO, S., IWAMOTO, T., TAKADA, K., OKUDA, K., TAJIMA, A., IWASE, T. et MIZUNOE, Y. Staphylococcus epidermidis Esp degrades specific proteins associated with Staphylococcus aureus biofilm formation and host-pathogen interaction. *Journal of Bacteriology*. avril 2013. Vol. 195, n° 8, pp. 1645-1655. DOI 10.1128/JB.01672-12. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624567/>
132. NAGY, I., PIVARCSI, A., KORECK, A., SZELL, M., URBAN, E. et KEMENY, L. Distinct Strains of Propionibacterium acnes Induce Selective Human  $\beta$ -Defensin-2 and Interleukin-8 Expression in Human Keratinocytes Through Toll-Like Receptors. *Journal of Investigative Dermatology*. [en ligne]. 1 mai 2005. Vol. 124, n° 5, pp. 931-938. [Consulté le 17 mai 2022]. DOI 10.1111/j.0022-202X.2005.23705.x. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15322600>
133. YANG, D., BYKOVSKAIA, S.N., CHEN, Q., BUFFO, M.J., SHOGAN, J., ANDERSON, M., SCHRÖDER, J.M., WANG, J.M., HOWARD, O.M.Z. et OPPENHEIM, J.J.  $\beta$ -Defensins: Linking Innate and Adaptive Immunity Through Dendritic and T Cell CCR6. *Science*. [en ligne]. 15 octobre 1999. Vol. 286, n° 5439, pp. 525-528. [Consulté le 17 mai 2022]. DOI 10.1126/science.286.5439.525 Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1126/science.286.5439.525>
134. JAMES, G.A, SWOGER, E., WOLCOTT, R., PULCINI, Elinor deLancey, SECOR, P., SESTRICH, J., COSTERTON, J.W et STEWART, P.S. Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*. [en ligne]. 2008. Vol. 16, n° 1, pp. 37-44.

[Consulté le 18 mai 2022]. DOI 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x>

135. DONLAN, R.M et COSTERTON, J.W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. [en ligne]. avril 2002. Vol. 15, n° 2, pp. 167. [Consulté le 18 mai 2022]. DOI 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002. Disponible à l'adresse : [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

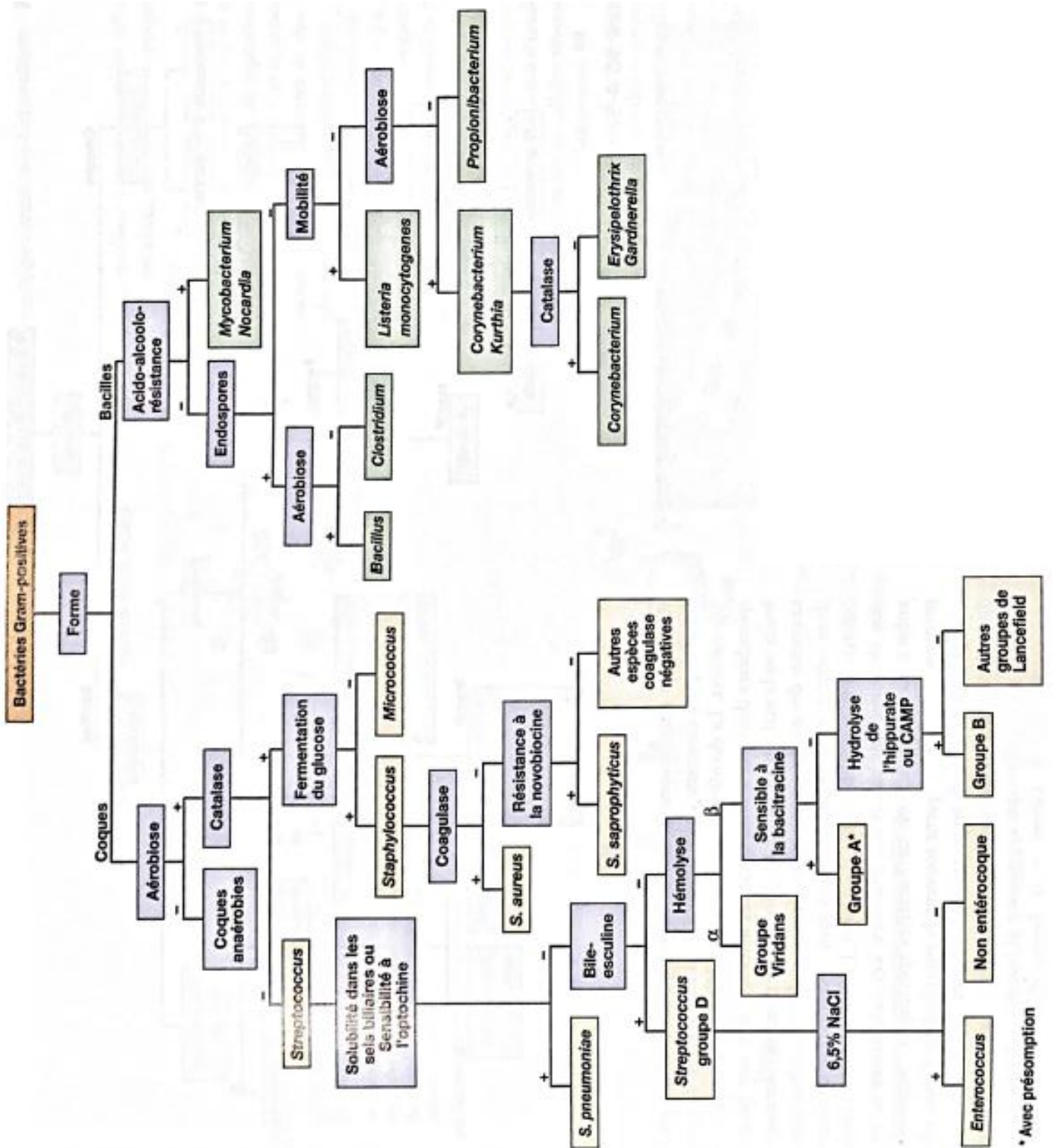
136. DUNYACH-REMY, C, SOTTO, A et LAVIGNE, JP. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Revue Francophone des Laboratoires*. [en ligne]. 1 février 2015. Vol. 2015, n° 469, pp. 51-58. [Consulté le 12 novembre 2021]. DOI 10.1016/S1773-035X(15)72821-2. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773035X15728212>

137. MARTINEZ-GARCIA, S., RODRIGUEZ-MARTINEZ, S., CANCINO-DIAZ, M.E. et CANCINO-DIAZ, J.C. Extracellular proteases of *Staphylococcus epidermidis*: roles as virulence factors and their participation in biofilm. *APMIS*. [en ligne]. 5 février 2018. Vol. 126, n° 3. [Consulté le 18 mai 2022]. DOI 10.1111/apm.12805 Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1111/apm.12805>.

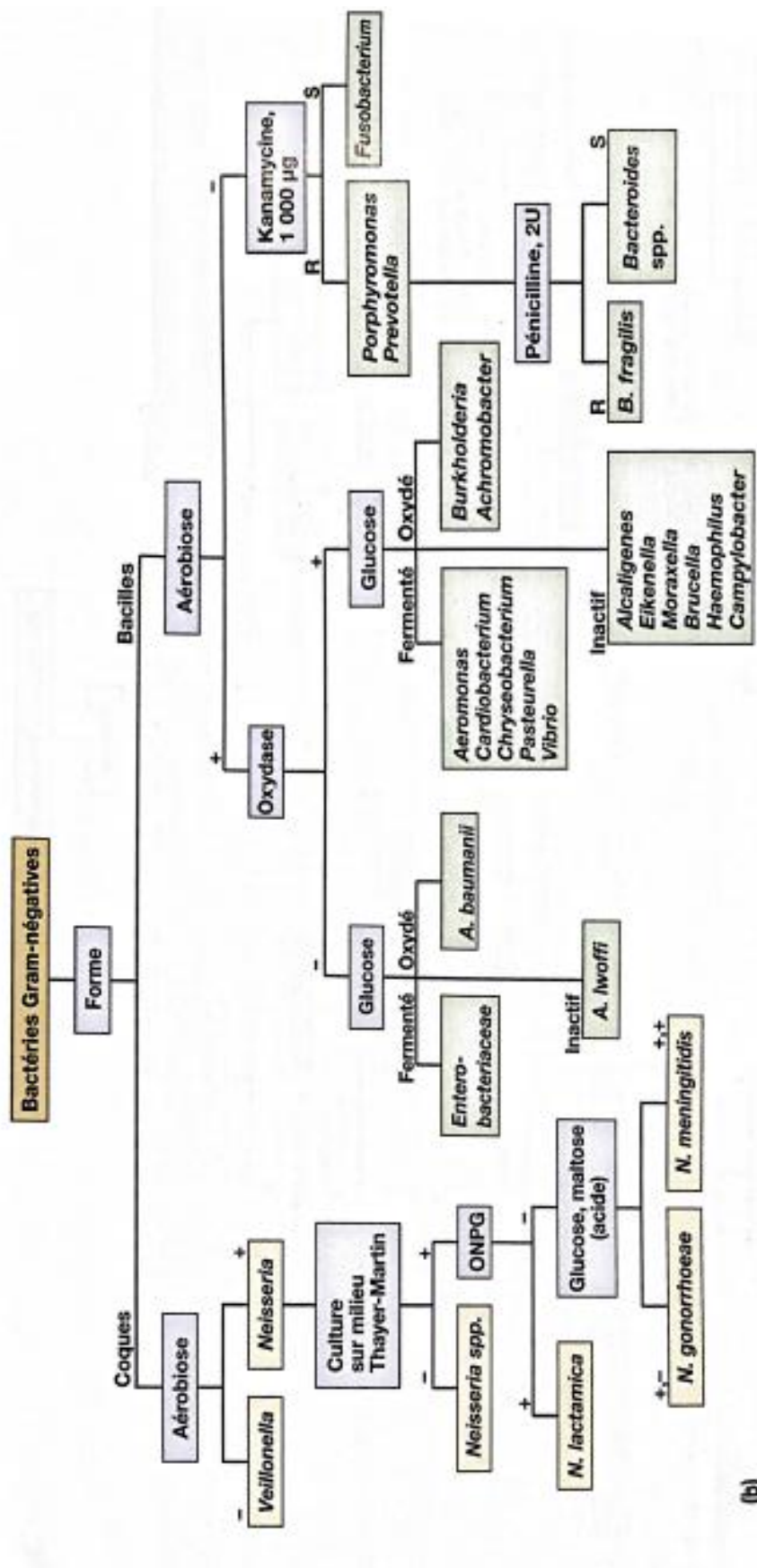
138. SHU, M., WANG, Y., YU, J., KUO, S., CODA, A., JIANG, Y., GALLO, R.L et HUANG, CM. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a Commensal Bacterium in the Human Skin Microbiome, as Skin Probiotics against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLOS ONE*. [en ligne]. 6 février 2013. [Consulté le 18 mai 2022]. DOI 10.1371 Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055380>.

# ANNEXES

Annexe 1 : Clés dichotomiques pour l'identification des bactéries Gram positives (10)



Annexe 2 : Clés dichotomiques pour l'identification des bactéries Gram négatives (10)



(b)

Annexe 3: Quelques tests biochimiques fréquents utilisés pour identifier et différencier les bactéries (10)

Tableau 36.5 Quelques tests biochimiques fréquents utilisés pour identifier et différencier les bactéries		
Test biochimiques	Description	Applications
Catalase	Détecte la présence de catalase qui convertit l'eau oxygénée en eau et O <sub>2</sub>	Différencie <i>Streptococcus</i> (-) de <i>Staphylococcus</i> (+) et <i>Bacillus</i> (+) de <i>Clostridium</i> (-).
Coagulase	Détecte la présence de coagulase laquelle entraîne la coagulation du plasma.	Test important pour différencier <i>Staphylococcus aureus</i> (+) de <i>S. epidermidis</i> (-).
Décarboxylases (arginine, lysine, ornithine)	Décarboxylation de l'acide aminé libérant du CO <sub>2</sub> et une amine	Identification des bactéries entériques.
Fermentation des sucres	Production d'acide et/ou de gaz durant la croissance avec fermentation de sucres ou de polyols.	Fermentation de sucres spécifiques, différencie les bactéries entériques ainsi que d'autres genres et espèces.
β-galactosidase (ONPG)	Démontre la présence d'une enzyme qui clive le lactose en glucose et galactose.	Séparation des bactéries entériques ( <i>Citrobacter</i> +, <i>Salmonella</i> -) et identification des pseudomonas.
Gélose TSI (« triple sugar iron »)	Détecte le métabolisme du glucose, du lactose ou du saccharose, et des sulfures dérivés du sulfate d'ammonium	Identification colorimétrique des organismes entériques
Hydrolyse de l'amidon	Détecte la présence de l'amylase qui hydrolyse l'amidon	Identification des bactéries hydrolysant l'amidon comme les <i>Bacillus</i> spp.
Hydrolyse de la caséine	Détecte la présence de caséinase qui hydrolyse la caséine du lait. Les bactéries utilisant la caséine forment des colonies avec un halo clair.	Permet de cultiver et différencier les actinomycètes aérobies. <i>Streptomyces</i> utilise la caséine et <i>Nocardia</i> ne le fait pas.
Hydrolyse de l'esculine	Test du clivage d'un glycoside.	Permet de différencier <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus mitis</i> et d'autres (-) de <i>S. bovis</i> , <i>S. mutans</i> et des entérocoques (+)
Hydrolyse des lipides	Détecte la présence de lipase qui hydrolyse les lipides en acides gras et glycérol.	Permet de séparer les clostridies.
IMVIC (indole, rouge de méthyle, Voges-Proskauer, citrate)	Le test de l'indole détecte la dégradation du tryptophane. Le rouge de méthyle est un indicateur de pH montrant la production d'acide par la bactérie. La réaction de Voges-Proskauer (VP) détecte la production d'acétoïne. Le test au citrate montre l'utilisation du citrate de sodium comme seule source de carbone.	Permet de séparer <i>Escherichia</i> (RM+, VP-, indole+) de l' <i>Enterobacter</i> (RM-, VP+, indole-) et <i>Klebsiella pneumoniae</i> (RM-, VP+, indole-); permet aussi de caractériser des membres du genre <i>Bacillus</i> .
Liquéfaction de la gélatine	Détecte la présence ou l'absence d'une protéase capable d'hydrolyser la gélatine et de liquéfier un milieu solide à base de gélatine.	Utiliser pour l'identification de <i>Clostridium</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> et <i>Flavobacterium</i> .
Milieu SIM (sulfure, indole, milieu mobilité)	Détecte la formation de sulfure, d'indole (dégradation du tryptophane) et la mobilité	Différenciation colorimétrique des organismes entériques
Oxydase	Détecte la présence de cytochrome c oxydase, capable de réduire l'O <sub>2</sub> et des accepteurs d'électrons artificiels.	Important pour distinguer <i>Neisseria</i> et <i>Moraxella</i> spp. (+) d' <i>Acinetobacter</i> (-) ainsi que les bactéries entériques (toutes -) des pseudomonas (+).
Phénylalanine désaminase	Désamination de la phénylalanine avec production d'acide phénylpyruvique détectable par colorimétrie.	Caractérisation des genres <i>Proteus</i> et <i>Providencia</i> .
Production de sulfure d'hydrogène (H <sub>2</sub> S)	Détecte la formation de sulfure d'hydrogène à partir de la cystéine par l'action de la cystéine désulfurase.	Important pour identifier <i>Edwardsiella</i> , <i>Proteus</i> et <i>Salmonella</i> .
Réduction du nitrate	Détecte l'utilisation du nitrate comme accepteur d'électrons.	Identification des bactéries entériques qui sont généralement +.
Utilisation du citrate	Si le citrate est utilisé comme seule source de carbone, le milieu devient alcalin.	Permet de classer les bactéries entériques ( <i>Klebsiella</i> (+), <i>Enterobacter</i> (+), <i>Salmonella</i> (souvent +), <i>Escherichia</i> (-), <i>Edwardsiella</i> (-).
Uréease	Détecte l'enzyme qui scinde l'urée en NH <sub>3</sub> et CO <sub>2</sub>	Permet de distinguer <i>Proteus</i> , <i>Providencia rettgeri</i> et <i>Klebsiella pneumoniae</i> (+) de <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> et <i>Escherichia</i> (-).

Annexe 4 : La méthode de séquençage de l'ADN de Sanger (10)

1 Fragment d'ADN inconnu isolé



2 L'ADN est dénaturé pour donner une matrice simple brin



3 Une molécule amorce spécifique marquée s'hybride avec le brin d'ADN.

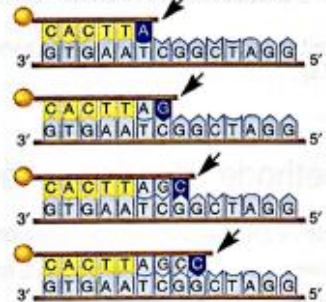


4 On ajoute l'ADN polymérase et un mélange des nucléotides normaux (dATP, dGTP, dCTP et dTTP). Les ddA, ddG, ddC et ddT sont introduits dans des tubes de réaction séparés avec les nucléotides normaux. Les dnucléotides sont marqués avec des types de traceur qui permettent leur visualisation.

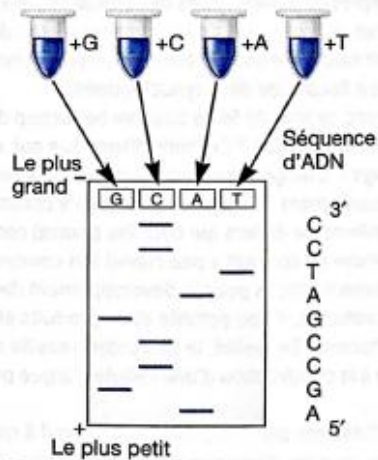
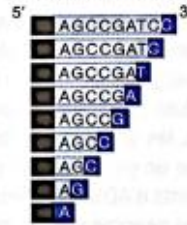


Incubation

5 Les brins nouvellement répliqués se terminent à l'endroit de l'addition d'un dnucléotide.



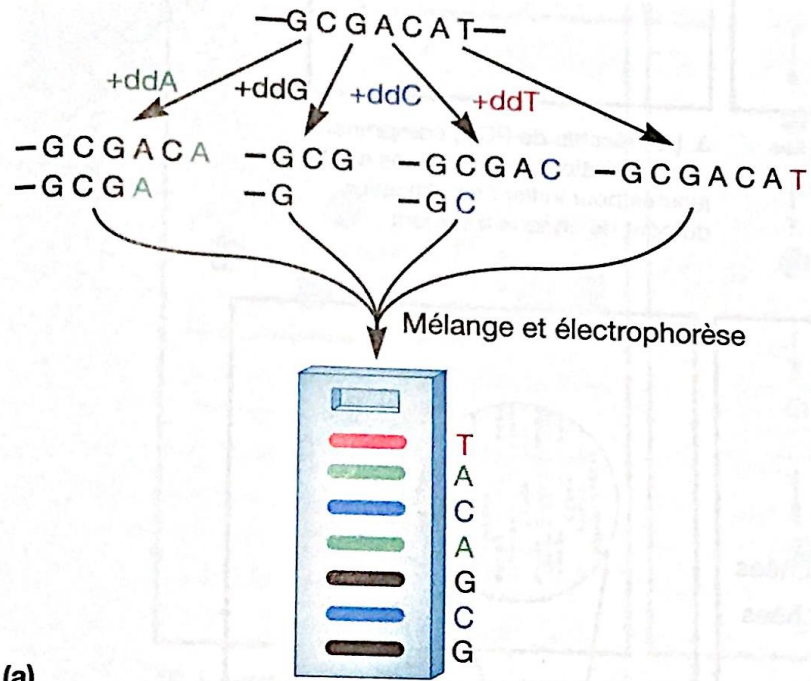
6 Représentation schématique de toutes les positions possibles d'un nucléotide marqué sur le fragment.



7 La migration des mélanges de réaction sur un gel, dans quatre pistes différentes, sépare leurs fragments selon la taille et le type de nucléotide. La lecture de bas en haut, base par base, donne la séquence correcte.

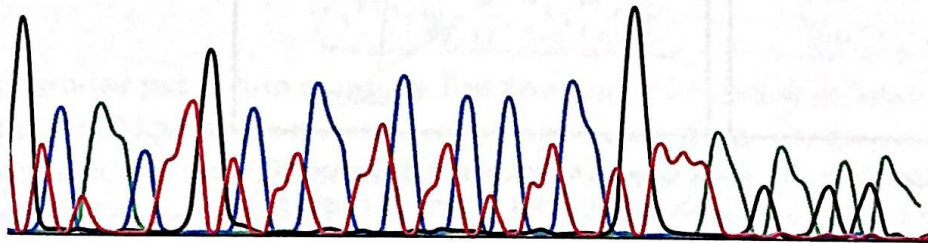


Annexe 5: Le séquençage de l'ADN de Sanger automatisé. (a) Partie d'un cycle de séquençage d'ADN automatisé avec fixation de colorants fluorescents sur les ddNTP. (b) Résultats au cours d'un cycle de séquençage (représentation des bases 538 à 580) (10)



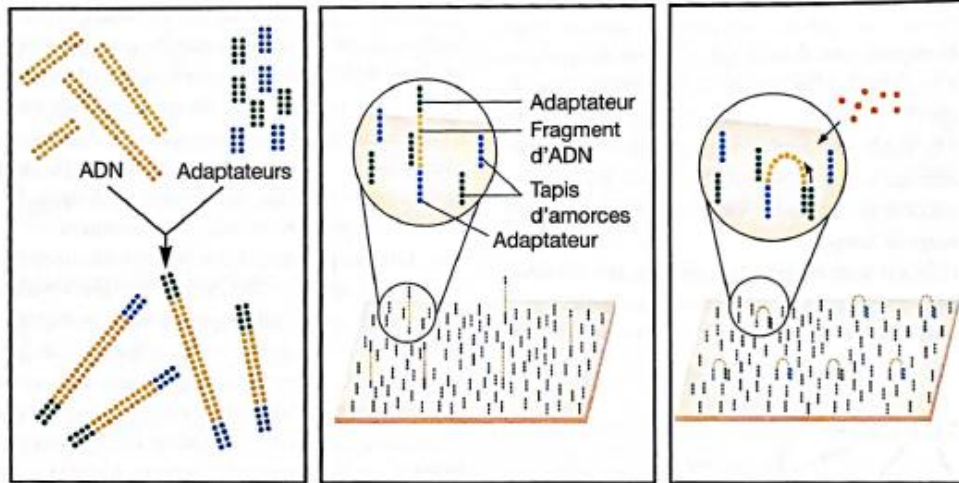
(a)

GTCTAACTTGTCTTCCTTCTTCTTCCTGTTTAAGAAGAGAA  
 540 550 560 570 580



(b)

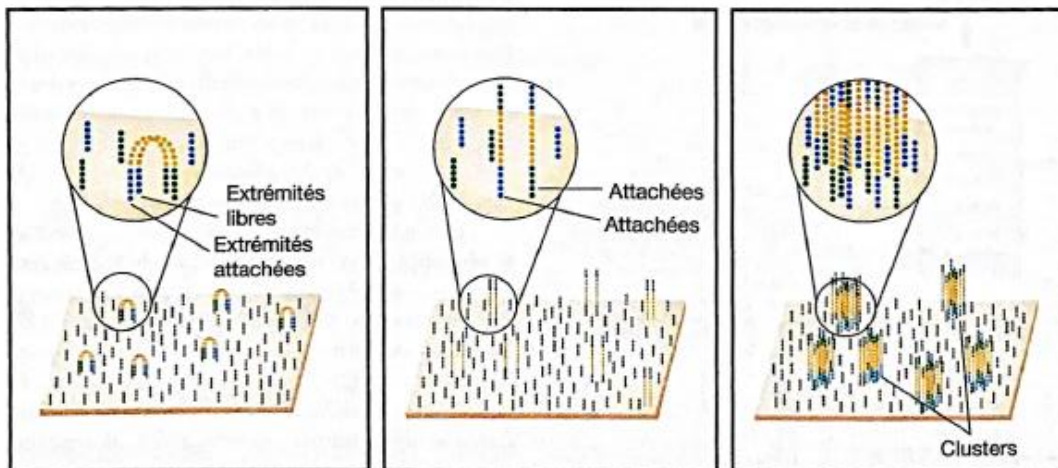
Annexe 6 : Le séquençage par terminaison de chaîne réversible (10)



1. L'ADN génomique est fragmenté et des adaptateurs sont attachés aux deux extrémités de chaque fragment

2. Les fragments simple brin sont liés à la surface de la cellule de flux

3. Les réactifs de PCR, comprenant des nucléotides non marqués sont ajoutés pour initier l'amplification du pont de chaque fragment

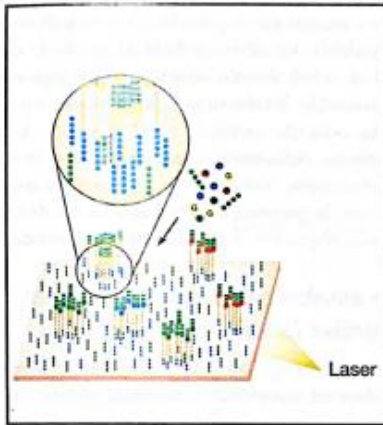


4. Le pontage par amplification PCR génère des fragments double brins liés aux deux extrémités à la cellule de flux

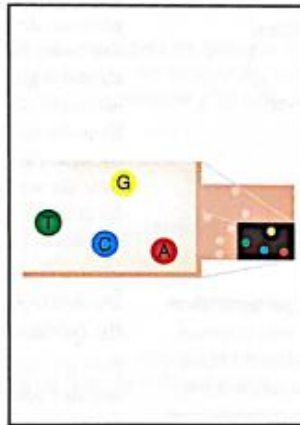
5. Les fragments sont dénaturés pour devenir simple brin

6. Chaque fragment sert d'amorce PCR pour générer des millions de clusters de fragments identiques

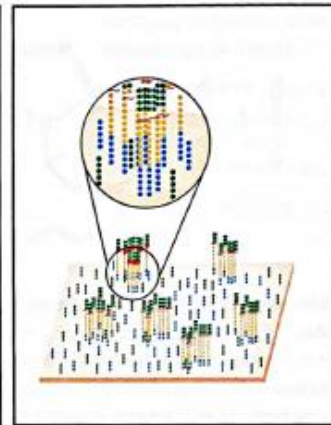
Annexe 7 : Suite du séquençage par terminaison de chaîne réversible (10)



7. Le premier cycle de séquençage débute quand les réactifs, comprenant les amorces et les nucléotides marqués avec les terminateurs, sont ajoutés



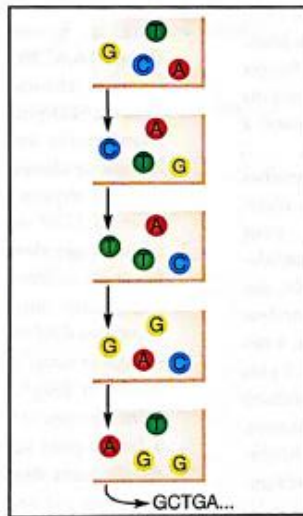
8. L'excitation laser est suivie d'une capture d'image du signal fluorescent de chaque cluster des fragments. Cela identifie la première base, qui est enregistrée



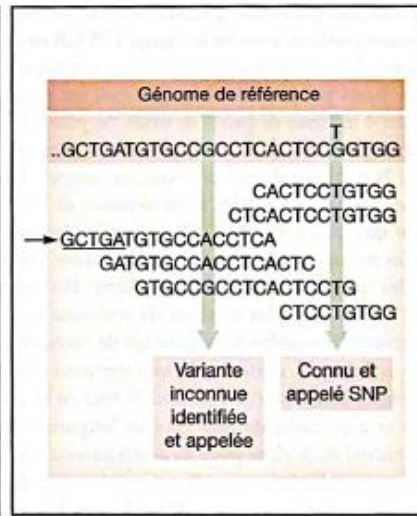
9. La coupure enzymatique des terminateurs réversibles permet au second cycle de démarrer



10. L'excitation laser génère le signal qui identifie la seconde base dans chaque cluster de fragments

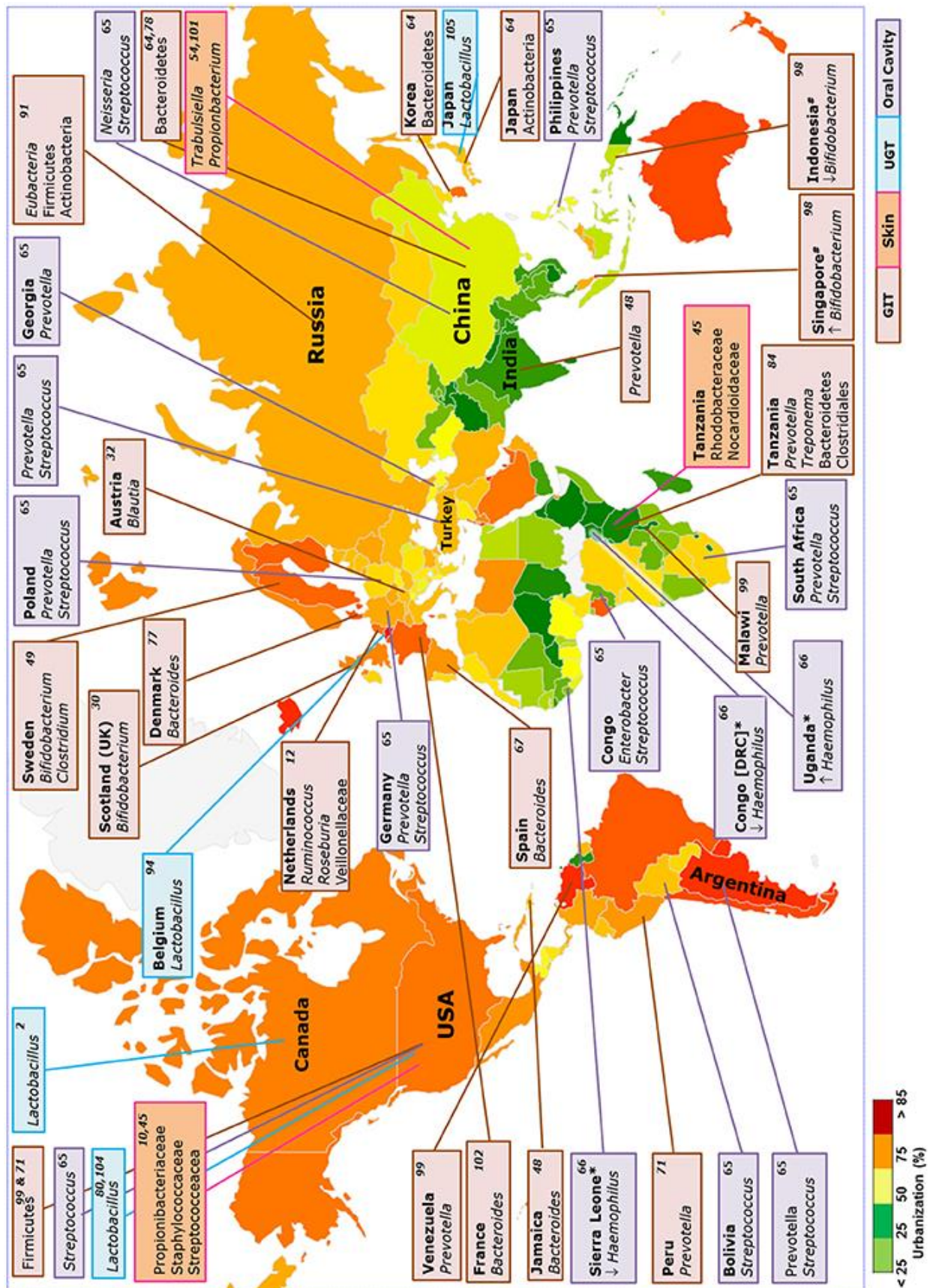


11. Le clivage du terminateur et les cycles de séquençage sont répétés pour déterminer la séquence en bases de chaque cluster de fragments



12. Les séquences sont alignées et comparées à des bases de données de polymorphisme nucléotidique (SNP)

Annexe 8: Différences taxonomiques importantes au sein de divers microbiote dans le monde en fonction de la localisation géographique et de l'urbanisation (1)





# LE MICROBIOTE CUTANE BACTERIEN DE L'HOMME, DU CHIEN ET DU CHAT : ACTUALITE ET COMPARAISON

---

Auteur

---

TABEY Marion

Résumé

---

Les communautés de micro-organismes présents sur la peau sont regroupées sous le nom de microbiote. Il représente avec son environnement un véritable écosystème capable d'interagir avec le milieu extérieur, le système immunitaire de l'hôte et les autres micro-organismes sans forcément nuire à l'hôte. Il a été étudié par diverses méthodes : la culture bactérienne suivie plus tard de méthodes de séquençage de l'ARNr 16S. Ces études ont permis de faire un état des lieux des espèces bactériennes présentes sur la peau des chiens, des chats et des hommes. Chez les trois espèces étudiées ici, on retrouve les mêmes familles de bactéries en majorité mais dans des ordres d'importance différents. On trouve, le plus souvent, les Protéobactéries, les Firmicutes, Les Actinobactéries et les Bacteroidetes. Leur abondance sur la peau est liée directement à l'espèce, à l'individu (âge, race, stade physiologique), à l'environnement (habitat, climat,...) ou au mode de vie. Les interactions entre le microbiote cutané et l'hôte sont essentielles pour la santé de la peau de l'hôte, un déséquilibre pouvant ainsi engendrer des maladies cutanées.

Mots-clés

---

Dermatologie, peau, bactéries, chien, chat

Jury

---

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

Directeur de thèse : Pr **PIN Didier**

1er assesseur : Pr **PIN Didier**

2ème assesseur : Dr **LAMBERT Véronique**