



HAL
open science

Staphylococcus aureus : de la dysbiose à l'allergie

C. Braun, J.-F. Nicolas, G. Lina, M. Vocanson, A. Nosbaum

► **To cite this version:**

C. Braun, J.-F. Nicolas, G. Lina, M. Vocanson, A. Nosbaum. Staphylococcus aureus : de la dysbiose à l'allergie. Revue Française d'Allergologie, 2020, 60, pp.180 - 181. 10.1016/j.reval.2020.02.034 . hal-03490973

HAL Id: hal-03490973

<https://hal.science/hal-03490973v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

***Staphylococcus aureus* : de la dysbiose à l'allergie**

***Staphylococcus aureus* : from dysbiosis to allergy**

Camille Braun^{1,2*}, Jean-François Nicolas^{1,3}, Gérard Lina¹, Marc Vocanson¹, Audrey
Nosbaum^{1,3}

¹CIRI – Centre International de Recherche en Infectiologie (International Center for
Infectiology Research), INSERM U1111, CNRS UMR 5308, Lyon, France

²Hospices Civils de Lyon, Service de Pneumologie et Allergologie pédiatriques, Hôpital
Femme Mère Enfant, Bron

³Hospices Civils de Lyon, Service d'Allergologie et Immunologie clinique, Centre Hospitalier
Lyon Sud, Pierre-Bénite

* Auteur correspondant : Camille BRAUN – Centre International de Recherche en
Infectiologie, 21 Avenue Tony Garnier, 69007 Lyon

camille.braun@inserm.fr

tel : +33437282356

Mots clés : allergie – *Staphylococcus aureus* – sensibilisation – dermatite atopique

Le microbiote, ensemble des microbes (bactéries, virus, champignons) à l'interface entre l'organisme et l'environnement, est aujourd'hui considéré comme un acteur important de l'homéostasie de l'organisme. Une altération du microbiote (dysbiose) peut être associée à des pathologies. Chez les patients allergiques, l'émergence de *Staphylococcus aureus* (SA) au sein du microbiote interroge sur la capacité de ce pathogène à interférer dans la physiopathologie des allergies : SA possède en effet la capacité d'induire des lésions épithéliales et une réponse immunitaire de type 2, caractéristique des réponses allergiques. SA peut-il dès lors être considéré comme un allergène ?

I. Pathologies allergiques et dysbiose à SA.

Dans les nombreuses études cliniques réalisées depuis les années 70, la dermatite atopique (DA), l'asthme allergique et la rhinosinusite chronique (RSC) sont associés à une dysbiose cutanée et/ou rhinopharyngée à SA. Ainsi, alors que 30% de la population générale a une colonisation à SA, la prévalence atteint 70% chez les patients DA (odds-ratio OR = 19,74)¹. Chez l'enfant, la colonisation cutanée à SA pourrait même précéder l'apparition de la DA dans une cohorte pédiatrique², tandis qu'une colonisation par des staphylocoques commensaux (*S. hominis*, *S. lugdunensis*) protégerait de la DA³. On sait aujourd'hui que les staphylocoques commensaux sont capables d'inhiber la prolifération et la virulence de pathogènes comme SA⁴. Un lien statistique existe également entre colonisation nasopharyngée à SA et asthme (OR = 1,19) et ce lien est renforcé chez les patients souffrant de RSC (OR = 1,86)¹. Par ailleurs, la colonisation à SA est corrélée à la sévérité de la DA et de l'asthme¹.

A noter, enfin, que l'étude LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*) montre une corrélation statistique entre colonisation cutanée ou nasale à SA et persistance d'une allergie à l'arachide et à l'œuf, indépendamment de la présence d'une DA⁵.

Alors que ces études semblent en faveur d'un lien entre SA et pathologie allergique, il faut souligner leur hétérogénéité, due à des méthodologies différentes. Notamment, l'existence de comorbidités allergiques (principalement DA chez les patients asthmatiques) n'est pas toujours prise en compte dans les études de corrélation. Finalement, sur la base de ces études épidémiologiques seules, aucune conclusion ne peut être établie quant au rôle de SA dans les maladies allergiques.

II. A la recherche d'allergènes de SA.

L'hypothèse d'un lien entre colonisation à SA et maladie allergique est alimentée par la présence chez les patients atteints de DA de marqueurs de réponse immunitaire de type allergique (production d'IgE anti-SA et de cytokines de type 2) vis-à-vis de SA. Les premières protéines de SA identifiées comme capables d'induire une réponse IgE ont été les entérotoxines staphylococciques (SEs) ; la moitié des patients DA pourraient ainsi être porteurs d'IgE anti-SEs. Les SEs sont des superantigènes, capables d'induire une réponse immunitaire adaptative sans présentation de l'antigène par des cellules présentatrices. Concernant la DA, de nombreuses études ont associé la sévérité de la maladie et la sensibilisation aux SEs. La prévalence d'une telle sensibilisation est de 38% chez les patients ayant une DA modérée, et 63% en cas de DA sévère. Il existe par ailleurs un lien statistique entre DA et détection d'IgE anti-SEs (OR = 8,37 pour SEA, OR = 9,34 pour SEB et OR = 23,33 pour TSST-1, trois principaux SEs)¹. Ce lien existe également pour l'asthme (OR = 2,95). La sensibilisation aux SEs est enfin associée à des poly-sensibilisations à des

aéroallergènes chez l'adolescent⁶. D'autres protéines staphylococciques induisant une réponse IgE ont été découvertes ensuite : FnBP (pour *Fibronectin Binding Protein*), les protéines Spls (*serin protease-like*), les vésicules extracellulaires et la δ -toxine¹.

Toutefois, on ne sait pas si ces sensibilisations participent à la maladie allergique (sévérité de l'allergie, induction d'exacerbations), comme le feraient par exemple les pollens ou les acariens. Les patients inclus dans les études sont généralement suivis en milieu hospitalier, donc plus fréquemment en contact avec des pathogènes comme SA. Il est donc normal qu'il existe plus de sensibilisation chez ces patients que dans la population générale, d'autant plus s'ils ont une forme sévère qui nécessite davantage d'hospitalisations. Par ailleurs, il a été montré que les toxines staphylococciques sont capables de persister dans l'environnement domestique plusieurs jours et donc pourraient tout à fait induire une sensibilisation sans que cela n'induisse de réaction clinique. Des modèles expérimentaux deviennent dès lors nécessaires pour la compréhension des mécanismes inflammatoires associés à SA.

III. L'apport des modèles expérimentaux : SA est-il un allergène ou un commensal profitant du contexte allergique ?

Les modèles expérimentaux ont mis en évidence la capacité de SA à induire des lésions épithéliales grâce à la production de toxines. Par exemple, l'application topique de SA sur la peau de souris altère la barrière cutanée en créant des lésions directes aux kératinocytes et en inhibant la production de la filaggrine ou d'autres protéines de structure. Par ailleurs, un environnement inflammatoire de type 2 est favorable à la colonisation des épithéliums par SA, grâce à la modification de surface des cellules épithéliales, la production de ligands de SA comme la fibronectine, l'inhibition de la production des peptides antimicrobiens, etc⁷.

L'application de SA sur la peau des souris induit également une inflammation cutanée caractérisée par la pénétration de la bactérie jusqu'au derme, la dégranulation mastocytaire par la δ -toxine et la production de cytokines caractéristiques de la DA (notamment IL-13, IL-17A, IL-22 et TSLP)⁸. L'importance des protéines produites par SA dans cette inflammation est illustrée par l'inhibition de cette inflammation lorsque le quorum sensing de SA est inhibé⁴. Le quorum sensing est un système protéique d'auto-régulation de la production de facteurs de virulence (protéines d'adhésion, toxines sécrétées), porté par la plupart des bactéries. Des staphylocoques commensaux, *via* la production d'un peptide particulier de leur quorum sensing, est ainsi capable d'inhiber le quorum sensing de certains SA associés à la DA et l'inflammation cutanée induite dans les modèles murins⁴.

Ainsi, dans les modèles expérimentaux, SA est capable d'induire une inflammation arborant des marqueurs d'allergie, mais la participation de SA dans l'apparition des pathologies allergiques, ou les exacerbations, n'est pas encore prouvée formellement. Les facteurs de virulence staphylococciques sont des candidats sérieux dans la recherche d'allergènes bactériens et leur inhibition pourrait être une voie thérapeutique d'avenir.

Conclusion

La colonisation de l'organisme par SA est un phénomène associé aux pathologies allergiques, s'inscrivant dans une dysbiose modifiant le paysage microbien de l'organisme. Les patients peuvent alors arborer des marqueurs d'allergies vis-à-vis d'antigènes bactériens, mais il n'existe aujourd'hui pas de certitude quant à la participation de SA aux pathologies allergiques. Ainsi, SA ne peut pas, actuellement, être une cible thérapeutique fiable dans la prise en charge des pathologies allergiques.

1. Nordengrün, M., Michalik, S., Völker, U., Bröker, B. M. & Gómez-Gascón, L. The quest for bacterial allergens. *Int. J. Med. Microbiol.* **308**, 738–750 (2018).
2. Meylan, P. *et al.* Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J. Invest. Dermatol.* **137**, 2497–2504 (2017).
3. Kennedy, E. A. *et al.* Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J. Allergy Clin. Immunol.* **139**, 166–172 (2017).
4. Williams, M. R. *et al.* Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* **11**, eaat8329 (2019).
5. Tsilochristou, O. *et al.* Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **144**, 494–503 (2019).
6. Myers, G. E., Wisner, E. L. & Sorensen, R. *Staphylococcus Aureus* Enterotoxin Sensitization Is Associated With Allergic Poly-sensitization and Allergic Multimorbidity in Adolescents. *Pediatrics* **142**, S217–S217 (2018).
7. Kim, B. E. & Leung, D. Y. M. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* **10**, 207–215 (2018).
8. Nakatsuji, T. *et al.* *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J. Invest. Dermatol.* **136**, 2192–2200 (2016).