



HAL
open science

Contribution de *Staphylococcus aureus* à l'immunopathologie de la dermatite atopique

Camille Braun

► **To cite this version:**

Camille Braun. Contribution de *Staphylococcus aureus* à l'immunopathologie de la dermatite atopique. Immunologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2022. Français. NNT : 2022LYO10065 . tel-04102412

HAL Id: tel-04102412

<https://theses.hal.science/tel-04102412v1>

Submitted on 22 May 2023

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.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale N° ED 340
Biologie Moléculaire, Intégrative et Cellulaire (BMIC)

Discipline : Immunologie

Soutenue publiquement le 14/10/2022, par :
Camille BRAUN

Contribution de *Staphylococcus aureus* à l'immunopathologie de la dermatite atopique

Devant le jury composé de :

Pr. Jean-François NICOLAS, Université Lyon 1, France

Président

Pr. Sébastien BARBAROT, Université de Nantes, France
Pr. Katia BONIFACE, Université de Bordeaux, France

Rapporteur
Rapporteuse

Pr. Marc FEUILLOLEY, Université de Rouen et Caen, France
Pr. Delphine STAUMONT, Université de Lille, France

Examineur
Examinatrice

Dr. Marc VOCANSON, INSERM, France
Pr. Audrey NOSBAUM, Université Lyon 1, France

Directeur de thèse
Co-directrice de thèse

Université Claude Bernard - LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme. Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directeur : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique des Procédés (GEP)	Directrice: Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Faculté des Sciences	Administrateur provisoir : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique (CPE Lyon)	Directeur : M. Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (EPSE)	Administrateur provisoire : M. Pierre CHAREYRON

Remerciements

Ce travail de thèse a été réalisé dans l'équipe « Immunité de l'épiderme et allergie », au Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111. Je tiens en premier lieu à remercier le Dr. Marc Vocanson, qui dirige cette équipe et m'a fait l'honneur de diriger cette thèse ; j'ai l'impression d'avoir grandi ... et vieilli à ses côtés durant ces 4 années. Je remercie également la Pre. Audrey Nosbaum, co-directrice de cette thèse, pour son implication dans ce travail et dans ma vie professionnelle.

J'adresse ma profonde gratitude aux Pr. Katia Boniface et Sébastien Barbarot d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, à la Pre. Delphine Staumont d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et de m'avoir soutenu lors des comités de suivi de thèse, et au Pr. Marc Feuilloley d'avoir bien voulu participer à ce jury de thèse, au milieu des immunologistes. Je remercie chaleureusement le Pr. Jean-François Nicolas de présider ce jury de thèse et pour son accompagnement pédagogique en allergologie et en immunologie.

Je souhaiterais ensuite remercier chaleureusement et sans limite l'ensemble de l'équipe MV/JFN pour leur soutien, leur aide dans les expérimentations et leurs encouragements tout au long de ce chemin (ce n'était pas gagné). Une pensée à tous les étudiants qui ont participé à ce projet de thèse. Mes remerciements également à l'équipe du PBES, qui a toujours été à l'écoute et d'une grande aide face à mon manque d'organisation et ma mucophobie, et de manière générale au personnel de la SFR Biosciences pour le partage de leurs connaissances et savoir-faire.

J'ai une pensée pour toutes les personnes rencontrées au CIRI. Un remerciement tout particulier pour les équipes Marvel et TH que j'ai côtoyées, dans une ambiance joyeuse d'entraide et de bienveillance.

Un immense merci à l'équipe du service de Pédiatrie, pneumologie, allergologie et mucoviscidose de l'HFME, en premier lieu au Pr. Philippe Reix, pour leur accueil, leur aide et leur patience ces derniers temps, sans laquelle je n'aurais pas pu mener à bien ce projet dans les temps.

Enfin, un merci infini à ma famille et mes amis, surtout pour ces derniers mois durant lesquels vous m'avez supporté et, surtout, m'avez aidé de bien des manières.

Résumé du travail de thèse

Contribution de *Staphylococcus aureus* à l'immunopathologie de la dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique associée à une colonisation cutanée à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Certaines études suggèrent que la colonisation à *S. aureus* pourrait survenir avant même l'apparition des symptômes de DA.

Ce travail de thèse a porté sur le rôle de *S. aureus* en tant que déclencheur des symptômes cutanés de la DA, ce qui avait été peu exploré jusqu'alors. L'objectif était de caractériser les principaux facteurs bactériens et les mécanismes immunitaires subséquents par lesquels *S. aureus* déclenche une inflammation de type DA. Nous avons pour cela utilisé un modèle expérimental d'exposition épicutanée à *S. aureus* induite chez la souris, sur une peau intacte ou inflammée. Ce travail a permis de (i) confirmer que des souches cliniques de *S. aureus* ont la capacité d'induire une inflammation cutanée de type DA, mais également de démontrer que : (ii) l'induction d'une inflammation de type DA sur une peau intacte dépend de la densité bactérienne à laquelle la peau est exposée, la production de facteurs de virulence bactériens, la viabilité des bactéries ; (iii) l'inflammation induite par la bactérie colonisant une peau intacte est médiée essentiellement par l'immunité innée, notamment les monocytes/macrophages et l'inflammasome ; (iv) l'accumulation de lymphocytes T résidents mémoires à distance de l'exposition à la bactérie sur une peau intacte n'induit pas de réactions d'hypersensibilité cutanée en cas de réexposition à la bactérie. Toutefois, à partir de données préliminaires, nous avons également démontré que (v) la modulation du microenvironnement cutané au moment de la primo-exposition à *S. aureus* permet de promouvoir une réponse mémoire soit pathogénique de type hypersensibilité, soit protectrice lors d'une réexposition à la bactérie.

L'ensemble de ce travail suggère un rôle de *S. aureus* dans l'induction des symptômes de DA et permet de souligner l'importance de l'immunité innée dans ce phénomène et du microenvironnement cutané en vue de la réponse mémoire vis-à-vis de la bactérie, offrant des perspectives aussi bien dans la prise en charge des patients atteints de DA que dans le domaine de la vaccination anti-*S. aureus*.

Mots-clés : dermatite atopique – *Staphylococcus aureus* – peau intacte – immunité innée – réponse mémoire – microenvironnement cutané

Thesis abstract

Contribution of *Staphylococcus aureus* to immunopathology of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory dermatosis associated with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) skin colonization. Some studies suggest that *S. aureus* colonization may occur even before the onset of AD symptoms.

This thesis focused on the role of *S. aureus* as a trigger of AD skin symptoms, which had been little explored until now. The objective was to characterize the main bacterial factors and subsequent immune mechanisms by which *S. aureus* triggers AD-like inflammation. To this end, we used an experimental model of epicutaneous exposure to *S. aureus* induced in mice, on intact or inflamed skin. This work allowed us to (i) confirm that *S. aureus* clinical strains have the capacity to induce AD-like skin inflammation, but also to demonstrate that : (ii) the induction of an AD-like inflammation on intact skin depends on the bacterial density to which the skin is exposed, the production of bacterial virulence factors, the viability of the bacteria; (iii) the inflammation induced by the bacterium colonizing intact skin is mainly mediated by innate immunity, notably monocytes/macrophages and inflammasome ; (iv) the accumulation of resident memory T cells remote from bacterial exposure on intact skin does not induce cutaneous hypersensitivity reactions upon re-exposure to *S. aureus*. However, based on preliminary data, we have also demonstrated that (v) modulation of the skin microenvironment at the time of primary exposure to *S. aureus* promotes either a pathogenic hypersensitivity-type memory response or a protective response upon re-exposure to the bacteria.

This work suggests a role for *S. aureus* in the induction of AD symptoms and highlights the importance of innate immunity in this phenomenon and of the cutaneous microenvironment for the memory response to the bacteria, offering prospects both in the management of patients with AD and in the field of anti-*S. aureus* vaccination.

Key words: atopic dermatitis – *Staphylococcus aureus* – intact skin – innate immunity – memory response – cutaneous microenvironment

Ce travail de thèse a été effectué au

Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI)

INSERM U1111

Equipe « Immunité de l'épiderme et allergies »

Dirigée par le Dr. Marc Vocanson

21 Avenue Tony Garnier

69365 Lyon Cedex 07, France

A ma femme et mes deux enfants,
évidences au milieu de ces incertitudes.

« Les œuvres de l'Éternel sont grandes,
Recherchées par tous ceux qui les aiment. »

Psaume 111

Table des matières

RÉSUMÉ DU TRAVAIL DE THÈSE	7
THESIS ABSTRACT	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS	21
ABRÉVIATIONS	23
AVANT-PROPOS	24
INTRODUCTION	25
PARTIE 1. ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	29
CHAPITRE 1. LA PEAU ET LE MICROBIOTE CUTANÉ : UN MUTUALISME PROMOUVANT L'HOMÉOSTASIE	31
1. LES INTERACTIONS ENTRE UN MICRO-ORGANISME ET UN HOTE	31
2. LA PEAU : ELEMENTS STRUCTURELS ET FONCTION BARRIERE	33
2.1 L'EPIDERME	34
2.1.1 Le kératinocyte, pilier de la fonction barrière de la peau	34
2.1.2 Autres cellules de l'épiderme	36
2.2 LE DERME	37
2.2.1 Le derme, tissu de structure de la peau	37
2.2.2 Le derme, tissu de défense immunitaire	38
2.3 L'HYPODERME	40
2.4 ASPECTS FONCTIONNELS DE LA PEAU : ROLE DE BARRIERE	40
3. LE MICROBIOTE CUTANE	55
3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DU MICROBIOTE CUTANE	55
3.2 AUTO-REGULATION DU MICROBIOTE CUTANE	56
3.2.1 Quorum sensing	56
3.2.2 Production de peptides antimicrobiens par les bactéries commensales	58
3.3 MICROBIOTE CUTANE ET HOMEOSTASIE TISSULAIRE	59
3.3.1 Activation immunitaire par le microbiote cutané et tolérance	59
3.3.1.1 Senseurs de l'environnement et immunité innée	59
3.3.1.2 De l'immunité innée à l'immunité adaptative	61

3.3.2	Rôle de l'immunité induite par les commensaux dans l'homéostasie cutanée	65
3.3.2.1	Homéostasie cutanée et réparation tissulaire	65
3.3.2.2	Protection vis-à-vis des pathogènes	66
3.4	UNE AUTRE RELATION SYMBIOTIQUE SUR LA PEAU : INFECTION CUTANEE A <i>S. AUREUS</i>	68
3.4.1	Facteurs de virulence staphylococciques	70
3.4.1.1	Protéines ancrées à la paroi cellulaire	70
3.4.1.2	Facteurs de virulence sécrétés	70
3.4.2	Réponse immunitaire cutanée lors d'une infection cutanée à <i>S. aureus</i>	72
3.4.2.1	Les kératinocytes face à <i>S. aureus</i>	72
3.4.2.2	La cascade de l'immunité innée face à <i>S. aureus</i>	73
3.4.2.3	Rôle des lymphocytes dans la protection vis-à-vis de <i>S. aureus</i>	74

CHAPITRE 2 : LA DERMATITE ATOPIQUE, UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE LA BARRIÈRE CUTANÉE **76**

1.	EPIDEMIOLOGIE DE LA DA	76
2.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	77
2.1	PREDISPOSITION GENETIQUE	79
2.1.1	Gène codant pour la FLG	79
2.1.2	Autres gènes impliqués	80
2.1.3	Formes monogéniques de DA	81
2.1.3.1	Trois exemples de maladies monogéniques touchant la barrière cutanée	82
2.1.3.2	Trois exemples de pathologies monogéniques touchant l'immunité	82
2.2	ALTERATION DE LA FONCTION BARRIERE DE LA PEAU	83
2.2.1	Description de l'altération de la barrière cutanée	83
2.2.2	Causes de l'altération de la barrière cutanée	84
2.2.3	Conséquences de l'altération de la barrière cutanée	85
2.3	INFLAMMATION CUTANEE DANS LA DA	85
2.3.1	Inflammation de type 2	85
2.3.2	Autres caractéristiques de l'inflammation dans la DA	87
2.3.2.1	Immunité innée dans la DA	87
2.3.2.2	Cellules productrices d'IL-4 et 13	88
2.3.2.3	Immunités Th17, Th22, Th1, Tregs	88
2.4	VUE GLOBALE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DA (FIGURE 17)	90
2.5	NOTION D'ENDOTYPES	91
3.	DIAGNOSTIC DE LA DA	94
3.1	PRESENTATION CLINIQUE	94

3.2	CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUES	94
3.3	CRITERES DIAGNOSTIQUES ET DE SEVERITE DE LA DA	95
4.	HISTOIRE NATURELLE DE LA DA	96
5.	PRISE EN CHARGE DE LA DA	107
5.1	MESURES GENERALES	107
5.2	RESTAURATION DE LA BARRIERE CUTANEE	108
5.3	TRAITEMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES	108
5.3.1	Traitement d'attaque des poussées d'eczéma	108
5.3.2	Traitement d'entretien	109

CHAPITRE 3. DYSBIOSE À STAPHYLOCOCCUS AUREUS DANS LA DERMATITE

ATOPIQUE **110**

1.	DESCRIPTION DE LA DYSBIOSE CUTANEE A <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	110
1.1	MICROBIOTE CUTANE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DA	110
1.2	SOUCHES DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> DANS LA DA : QUELLE SPECIFICITE ?	111
2.	COLONISATION A <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> : CONSEQUENCE DE LA DA ? CAUSE DES PUSSEES DE DA ?	112
2.1	MECANISMES FAVORISANT LA COLONISATION CUTANEE A <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE DA	112
2.2	EVIDENCES CLINIQUES D'UNE AGGRAVATION DE LA DA PAR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	114
2.3	MECANISMES D'AGGRAVATION DE LA DA PAR <i>S. AUREUS</i>	115
2.3.1	Description des modèles expérimentaux d'inflammation induite par <i>S. aureus</i>	115
2.3.1.1	Modèles animaux	115
2.3.1.2	Modèles in vitro	116
2.3.2	Mécanismes par lesquels <i>Staphylococcus aureus</i> induit une inflammation cutanée	116
2.3.3	L'hypothèse microbio-allergique : <i>S. aureus</i> agit comme un allergène cutané.	125
3.	REVUE <i>THE ROLE OF SKIN DYSBIOSIS IN ATOPIC DERMATITIS</i>	126

CONCLUSION DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ET QUESTIONS SOULEVÉES

135

PARTIE 2. TRAVAIL DE RECHERCHE : ARTICLE

137

PARTIE 3. TRAVAIL DE RECHERCHE : DONNEES COMPLEMENTAIRES

205

PARTIE 4. DISCUSSION ET CONCLUSION

221

1. QUELS MECANISMES BACTERIENS INFLUENCENT LA CAPACITE DE <i>S. AUREUS</i> A INDUIRE DES LESIONS DE DA ?	225
1.1 SPECIFICITES DES SOUCHES DE <i>S. AUREUS</i> DANS LA DA	225
1.2 COMPETITION ENTRE LES BACTERIES CUTANEEES	227
2. LA REPONSE IMMUNITAIRE A <i>S. AUREUS</i> : UNE ALLIEE DE L'ORGANISME, UNIQUEMENT ?	228
3. DES LTRM PATHOGENIQUES OU PROTECTEURS SELON LE MICROENVIRONNEMENT CUTANE : UNE CLE DE COMPREHENSION POUR LA VACCINATION A <i>S. AUREUS</i> ET L'HYPOTHESE MICROBIO-ALLERGIQUE ?	230
3.1 LTRM SUR UNE PEAU INTACTE	231
3.2 HYPERSENSIBILITE CUTANEE A <i>S. AUREUS</i> DANS UN MODELE DE DA	232
3.3 LTRM PROTECTEURS DANS LA PEAU : UNE PISTE POUR UNE VACCINATION EFFICACE ?	234
4. <i>S. AUREUS</i> FACTEUR DECLENCHANT DE L'INFLAMMATION DE DA : QUELLES CONSEQUENCES SUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ?	235
CONCLUSION	237
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	241

Table des illustrations

Figure 1. Les différents types de symbiose.....	32
Figure 2. Schéma de la peau, avec ses différentes couches et les différentes strates de l'épiderme.....	34
Figure 3. Structure cellulaire de l'épiderme.....	35
Figure 4. Formation du <i>stratum corneum</i>	36
Figure 5. Décomposition des molécules de structure du derme.....	38
Figure 6. Représentation schématique des cellules immunitaires cutanées	39
Figure 7. Composition du microbiote cutané commensal, sur la base d'analyses transcriptomiques, en fonction des caractéristiques des sites cutanés étudiés	55
Figure 8. Illustration du quorum sensing agr de <i>S. aureus</i>	57
Figure 9. Cinétique de croissance et d'expression des facteurs de virulence de <i>S. aureus</i> ..	58
Figure 10. Localisation subcellulaire des PRR.....	61
Figure 11. Les lymphocytes T et les lymphocytes innés en miroir	63
Figure 12. Distribution de l'expression de différents peptides antimicrobiens selon les sites cutanés étudiés	67
Figure 13. Le comportement bactérien en fonction du contexte.....	69
Figure 14. Prévalence globale de la dermatite atopique sur 12 mois selon les pays avec intervalle de confiance à 95%.....	77
Figure 15. Schéma simplifié de la physiopathologie de la DA.....	78
Figure 16. Schéma de la barrière cutanée en peau saine et en cas de DA.....	84
Figure 17. Principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la DA.....	90
Figure 18. Différents endotypes correspondant à différents phénotypes de DA.....	92
Figure 19. Evolution au fil du temps des différents marqueurs d'inflammation dans le sang des personnes saines ou des patients atteints de DA	93

Figure 20. Principaux mécanismes décrits comme responsables de la colonisation cutanée à <i>S. aureus</i> dans la DA.....	113
Figure 21. Différents modèles « d'infection cutanée » à <i>S. aureus</i>	115
Figure 22. Schématisation de l'hypothèse allergique dans l'exacerbation de DA induite par <i>S. aureus</i>	127
Figure 23. <i>Staphylococcus aureus</i> induit une inflammation médiée essentiellement par l'immunité innée mais aussi une réponse adaptative spécifique modulée par le microenvironnement cutané	239

Abréviations

Abréviations utilisées dans le manuscrit en français ; les abréviations utilisées dans les articles en anglais sont rapportées dans les reproductions correspondantes.

ADAM10 : <i>A disintegrin and metalloproteinase 10</i>	LT : lymphocyte T
Agr-QS : quorum sensing Agr	LTB4 : leucotriène B4
AhR : <i>aryl hydrocarbon receptor</i> (récepteur d'aryl hydrocarbure)	LTReg : lymphocyte T régulateur
AIP : <i>autoinducer peptide</i> (peptide auto-inducteur)	LT _{rm} : lymphocyte T résident mémoire
BCR : <i>B-cell receptor</i> (récepteur des cellules B)	MC903 : calcipotriol
<i>C. acnes</i> : <i>Corynebacterium acnes</i>	MCP-1 : <i>monocyte chemotactic protein-1</i>
CCL : <i>CC chemokine ligand</i>	MDC : <i>monocyte-derived chemokine</i>
CCR : <i>CC chemokine receptor</i>	MSCRAMM : <i>microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules</i>
CLA : <i>cutaneous lymphocyte antigen</i>	NK : <i>natural killer</i>
CLR : <i>C-type lectin receptor</i>	NLR : <i>NOD-like receptor</i>
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité	PAM : peptide antimicrobien
CRTH2 : <i>chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells</i>	PAMP : <i>pathogen-associated molecular pattern</i>
CXCR : <i>C-X-C chemokine receptor</i>	PIE : perte insensible en eau
DA : dermatite atopique	PNN : polynucléaire neutrophile
DAMP : <i>danger-associated molecular pattern</i>	PRR : <i>pathogen recognition receptors</i>
DETC : <i>dendritic epidermal T cell</i>	PSM : <i>phenol-soluble modulin</i>
FLG : filaggrine	PVL : <i>Panton-Valentine leucidin</i> (leucocidine de Panton-Valentine)
FV : facteur de virulence	ROS : <i>reactive-oxygen species</i> (espèces réactives de l'oxygène)
G-CSF : <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>	<i>S. aureus</i> : <i>Staphylococcus aureus</i>
GF : <i>germ-free</i>	<i>S. epidermidis</i> : <i>Staphylococcus epidermidis</i>
GM-CSF : <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>	SCORAD : <i>Scoring Atopic Dermatitis</i>
Hla : hémolysine-α	STAT : <i>signal transducers and activators of transcription</i>
IFN : interféron	TARC : <i>thymus and activation-regulated chemokine</i>
Ig : immunoglobuline	TCR : <i>T-cell receptor</i> (récepteur des lymphocytes T)
IL : interleukine	TLR : <i>toll-like receptor</i>
ILC : <i>innate lymphoid cell</i> (lymphocyte inné)	TNF : <i>tumor necrosis factor</i>
IMQ : imiquimod	TSLP : <i>thymic stromal lymphopoietin</i>
LEKTI : <i>lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor</i>	
LB : lymphocyte B	

Avant-propos

Quand on m'a proposé un sujet de thèse sur le rôle de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA), j'arrivais de mon internat de pédiatrie où l'on nous enseignait simplement que les bactéries pouvaient soit coloniser, soit infecter la peau. La différence majeure entre colonisation et infection résidait exclusivement sur des signes cliniques : s'il n'y avait pas de signe de la présence de bactérie, on parlait de colonisation ; s'ils étaient présents (les classiques « rougeur, chaleur, œdème, douleur » auxquels on peut ajouter écoulement purulent, adénopathie périphérique, fièvre et d'autres), on parlait d'infection.

L'immersion dans le rôle de *S. aureus* dans la physiopathologie de la DA a bousculé ces conceptions : voilà qu'une bactérie, généralement étiquetée « pathogène » peut non seulement simplement coloniser la peau, mais aussi aggraver une maladie cutanée, sans provoquer d'infection concomitante.

Plus encore, ce travail de thèse a modulé ma conception très scolaire de la réponse immunitaire : voilà que je découvrais que des bactéries *commensales* cutanées, donc présentes naturellement sur la peau humaine, induisent une réponse immunitaire sans signe clinique d'inflammation ; que *S. aureus* induit une réponse immunitaire pro-inflammatoire qui, dans certains cas, va protéger l'organisme de la bactérie, mais parfois aura une action délétère sur le tissu. Y a-t-il une *bonne* et une *mauvaise* inflammation ? Dans le contexte d'interaction entre un pathogène et un hôte, il y a surtout un rapport de force entre deux organismes luttant pour leur survie, et des dommages collatéraux pour le tissu.

Ces quatre années ont donc été passionnantes. Il a fallu faire entrer ces quatre ans dans un manuscrit de quelques pages. Il n'est pas possible d'être exhaustif sur un sujet aussi vaste : « *Staphylococcus aureus* and skin », c'est 12 755 résultats dans PubMed, et 1 144 résultats pour « *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis ». J'ai donc été volontairement synthétique, en présentant les grands concepts sur la relation micro-organisme – peau, et sa modulation dans le cadre de la DA et de la colonisation cutanée à *S. aureus*. En tout cas, j'ai essayé...

Je souhaite une bonne lecture à toutes les curieuses et curieux qui me feront l'honneur de lire ce document.

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau, très fréquente dans les populations industrialisées. Elle s'exprime cliniquement par des poussées d'eczéma survenant généralement sur une peau sèche ; le signe clinique majeur de la DA est le prurit (Darsow et al., 2011), favorisant les complications infectieuses, les troubles du sommeil, les difficultés scolaires et comportementales... Elle impacte la qualité de vie des patients et de leur entourage (Drucker et al., 2017; Silverberg et al., 2018).

La physiopathologie de la DA associe une altération de la barrière cutanée et une inflammation cutanée, principalement médiée par les lymphocytes de type 2 (produisant des interleukines (IL)-4 et 13) innés (*innate lymphoid cells*, ILC) ou adaptatifs (lymphocytes T, LT) (Langan et al., 2020). Les traitements actuels reposent sur la restauration de la barrière cutanée par l'application d'émollients, et un traitement anti-inflammatoire topique par corticostéroïdes (Wollenberg et al., 2020). Chez certains patients, ces traitements peuvent être insuffisants. C'est pourquoi la compréhension des détails physiopathologiques de la DA doit permettre de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques, adaptées au cas par cas : on parle de médecine personnalisée (Cabanillas et al., 2017), qui permet d'ajuster les prises en charge aux endotypes/phénotypes de la DA.

Une grande majorité des patients atteints de DA ont une colonisation cutanée à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (Clausen et al., 2017; Guzik et al., 2005; Higaki et al., 1999; Leyden et al., 1974; Park et al., 2013; Totté et al., 2016) prédominant lors des poussées d'eczéma mais pouvant également persister en dehors (Byrd et al., 2017). La colonisation à *S. aureus* s'associe à une altération du microbiote cutané habituel, appelée dysbiose cutanée. Si la dysbiose cutanée est, de manière évidente, une conséquence des anomalies de la DA, à l'inverse, *S. aureus* pourrait aggraver la maladie. De nombreux mécanismes ont été décrits, essentiellement dans des modèles expérimentaux, *in vivo* ou *in vitro* (Youn et al., 2020) ; ils font très largement intervenir les facteurs de virulence (FV) staphylococciques, protéines membranaires ou sécrétées dans l'environnement extracellulaire pour que la bactérie adhère aux tissus, y prolifère et, dans certains cas, l'envahisse (Lacey et al., 2016). En réponse à cette invasion tissulaire, l'organisme humain a développé des mécanismes de défense immunitaire pour lutter contre la bactérie (Liu et al., 2018). Les kératinocytes sont les cellules-clés dans l'initiation de la réponse immunitaire, tandis que les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les monocytes et macrophages ont un rôle majeur dans l'élimination de *S. aureus* (Liu et al., 2018). Les FV vont également cibler ces cellules pour permettre à la bactérie de contourner la réponse immunitaire sans dommage pour elle (Foster et al., 2014; McGuinness

et al., 2016). Dans ce rapport de force, la bactérie induit des lésions cutanées et promeut une inflammation cutanée à laquelle elle tente d'échapper. C'est ce phénomène qui, chez les patients atteints de DA, pourrait provoquer des poussées d'eczéma ou les aggraver.

Le phénomène de colonisation cutanée à *S. aureus* doit être distingué de la surinfection bactérienne, durant laquelle l'eczéma s'aggrave mais s'associe à des signes d'infection, notamment un écoulement mélicérique voire purulent et des adénopathies périphériques (Liu et al., 2005).

La majorité des études traitant des mécanismes par lesquels *S. aureus* pourrait être impliqué dans la DA ont utilisé des modèles dans lesquels la bactérie colonisait une peau abîmée par différentes techniques (application sous occlusion des bactéries, réalisation de *tape-stripping* / rasage et dépilation, co-administration d'allergènes). Les lésions cutanées induites par *S. aureus* dans ces modèles s'apparentent souvent à des lésions de type surinfection cutanée. Si ces modèles sont intéressants pour comprendre comment *S. aureus* pourrait aggraver des phénomènes inflammatoires de la DA, ils ignorent les mécanismes par lesquels *S. aureus* pourrait initier l'inflammation. Or des données épidémiologiques suggèrent un rôle important de la bactérie dans l'immunopathologie de la DA, car la colonisation cutanée à *S. aureus* pourrait précéder l'apparition des symptômes de la maladie (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020).

Une des hypothèses fréquemment proposées est que *S. aureus* pourrait jouer un rôle d'allergène, en induisant des symptômes allergiques cutanés en cas de nouvelle colonisation de la peau : c'est l'hypothèse microbio-allergique. Elle repose sur la détection dans le sang des patients d'immunoglobulines (Ig) E (Bunikowski et al., 1999; Leung et al., 1993; Orfali et al., 2015; Wit et al., 2018) et d'une réponse T mixte type 2/type 17 (Farag et al., 2022) spécifiques de FV staphylococciques. Le rôle de cette réponse adaptative n'est cependant pas déterminé (protection contre les infections ? induction de réactions d'hypersensibilité allergique ?) et l'hypothèse microbio-allergique, bien qu'intéressante et concordante avec la physiopathologie de la DA, n'a jamais été confirmée ou bien infirmée.

L'objectif de ce travail de thèse a donc été de caractériser la réponse immunitaire induite par la colonisation d'une peau intacte par des souches de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA, afin de déterminer (i) la capacité de *S. aureus* à initier une inflammation de type DA, (ii) comprendre les mécanismes bactériens et immunologiques régissant ce phénomène et (iii) explorer l'hypothèse microbio-allergique en caractérisant la réponse mémoire cutanée à *S. aureus*.

Pour cela, nous avons utilisé un modèle de colonisation cutanée à *S. aureus* déjà décrit précédemment (Byrd et al., 2017), consistant en plusieurs applications épicutanées de souches cliniques de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA. Dans ce modèle, nous avons caractérisé la réponse clinique à la bactérie, ainsi que la réponse immunitaire primaire, c'est-à-dire lors de la primo-exposition à la bactérie. Nous nous sommes intéressés aux cytokines exprimées et aux cellules infiltrant la peau, et avons cherché à déterminer les cellules clé dans l'initiation de l'inflammation, de même que les mécanismes bactériens impliqués. A distance de la primo-exposition à *S. aureus*, nous avons analysé la réponse mémoire en étudiant la réponse humorale et cellulaire systémique, et en caractérisant les lymphocytes T résidents mémoires (LT_{rm}), décrits comme acteurs majeurs des réactions d'hypersensibilité cutanée de type eczéma allergique de contact (Gamradt et al., 2019; Vocanson et al., 2009).

Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer si la qualité du microenvironnement cutané lors de la primo-exposition à *S. aureus* pouvait influencer la réponse mémoire lors d'une réexposition à la bactérie, en utilisant des modèles de co-application irritant + *S. aureus* ou en appliquant la bactérie sur une peau déficiente en protéine filaggrine (FLG), une protéine clé dans la fonction barrière de la peau.

La compréhension des mécanismes impliqués dans l'initiation d'une réponse inflammatoire à *S. aureus* nous semble d'un grand intérêt pour approfondir la physiopathologie de la DA, définir des profils de patients différents permettant de proposer des traitements personnalisés, en prévention et en traitement des poussées d'eczéma.

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1. La peau et le microbiote cutané : un mutualisme promouvant l'homéostasie

S'intéresser au rôle de *S. aureus* dans la DA, c'est s'intéresser à la relation entre une bactérie et son hôte, la peau. Cette relation, dans le contexte de DA, est une altération du rapport normal entre le microbiote cutané et la peau. Dans ce chapitre, nous aborderons les éléments clés de la relation symbiotique à l'homéostasie cutanée afin de nous familiariser avec ce système particulier.

1. Les interactions entre un micro-organisme et un hôte

Au sein du biome terrien, les êtres vivants (micro-organismes, végétaux, animaux, humains) se côtoient et interagissent en maintenant une cohérence favorable à la vie. Ces interactions sont désignées par le terme « symbiose », utilisé pour la première fois par Anton de Bary, un chirurgien prussien passionné par l'étude des champignons et des végétaux, dans sa monographie *Die Erscheinung der Symbiose* (Bary, 1879). Alors que sa définition a depuis été l'objet de nombreuses controverses, usages et mésusages¹, modifications, elle apparaît aujourd'hui encore la plus simple et la plus claire : c'est « l'association vivante d'espèces différentes » (Bary, 1879). Des diverses discussions autour de cette définition naîtront les différentes interactions schématisées dans la Figure 1 (Martin and Schwab, 2012).

Les interactions symbiotiques entre un hôte humain et des micro-organismes sont essentiellement :

- Le commensalisme : l'interaction est bénéfique à un seul acteur de l'interaction, généralement le micro-organisme. Il est possible que ce type d'interaction soit minoritaire, voire inexistant dans les relations micro-organisme / hôte et qu'il définisse une relation dont on ne connaît pas encore le bénéfice ou les conséquences néfastes pour l'organisme ;
- Le mutualisme : l'interaction est bénéfique pour les deux acteurs. Les interactions entre le microbiote cutané et la peau sont généralement des mutualismes, à la lumière des découvertes de ces dernières années, décrites dans les parties suivantes ;

¹ Illustration du mésusage du terme symbiose (ou en tout cas de la différence entre langage scientifique et langage populaire) dans *Star Wars – Episode 1 : La Menace Fantôme* : le maître Jedi Qui-Gon Jinn explique au jeune Anakin Skywalker que la symbiose est « l'association réciproquement profitable de deux organismes vivants ». Il définit en fait le mutualisme.

- Le parasitisme : l'interaction est bénéfique pour un acteur de l'interaction (l'exploitant) mais délétère pour l'autre acteur (l'exploité). C'est le cas lors des infections cutanées, où la bactérie en cause induit des lésions cellulaires chez l'hôte pour survivre.

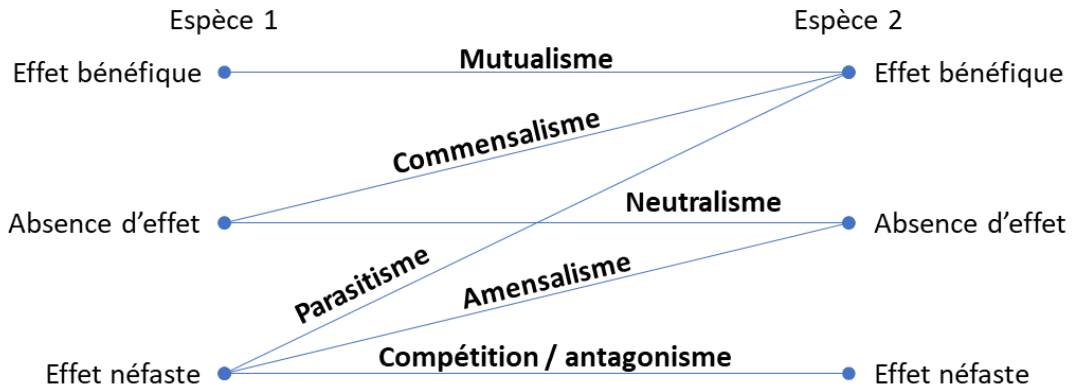


Figure 1. Les différents types de symbiose. Le schéma identifie les différentes relations symbiotiques, selon l'effet (bénéfique/néfaste/absence d'effet) sur chacune des deux espèces en symbiose. D'après (Martin and Schwab, 2012).

Le microbiote commensal² et l'hôte humain créent grâce à cette relation symbiotique un ensemble vivant appelé holobionte. La définition de ce nouveau système permet de ne pas considérer le microbiote comme un organe appartenant à l'organisme humain, mais à lui maintenir son individualité tout en l'intégrant à un système où il joue un rôle fondamental pour le maintien de l'homéostasie de l'hôte.

²Par habitude, le « microbiote commensal » définit le microbiote s'intégrant dans une relation de commensalité ou de mutualisme avec l'hôte ; c'est le microbiote « non pathogénique » à l'état homéostatique, par opposition aux « pathogènes », qui s'inscrivent dans une relation de parasitisme. Ces termes seront donc utilisés tout au long du manuscrit.

2. La peau : éléments structurels et fonction barrière

La peau est un vaste organe, ayant une surface moyenne de 1,8 m² chez l'adulte et représentant environ 15% du poids du corps. Situé à l'interface entre l'organisme et l'environnement, son rôle principal est celui de barrière, maintenant l'intégrité du corps face aux agressions physiques, chimiques et biologiques de l'environnement (rayonnements ultraviolets, pollutions, pollens, cosmétiques, micro-organismes...)(Menon et al., 2012). La peau participe également au maintien de l'homéostasie³ de l'organisme grâce à ses fonctions métabolique, neuroendocrine (production d'hormones et de neurotransmetteurs comme les catécholamines et les sérotonines (Bocheva et al., 2019; Cibrian et al., 2020; Slominski, 2005)), la synthèse de vitamine D qui nécessite une exposition aux rayonnements ultraviolets (Kechichian and Ezzedine, 2018) et la régulation de la température de l'organisme (Romanovsky, 2014). C'est aussi un organe sensitif, riche en terminaisons nerveuses, et un organe « relationnel », jouant un rôle majeur dans l'aspect extérieur et l'expression non verbale (Morrison et al., 2010).

La peau est composée de trois couches anatomiques (Figure 2). L'épiderme, couche la plus superficielle, est composé en grande majorité de cellules épithéliales appelées kératinocytes ; il est l'acteur principal de la fonction barrière de la peau. Le derme est un tissu de structure composé d'une matrice collagèneuse, traversée de vaisseaux sanguins et où résident et transitent de nombreuses cellules de l'immunité. L'hypoderme, enfin, est la couche la plus profonde, composée de cellules graisseuses, avec une fonction métabolique et neuroendocrine.

³ L'homéostasie est « le processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales » (Larousse).

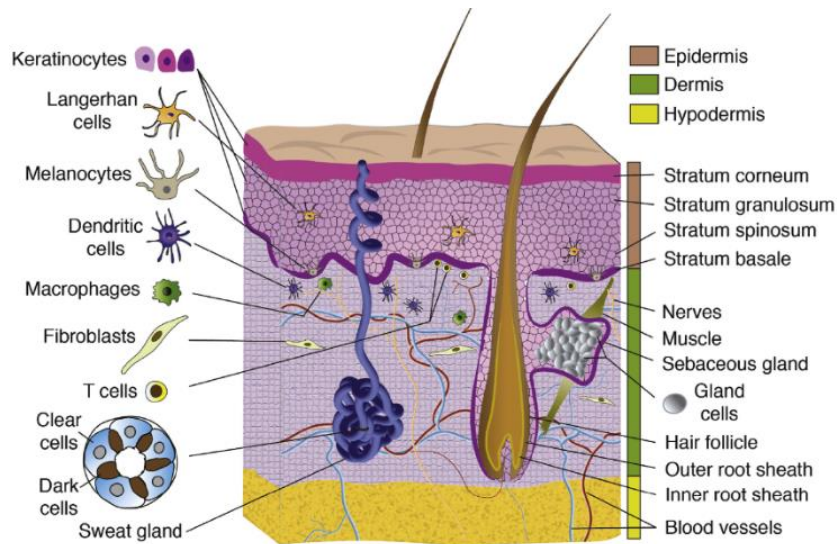


Figure 2. Schéma de la peau, avec ses différentes couches et les différentes strates de l'épiderme.
Issue de (He et al., 2020)

2.1 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau, composée à 90% de kératinocytes et dont l'épaisseur est en moyenne de 75 à 150 μm , pouvant atteindre 600 μm au niveau des paumes et des plantes de pied. Il s'agit d'un épithélium⁴ stratifié, dont les strates correspondent aux états de différenciation des kératinocytes, permettant notamment un renouvellement continu du tissu.

La fonction barrière de la peau est assurée principalement par l'épiderme (Lefèvre-Utile et al., 2021) et repose sur un ensemble dynamique impliquant les kératinocytes et leur stade de différenciation ultime, les cornéocytes, ainsi que de nombreuses protéines de structure et des lipides sécrétés dans la matrice extracellulaire.

2.1.1 Le kératinocyte, pilier de la fonction barrière de la peau

Les kératinocytes sont les cellules épithéliales de l'épiderme. Ils se différencient depuis le *stratum basale*, centre germinatif de l'épiderme, jusqu'au *stratum corneum*, où les kératinocytes ont perdu leur noyau et se trouvent inclus dans une matrice lipidique et protéique sous forme de cornéocytes. Entre ces deux strates, d'autres sont formées des kératinocytes à des stades divers de différenciation (Figure 3), produisant des protéines spécifiques à chaque stade de différenciation.

⁴ Tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches de cellules jointives, reposant sur une lame basale (Larousse).

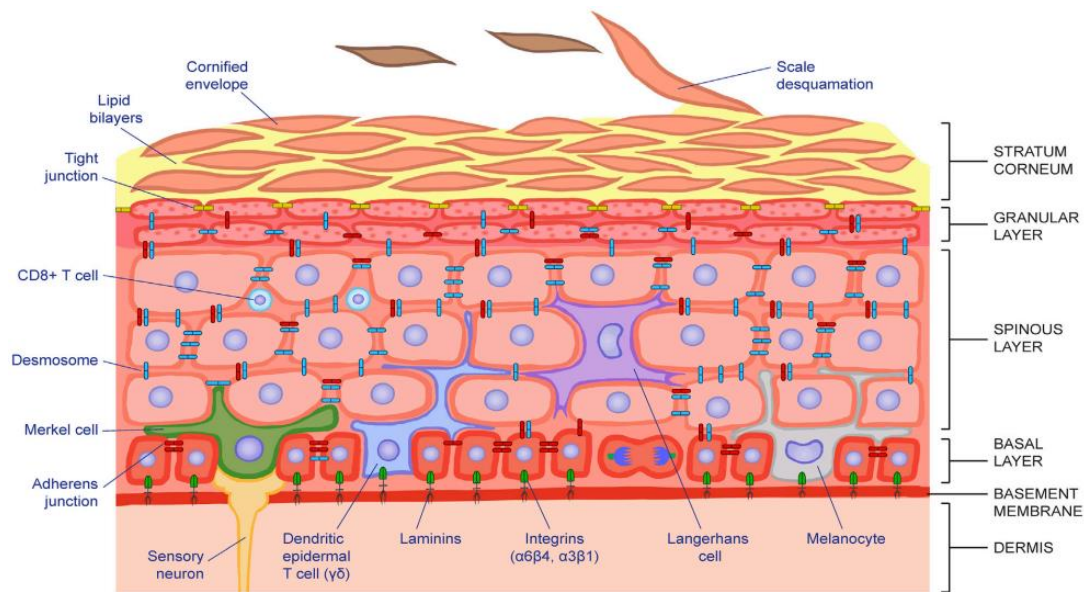


Figure 3. Structure cellulaire de l'épiderme. Les cellules ainsi que les jonctions intercellulaires ou à la membrane basale sont schématisées. Issue de (Uy Gonzales and Fuchs, 2017).

Le tissu épidermique se structure grâce notamment aux jonctions intercellulaires (desmosomes et jonctions serrées)(Garcia et al., 2018) et aux hémidesmosomes (composés d'intégrines et de laminines) qui lui permettent d'adhérer à la membrane basale (Walko et al., 2015)(Figure 3).

Deux éléments majeurs pour la fonction barrière de l'épiderme apparaissent au fil des stades de différenciation des kératinocytes :

- Les jonctions serrées (*tight junctions*) assurent une barrière d'interface liquide-liquide (Brandner et al., 2014) localisée à la première couche du *stratum granulosum* ; les jonctions serrées sont éminemment régulées par le microbiote, les caractéristiques physico-chimiques du tissu et son environnement inflammatoire (Ornelas et al., 2022) ;
- La cornification.

La cornification est la formation du *stratum corneum*, élément clé de la fonction barrière de la peau (Figure 4). Ce sont les kératinocytes de la couche granuleuse qui évoluent en cornéocytes en produisant les éléments protéiques et lipidiques assurant la structure de cette couche ultime. Le processus de cornification associe les événements suivants (Matsui and Amagai, 2015) :

- Les kératinocytes de la couche granuleuse perdent leurs noyaux et leurs organites intracellulaires ;
- La profilaggrine est maturée en FLG grâce à la libération du contenu des grains cytoplasmiques de kératohyaline. La FLG induit l'agrégation des filaments de kératine qui s'organisent en un réseau formant la matrice cytoplasmique des cornéocytes ;

- La FLG est protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui constituent les « facteurs hydratant naturels » (NMF pour *Natural Moisturizing Factors*) de la surface de la couche cornée ;
- La membrane cellulaire laisse place à l'enveloppe cornée, une enveloppe rigide, extrêmement résistante, et insoluble.

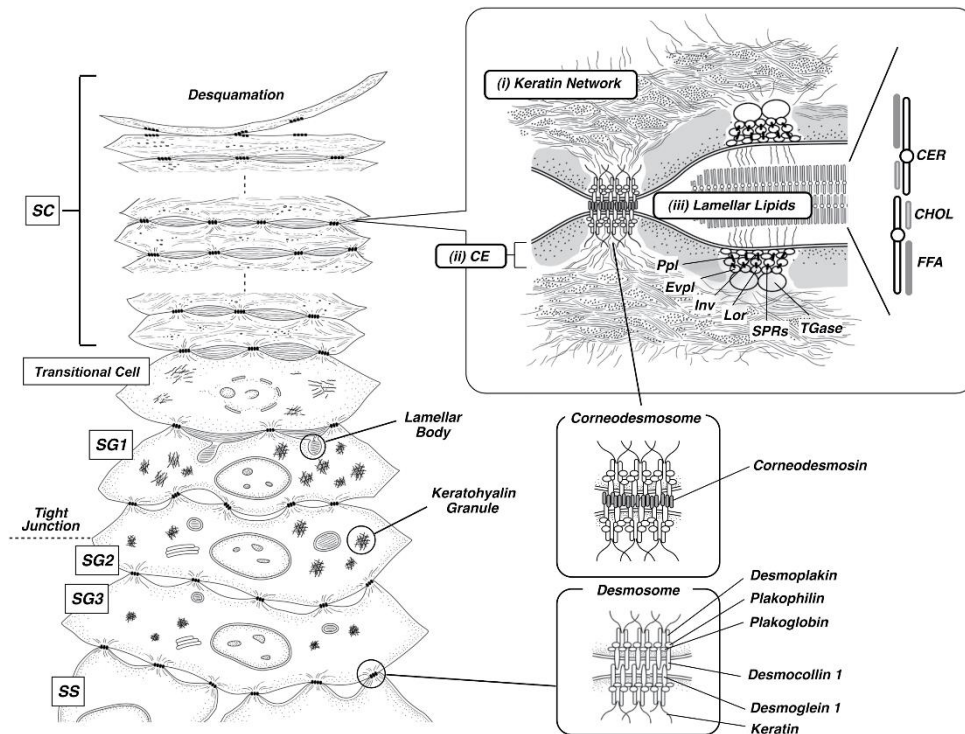


Figure 4. Formation du *stratum corneum*. Trois événements majeurs permettent la formation du *stratum corneum* : (i) la constitution d'un réseau de kératines, (ii) la formation de l'enveloppe cornée et (iii) la sécrétion de lipides intercellulaires. CE = enveloppe cornée, CER = céramides, CHOL = cholestérol, Evpl = envoplakine, FFA = acide gras libres, Lor = loricrine, Ppl = périplakine, SC = *stratum corneum*, SG = *stratum granulosum*, SPRR = small proline-rich proteins, SS = *stratum spinosum*. Issue de (Matsui and Amagai, 2015)

2.1.2 Autres cellules de l'épiderme

Outre les kératinocytes, on trouve dans l'épiderme des mélanocytes, des cellules de Langerhans, des cellules de Merkel et des LTrm CD8⁺.

Les mélanocytes sont des cellules de forme dendritique régulièrement réparties dans le *stratum basale* avec un ratio de 1 mélanocyte pour 10 kératinocytes, ou au niveau de l'infundibulum et au sommet des papilles dermiques dans les follicules pileux. Leur fonction essentielle est de produire la mélanine, qui protège la peau contre les effets néfastes des rayons ultraviolets, notamment le développement de cancers cutanés. Ils sont responsables de la coloration de la peau. Les mélanocytes sont également porteurs de récepteurs de

l'immunité innée⁵ de type PRR (*pathogen recognition receptors*) comme les TLR (*toll-like receptors*), et interagissent avec le système immunitaire cutané (Koike and Yamasaki, 2020).

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques immunitaires résidentes essentiellement au-dessus du *stratum basale*. D'origine hématopoïétique, elles acquièrent une capacité d'auto-renouvellement une fois résidente dans l'épiderme (Collin and Milne, 2016). Leur rôle est de présenter les antigènes qu'elles captent aux LT et B des ganglions drainant la peau, grâce à leur capacité de migration (Gallego et al., 2021). Elles peuvent induire une réponse inflammatoire ou tolérogène (Alhadj Ali et al., 2015; Guttman-Yassky et al., 2019a).

Les cellules de Merkel sont situées dans le *stratum basale*. Ce sont des mécanorécepteurs responsables de la sensation tactile fine. Elles détectent par leur microvillosités les déformations localisées et proches, et libèrent des neuromédiateurs vers les fibres nerveuses. Ce sont des acteurs-clés du système neuro-endocrino-immuno-cutané (Roosterman et al., 2006). Elles envoient des prolongements dendritiques entre les kératinocytes et les cellules de Langerhans et peuvent former des synapses avec des neurones sensoriels mais ne sont pas toujours associées à des nerfs.

L'épiderme ne contient aucun vaisseau ; en revanche, un grand nombre de terminaisons nerveuses y aboutissent (Boulais and Misery, 2008), faisant de l'épiderme un organe sensoriel d'une grande importance.

2.2 Le derme

Le derme est un tissu conjonctif⁶ principalement composé d'une matrice extracellulaire produite par les fibroblastes, qui composent la population cellulaire la plus représentée dans le tissu. Il a une épaisseur de 1 à 2 mm en moyenne, il est plus épais au niveau des paumes et de la plante des pieds (3 à 4 mm) et plus fin au niveau des paupières et du prépuce (0,6 mm).

2.2.1 Le derme, tissu de structure de la peau

Les fibroblastes sont des cellules à forte activité métabolique, dont l'étude et la classification sont délicates, car il s'agit d'une population hétérogène pour laquelle il n'existe pas de marqueurs spécifiques (Muhl et al., 2020).

⁵ L'immunité innée est l'immunité de première ligne, non spécifique d'antigène. Quand les récepteurs cellulaires de l'immunité innée présents à la surface ou à l'intérieur des cellules immunitaires, lient leur ligand, les cellules activent des voies de signalisation pouvant mener à la production de cytokines et de chimiokines, molécules permettant la communication immunitaire entre les cellules, à la prolifération ou la mort cellulaires, etc.

⁶ Les tissus conjonctifs se composent de cellules épithéliales baignées dans une matrice extracellulaire riche en protéines, sucres et eau. Ils ont essentiellement des fonctions de soutien, de cohésion, de nutrition et de défense immunitaire d'un organe.

Les fibroblastes produisent du collagène, de l'élastine, de la fibrilline, des facteurs de croissance et des enzymes dont des collagénases et des inhibiteurs de protéases pour régénérer et modeler la matrice extracellulaire (Figure 5). Les protéines formant des fibres et les collagènes définissent la structure mécanique rigide de la peau, tandis que les fibres élastiques permettent l'étirement. Les protéoglycans et les glycoprotéines créent un espace interstitiel hydraté osmotiquement actif. Les protéines matricellulaires ne contribuent pas à la structure mécanique de la matrice extracellulaire mais agissent plutôt comme des molécules de signalisation paracrines (Frantz et al., 2010)(Figure 5).

Les fibroblastes participent à la fonction barrière de la peau en organisant la jonction dermo-épidermique par la production de collagène de types IV et VII (Feru et al., 2016; Tajima and Pinnell, 1981). Ils interagissent également avec les kératinocytes et le système immunitaire, participent à l'homéostasie cutanée (Russo et al., 2020), sécrètent des facteurs de croissance (Kim et al., 2014b) et sont impliqués dans les réponses inflammatoires (Boothby et al., 2021; He et al., 2020) en produisant des cytokines (Juhl et al., 2020; Kim et al., 2014b).

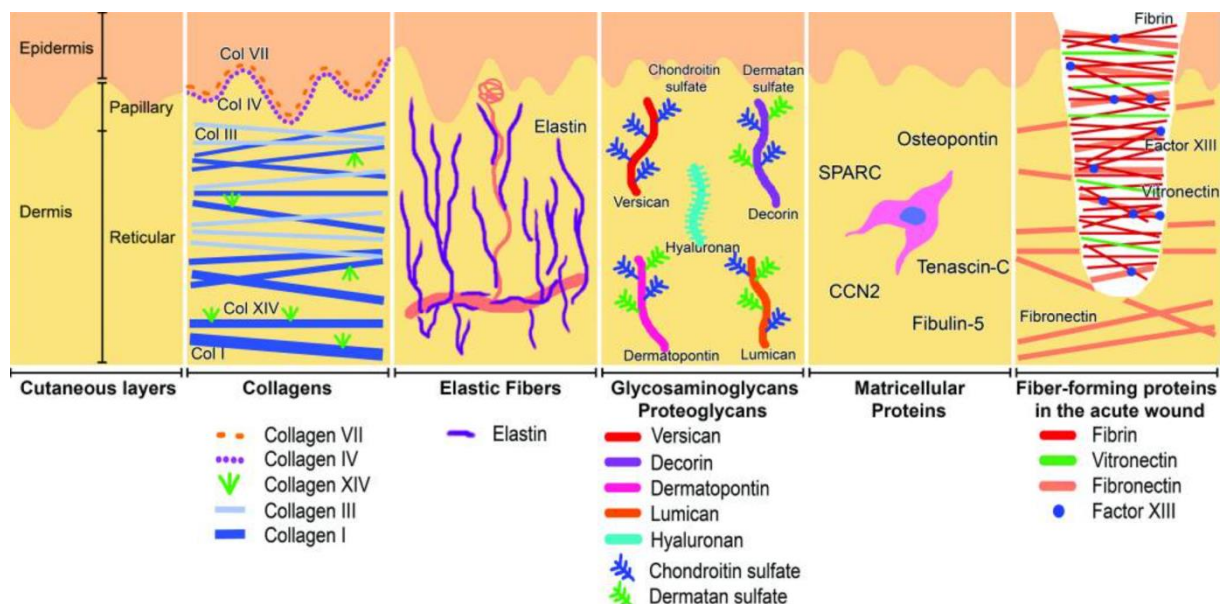


Figure 5. Décomposition des molécules de structure du derme. A gauche, les différentes couches du derme (derme réticulaire et derme papillaire) ; à droite, les protéines impliquées dans la réparation tissulaire en cas de lésion. Entre les deux, schématisation des collagènes, fibres élastiques, glycosaminoglycans et protéoglycans, et protéines matricellulaires composant le derme. CCN2 = Cyr61-Ctgf-Nov-2 ; Col = collagène ; SPARC = secreted protein, acidic and rich in cysteine. Issue de (Tracy et al., 2016)

2.2.2 Le derme, tissu de défense immunitaire

En plus des cellules cutanées de structure (kératinocytes et fibroblastes), capables de produire des cytokines et exprimant des protéines de reconnaissance à leur surface, de nombreuses cellules immunitaires professionnelles myéloïdes et lymphoïdes sont présentes dans la peau, principalement le derme (Quaresma, 2019). Ces cellules sont schématisées

dans la Figure 6 et ont été très précisément décrites dans la revue de J.A.S. Quaresma (Quaresma, 2019).

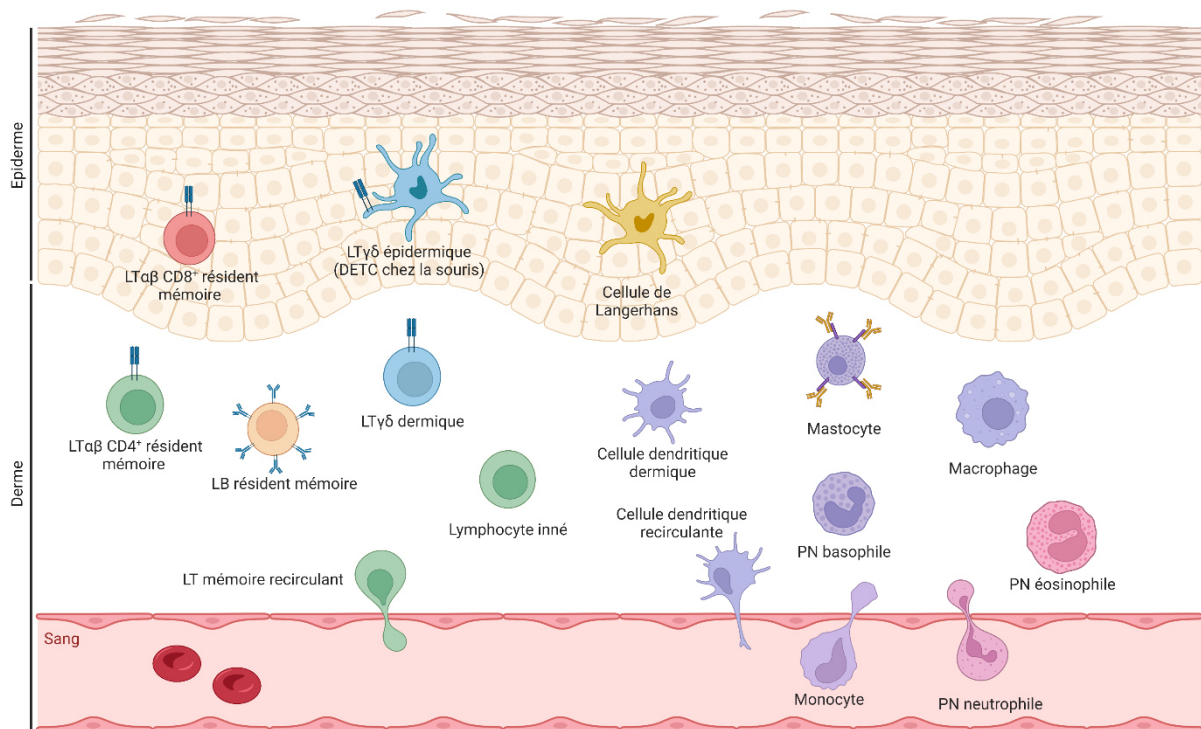


Figure 6. Représentation schématique des cellules immunitaires cutanées. Les lymphocytes Tαβ résidents mémoires épidermiques sont essentiellement CD8⁺, et dermiques essentiellement CD4⁺. Les lymphocytes Tγδ sont préférentiellement dermiques ; chez la souris, des lymphocytes Tγδ épidermiques (DETC : dendritic epidermal T cells) existent également en grand nombre, alors qu'ils sont peu retrouvés chez l'Homme. Parmi les lymphocytes résidents dans la peau, on retrouve également des lymphocytes B (LB) résidents mémoires et des lymphocytes innés (ILC : innate lymphoid cells). Les cellules dendritiques sont localisées dans le derme, ou dans l'épiderme pour les cellules de Langerhans. Les macrophages résidents et les mastocytes sont les cellules myéloïdes les plus représentées avec les cellules dendritiques. Le pool de macrophages est renouvelé grâce à l'infiltration de monocytes depuis la circulation sanguine. Les polynucléaires (PN) basophiles et éosinophiles s'accumulent dans la peau en plus faible nombre. Les PN neutrophiles proviennent généralement de la circulation sanguine et ne persistent pas dans la peau. D'après (Tong et al., 2015).

Ces cellules sont généralement issues de la circulation sanguine et infiltrent la peau au moment d'une stimulation pro-inflammatoire de l'épithélium cutané, attirées par la production tissulaire de chimiokines et cytokines. Après avoir infiltré la peau et été activées, ces cellules entrent dans un processus de mort cellulaire. Certaines populations cellulaires persistent toutefois et deviennent des cellules résidentes exprimant des protéines d'adhésion tissulaire, inhibant (au moins pour un temps) leurs processus de mort cellulaire et entrant dans une phase d'anergie. C'est par exemple le cas des cellules dendritiques dérivées des monocytes (Singh et al., 2016; Tamoutounour et al., 2013), de certains macrophages qui peuvent persister plusieurs semaines après une infection à *S. aureus* (Feuerstein et al., 2020a) et des LT_{rm} (Collins et al., 2016; Tokura et al., 2021). D'autres cellules peuvent également migrer de la peau dans la circulation systémique *via* les vaisseaux lymphatiques. C'est par exemple le cas des cellules dendritiques, qui migrent vers les organes lymphoïdes secondaires pour présenter

un peptide antigénique aux LT naïfs pour les éduquer ou aux LT spécifiques d'antigène pour les activer (Otsuka et al., 2018; Worbs et al., 2017).

2.3 L'hypoderme

L'hypoderme est le tissu adipeux cutané. Il a deux fonctions principales : énergétique (stockage et libération des lipides) et endocrinienne (synthèse et sécrétion des adipokines). Quelques données de la littérature suggèrent un rôle des adipocytes cutanés dans la réponse immunitaire contre *S. aureus* (Dokoshi et al., 2020; Zhang et al., 2015a).

2.4 Aspects fonctionnels de la peau : rôle de barrière

La fonction principale de la peau est de fournir une barrière entre l'environnement et l'organisme, pour maintenir l'homéostasie. Cette barrière est assurée en grande partie par l'épiderme, notamment par le *stratum corneum*, mais d'autres acteurs interviennent, comme les cellules immunitaires dermiques.

La fonction barrière de la peau a fait l'objet d'un travail bibliographique intitulé *Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier*, publié dans la revue *International Journal of Molecular Science* en 2021. Le lecteur en trouvera ici une reproduction.



Review

Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier

Alain Lefèvre-Utile ^{1,2,†}, Camille Braun ^{3,4,†}, Marek Haftek ⁵ and François Aubin ^{6,7,*}

¹ Sce de Pédiatrie Générale et Urgence pédiatrique, Hôpital Jean Verdier, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 93140 Bondy, France; alain.lefevreutile@gmail.com

² Unité 976 HIPI, Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris, Inserm, 75010 Paris, France

³ Centre international de Recherche en Infectiologie, Inserm U1111, Université Claude Bernard Lyon 1, 69007 Lyon, France; camille.braun@inserm.fr

⁴ Sce de Pneumologie Pédiatrique et Allergie, Hôpital Femme Mère Enfant, 69500 Bron, France

⁵ CNRS UMR5305, Laboratory of Tissue Biology and Therapeutic Engineering, LBTI, Lyon1 University, 69100 Lyon, France; marek.haftek@univ-lyon1.fr

⁶ Inserm U1098, Université de Franche Comté, 25000 Besançon, France

⁷ Sce de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire, 25000 Besançon, France

* Correspondence: francois.aubin@univ-fcomte.fr

† Authors contributed equally.

Abstract: The epidermis is a living, multilayered barrier with five functional levels, including a physical, a chemical, a microbial, a neuronal, and an immune level. Altogether, this complex organ contributes to protect the host from external aggression and to preserve its integrity. In this review, we focused on the different functional aspects.

Keywords: epidermis; skin barrier; stratum corneum; ceramides; keratinization; desmosomes; tight junctions; immunity; sensory nerves; microbiome



Citation: Lefèvre-Utile, A.; Braun, C.; Haftek, M.; Aubin, F. Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 11676. <https://doi.org/10.3390/ijms222111676>

Academic Editor: Kyung-Min Lim

Received: 4 August 2021

Accepted: 25 October 2021

Published: 28 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The skin, measuring around 2 m² in an adult, is our largest organ and provides our organism with integrity and identity. It also allows exchange with our environment, while simultaneously mediating protection from it. The most important function of the skin is to provide an effective barrier between the internal and external environments of an organism [1–7]. The epidermis provides an interface/outside-inside barrier that contributes to three primary functions: limiting passive water loss, protecting against environmental aggressions (e.g., chemical, ultraviolet light, allergens . . .), and preventing microbial infection. In addition, the epidermis should be able to mount an effective regenerative response after injury, since integrity of the skin barrier is required to fulfill its functions [8]. Five functional aspects of the cutaneous barrier can therefore be distinguished, including a physical, a chemical, a microbial, a neuronal, and an immune level.

1. Physical Protection

The epidermis is characterized by a highly cohesive, multilayered cell architecture. Living cell layers of the epidermis are crucial in the formation and maintenance of the barrier on two different levels. First, keratinocytes form the outermost protective, dead layer of the skin—the cornified or horny layer (*stratum corneum*, SC), through a complex terminal differentiation process named keratinization. Second, the living cell layers form a resilient tissue by providing mechanical cohesion between cells by means of desmosomes, adherens junctions (AJ), and tight junctions (TJ) (Figure 1).

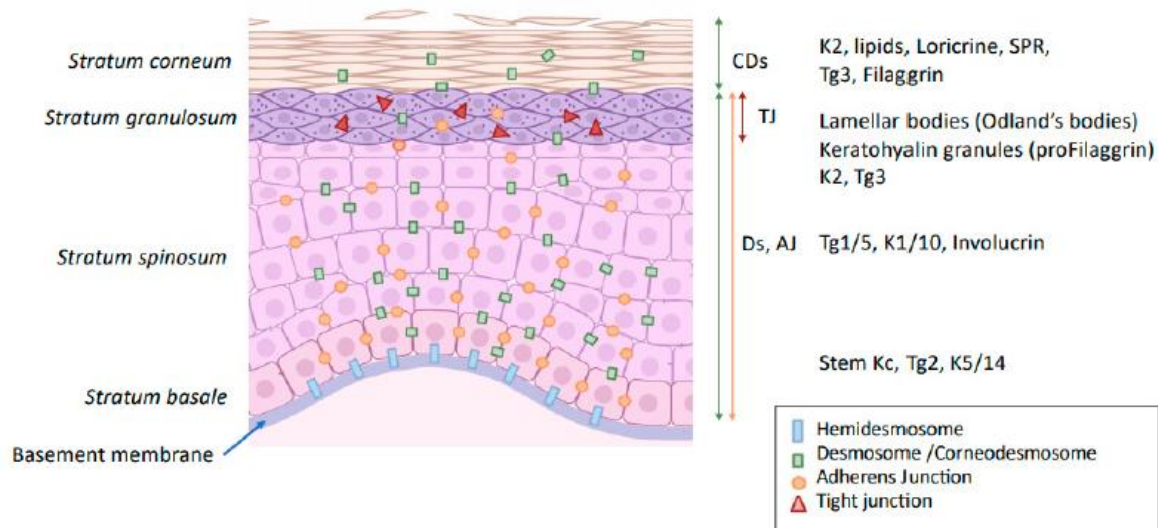


Figure 1. Modification of intercellular junction along keratinocyte differentiation. Kc: keratinocytes Ds: desmosome; CDs: corneodesmosome; TJ: tight junction; AJ: adherens junction; K: keratin; Tg: transglutaminase; SPR: small proline-rich proteins.

1.1. Keratinization

The epidermis is a stratified epithelium composed of morphologically distinct cellular layers that reflect the keratinocyte terminal differentiation process. Depending on the anatomical location, these layers from deep to superficial are: *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum*, and *stratum corneum* (SC).

The *stratum lucidum* is morphologically distinguishable only in the thick and hairless skin of palms and soles. It is composed by two to three layers of dead and anucleate keratinocytes (corneocytes) presenting particular colorless staining properties at the basal part of the horny layer. Within the epidermis, keratinocyte proliferation is restricted to the basal cell layers. After mitosis, keratinocytes progressively differentiate and migrate through the epidermis towards skin surface, to finally lose their nuclei and other cellular organelles, cornify and flatten, thus forming the SC [2]. The process of keratinization is accompanied by expression of different constitutive proteins characteristic for each differentiation stage (Figure 1).

Keratin (K) is the main structural protein, contributing to 30%–80% of the total epidermal proteins. More than 50 mammalian keratins have been identified and characterized. Keratins can be sub-classified into two distinct classes: Type I keratins, including K9 to K40, are relatively acidic whereas type II keratins, including K1 to K8 and K71 to 86, are more basic. The active keratin genes are clustered into two dense regions of the chromosomes 12q and 17q [9]. Keratins are arranged by pairs belonging to the two aforementioned families to form intermediate filament bundles of the cytoskeleton.

In the *stratum granulosum*, keratinocytes contain filaggrin (FLG)-rich keratohyalin granules (KHGs) with filaggrin (FLG) and lamellar granules (LGs, lamellar bodies) containing lipids, proteases, protease inhibitors, antimicrobial peptides (AMP), and some structural proteins (e.g., corneodesmosin). Granular keratinocytes are crucial to SC homeostasis and barrier function through (1) the production and release of LG content to the extracellular spaces beneath SC [10,11] and (2) the liquid-liquid phase changes and biochemical transformations of KHG proteins [4].

As the outermost layer of the skin, the SC is the first line of the outside-in cutaneous barrier. The SC is composed of flattened, multilayered anucleate keratinocytes called

corneocytes, surrounded by multiple planar lamellae sheets of lipid lamellae, enriched in ceramides, cholesterol, and free fatty acids (FFA) [12,13]. Cornification is the last stage of terminal differentiation leading to cell death. All metabolic activity ceases, cells lose their organelles including the nucleus, and lipids and proteins are extruded to fill the spaces between cornified cells, effectively sealing the skin. At the skin surface, dead corneocytes are progressively shed off and the relatively constant thickness of the SC is maintained through continuous keratinization at the bottom [14].

Although evidence exists for a role of organelle disintegration, proteases, nucleases, and transglutaminases contributing to cell death, the molecular coordination of this mode of programmed cell death is far from understood [15–17]. Disorganized apoptotic or necrotic cell death would lead to the release of DAMPs (danger-associated molecular patterns including self antigens), inflammation autoimmunity, and disturbance of the differentiation process of adjacent keratinocytes. Interestingly, it has been demonstrated that keratinocytes may activate non-apoptotic and non-necroptotic pathways, i.e., autophagy, to prevent premature cell death during terminal differentiation. In addition, autophagy is involved in the immune response and neutralizes pathogens and clears senescent cells [15–17]. However, the autophagy machinery can either protect or cause autoimmune disorders. The physiological circumstances that govern this “balancing act” are not well understood. The cytokine microenvironment from dying immune cells, pathogens, or senescent cells can potentially direct the autophagic response in skin. It has been suggested that autophagy may participate in various physiological activities to ensure the smooth and quiescent operation of the immunotolerant environment and to maintain skin integrity [16].

The “brick and mortar model” has been proposed to illustrate the SC architecture [14,18]. Protein and lipid envelopes surround each brick, i.e., the corneocyte. The corneocyte protein envelope includes mainly loricrin, involucrin, small proline-rich proteins (SPRPs), and filaggrin (FLG), which are substrates for the enzymatic action of transglutaminases [19,20]. The corneocyte lipid envelope is a monolayer of ceramides that serves as a scaffold for the organization of intercellular lamellar lipids of the SC. The “mortar” component is a lipid-rich matrix composed of ceramides, cholesterol, and FFA modified by different SC enzymes. The SC extracellular matrix contains not only lipids but also enzymes, structural proteins, and antimicrobial peptides [21]. The inter-corneocyte lipids/proteins matrix and protein-rich corneocytes are critical for the formation of the functional skin barrier.

A major component of the barrier is the multifunctional epidermal protein FLG. FLG derives from a large precursor, pro-FLG contained into the KHGs of the *stratum granulosum* keratinocytes [22]. As keratinocytes cornify, pro-FLG undergoes dephosphorylation and enzymatic processing to deiminated filaggrin molecules dispersed in the corneocyte interior and becomes partially crosslinked to cornified envelopes [23,24]. Ultimately, free amino acids resulting from the filaggrin breakdown form the major part of the so-called natural moisturizing factor (NMF) of SC, presenting an exceptional water-holding capacity and contributing to the low pH of SC [25]. Recently, physico-chemical changes in liquid-liquid phase transition accompanying acidification of the cell contents at the interface between living epidermis and SC, have been incriminated in the dispersion of proteins condensed in KHGs upon cornification [24].

Ceramide is a general term for certain well-characterized sphingolipid metabolites and second messengers involved in numerous biological processes in the cell. Ceramides are not only a key molecules in sphingolipid metabolism but are also important signaling molecules that are able to regulate vital cellular functions [26]. They consist of a backbone (sphingosine (S), phytosphingosine (P), or 6-hydroxy-sphingosine (H)) and a fatty acid residue (non-hydroxy fatty acid (N), hydroxy fatty acid (A), or esterified hydroxy fatty acid (EO)). The combination of a fatty acid and a backbone results in various subclasses of ceramide fractions found in the SC [26,27]. SC ceramides are an essential element of the extracellular lipid matrix and play a critical role in the formation of the most important natural barrier to transepidermal water loss and to penetration of various compounds into the skin. Intercellular lipid multilayers, composed of quasi-equimolar proportions of ce-

ramides, free fatty acids, and cholesterol, form hydrophobic stacks between SC corneocytes. Yet, hydrophilic inclusions are present within this crystalline-like extracellular matrix. They carry proteins delivered to the extracellular spaces at the same time as lipids and thus may swell upon SC hydration [28]. In this way, a humid environment promotes desquamation by facilitating accessibility of junction-degrading enzymes and promotes transepidermal fluxes of water soluble substances. Inflammatory skin diseases are accompanied by a shift in the proportion of ceramide subclasses. In the SC of atopic dermatitis (AD) patients, the ceramide subclass AP is increased while in psoriasis lesions, the subclasses AP, NP, and EOP are lowered [26], witnessing to the abnormal inside-out and outside-in SC barrier.

1.2. Epidermal Cell Junctions

To obtain a fully functional skin barrier, keratinocytes should be connected to each other by intercellular junctions that link intercellular contacts to the cytoskeleton (Figure 1) [29].

Adherens junctions (AJs) are intercellular structures that couple cell membrane to the cytoskeleton of actin, thereby creating a transcellular network. The molecular basis of AJs consists of two cell adhesion receptor complexes, the classical cadherin/catenin complex and the nectin/afadin complex, which both link to the actin filaments of the cytoskeleton. Two types of classical cadherins are expressed in the epidermis: P-cadherin (cadherin 3) in the basal layer, and E-cadherin (cadherin 1) in all living layers of the epidermis. In vitro and in vivo studies using knockout/knockdown strategies demonstrated that cadherins are also involved in the formation of TJs and desmosomes [30–32].

Tight Junctions (TJs) are occluding junctions composed of three major transmembrane proteins, i.e., occludin, claudins, and E-cadherin [33]. These associate with different peripheral cell proteins such as zonula occludens (ZO) located on the intracellular side of the membrane, which anchor to the actin filaments of the cytoskeleton [34]. TJs constitute the secondary outside-in barrier, next to the SC, and are primarily involved in the regulation of inside-out water fluxes.

Gap Junctions (GJs) establish a specialized communication system within the epidermis suitable for the exchange of ions, metabolites, and secondary messengers. GJs are aggregates of protein channels formed by adjacent cells that allow direct communication between the cytosols. These intercellular channels assemble from various connexin subunits named after the molecular mass of each family member. Six connexins oligomerize within a cell to form a hemichannel (connexon) that is transported to the plasma membrane and connects with a similar structure on the other cell. Connexins are involved in keratinocyte proliferation and are upregulated in wound healing, psoriasis, and skin cancer [35,36]. Electrical and metabolic coupling provided by GJ is important for coordination of the differentiation processes and, in fine, constitution of the SC barrier.

Desmosomes are composed of the transmembrane desmosomal cadherins, desmogleins (DSG) 1–4 s, and desmocollins (DSC) 1–3 [37] (Figure 2). The intracellular ends of desmosomal cadherins are inserted in the molecular network of adaptor proteins forming desmosomal plaques, to which keratin filaments bind. Two families of plaque proteins can be distinguished in desmosomes: (i) plakoglobin and plakophilins and (ii) desmoplakin, envoplakin, periplakin, and plectin from the plakin family. According to the level of keratinocyte differentiation, lower epidermal DSG 2 and 3 are progressively substituted by DSG 1 and 4 in the upper viable epidermal layers. In the same way, DSC 3 is replaced by DSC 1 (Figure 1). In the SC, the morphology of desmosomes changes dramatically, and they are then called corneodesmosomes [38].

The layered structure of the intercellular portion of the junction is lost, whereas the intracellular plaque becomes embedded within the cross-linked cornified envelope. DSG 1, DSC 1, and corneodesmosin (CDSN) are structural components of the corneodesmosome cores. Desquamation, i.e., the release of corneocytes at the skin surface occurs after cleavage of DSG1, DSC1, and CDSN by various lamellar granules-secreted proteases, including kallikreins (KLKs) and cathepsins. This process is regulated by protease inhibitors

expressed in the SG and also transported to the extracellular space of SC by lamellar granules [39,40].

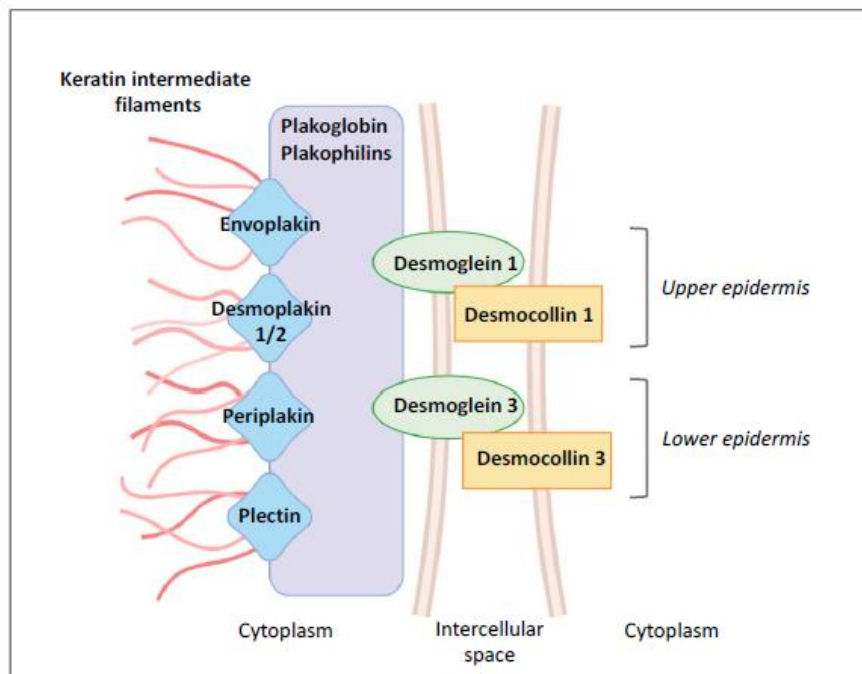


Figure 2. Changes in desmosome composition during keratinocyte differentiation.

Accelerated desquamation and degradation of corneodesmosomes caused by either overexpression of proteases or downregulation of their inhibitors result in epidermal barrier dysfunction observed in different diseases [41].

Genetic mutations provoking impairment of keratinocyte differentiation or targeting epidermal junctions (Tables 1 and 2) are associated with different skin phenotypes [40,42–44]. Obviously, defective SC formation and/or its precocious desquamation lead to severe abnormalities in epidermal barrier function.

Table 1. Epidermal Differentiation-related Genetic Disorders. Adapted from Oji et al. [42]. Syd: syndrome; K: keratin; AR: autosomal recessive.

Disease	Localization	Molecule/Function	Gene
Epidermolysis bullosa simplex	Keratins	K5/K14	<i>KRT5/KRT14</i>
Epidermolytic ichthyosis of Brocq		K1/K10	<i>KRT1/KRT10</i>
Epidermolytic ichthyosis of Siemens		K2	<i>KRT2</i>
Curt-Macklin syd		K1	<i>KRT1</i>
Ichthyosis variegata		K10	<i>KRT10</i>
Epidermolytic keratoderma (Vörner-Thost)		K9	<i>KRT9</i>
White sponge hyperplasia		K4/K13	<i>KRT4/KRT13</i>
Ichthyosis vulgaris	Keratohyalin granules	Filaggrin	<i>FLG</i>

Table 1. Cont.

Disease	Localization	Molecule/Function	Gene
CEDNIK syd	Lamellar granules	Fusion of membranes	SNAP29
Harlequin ichthyosis		Transporter	ABCA12
Conradi-Hunermann-Happle syd		Cholesterol synthesis	EBP
X-linked ichthyosis		Steroid sulphatase	STS
Chanarin Dorfman syd		Lipid metabolism	ABHD5
Netherton syd		LEKTI (protease inhibitor)	SPINK5
Sjögren-Larsson syd		Lipid metabolism	ALDH3A2
Papillon Lefevre syd		Cathepsin C	CTSC
AR congenital ichthyosis	Cornified envelope	Transglutaminase	TGM1
Progressive symmetric erythrokeratoderma		Loricrin	LOR
Vohwinkel syd with ichthyosis		Loricrin	LOR

Table 2. Epidermal Junctions-related Genetic Disorders. Adapted from Haftek [40], Guerra et al. [43] and Petrof et al. [44]. PPK: Palmo-Plantar Keratoderma; ARVC: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; syd: syndrome.

Disease	Junction	Molecule	Gene
Peeling skin syd type B	Corneodesmosome	Corneodesmosin	CDSN/PSORI
Hypotrichosis simplex			CDSN
Skin dermatitis, multiple severe allergies, metabolic wasting syd	Desmosome	Desmoglein 1	DSG1
Type I striate PPK			DSG1
Localized Hypotrichosis			DSG4
ARVC cardiomyopathy with PPK and woolly hair	Desmosome	Desmocollin	DSC2
DSC3 and hypotrichosis and recurrent skin vesicles			DSC3
Type II striate PPK	Desmosome	Desmoplakin	DSP
ARVC 8			
Carvajal syd: striated PPK, woolly hair, and left ventricular cardiomyopathy			
Skin fragility/woolly hair syd			
Lethal acantholytic epidermolysis bullosa			
ARVC 12	Desmosome	Plakoglobin	JUP
Naxos disease: ARVC, PPK, woolly hair			
ARVC, PPK, alopecia			
Focal and diffuse PPK, woolly hair			
Lethal congenital epidermolysis bullosa	Desmosome	Plakophilin	PKP 1
Ectodermal dysplasia-skin fragility syd			
Hailey Hailey's disease	Tight Junctions	Calcium/Mn(2+)-ATPase (SPCA1)	ATP2C1
Darier's disease			Calcium/ATPase (SERCA2)
NISCH syd	Tight Junctions	Claudin 1	CLDN1
KID syd	Gap Junctions	Connexin 26	GJB2
Keratoderma hereditaria mutilans (Vohwinkel's syd)			GJB2
Hidrotic ectodermal dysplasia (Clouston syd)			GJB6
Erythrokeratoderma variabilis (Mendes da Costa syd)			GJB3

1.3. Protection against Ultraviolet Radiations (UVR)

Ultraviolet radiation penetrates skin to variable depths, depending on the wavelength: long-wave UVA is responsible for dermal actinic ageing whereas short-wave, highly energetic UVB rays can reach no further than living cell layers of the epidermis but cause acute (sunburn) and long-term damages (cumulative changes to the genetic material). SC is able to absorb a sizeable part of UVB energy, thanks mainly to the presence of various chromophores, including trans-urocanic acid—one of the products of FLG degradation [45].

Melanin, the pigment elaborated by melanocytes, is another adaptive filter to UVR. Melanocytes are found between keratinocytes of the stratum basale, at the ratio of 1:10, and form the *epidermal melanin* units as a result of the relationship between one melanocyte

and 30–40 associated keratinocytes. Melanin is synthesized in melanosomes—specialized, lysosome-like organelles. Mature melanosomes are transported along melanocyte microtubules within the pigment cell dendrites and transferred to neighboring keratinocytes [46]. These melanosomes form a cap over the cell nucleus to protect keratinocytes' genetic material from being damaged by UVR (Figure 3) [47]. Epidermal melanin is a primary absorber of UVR, thus protecting the underlying epidermal and dermal elements. Melanin absorbs both ultraviolet and visible light and transforms the energy into heat through internal conversion. The absorption increases linearly in the range of 720 to 620 nm and then exponentially toward shorter wavelengths (300–600 nm). Upon UVB exposure, delayed pigment darkening appears in the skin. The tanning response is probably the most striking photo-protective mechanism against the detrimental effects of UVR exposure to the skin. Stimulation of the UV-dependent α -MSH-MC1R pathway activates the cAMP-CREB-MITF cascade in melanocytes, resulting in the synthesis of melanin and eventual transfer of melanosomes to keratinocytes for protection against UVR [48,49]. Epidermal (and follicular) melanocytes produce two types of melanin pigment, eumelanin and pheomelanin. Epidermal photoprotective barrier to UVR is based on the predominant pigment, eumelanin, which functions as a free radical scavenger with superoxide dismutase-like activity that reduces reactive oxygen species (ROS). Pheomelanin, instead, can generate ROS through UV-dependent and UV-independent pathways, exposing therefore fair-skinned individuals to an increased risk of melanoma [50].

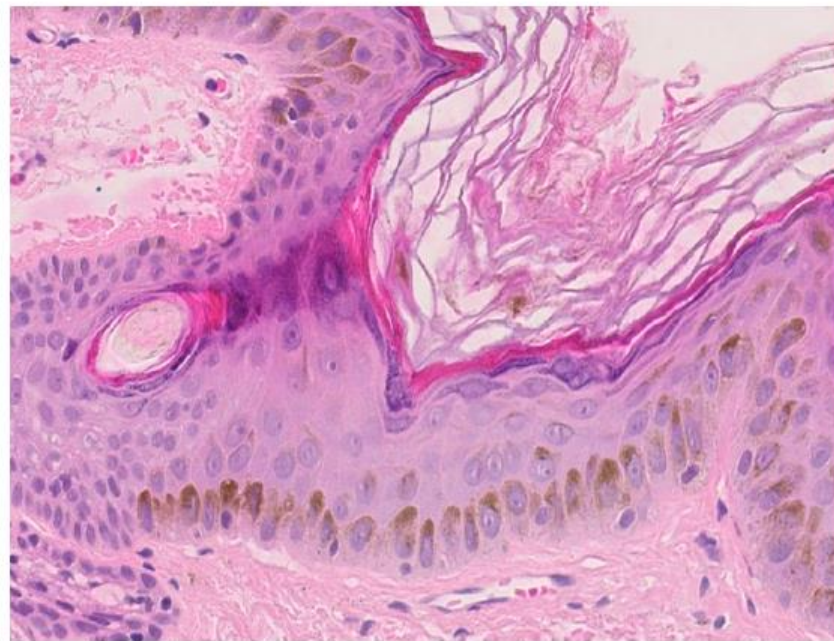


Figure 3. Human epidermis after solar irradiation (magnification $\times 120$, HES stain). UVB light stimulates melanin secretion which acts as a built-in sunscreen. Epidermal melanin is a primary absorber of ultraviolet radiation, thus protecting the underlying epidermal and dermal elements.

2. Chemical Aspect of the Epidermal Barrier

The chemical factors included in the SC contribute to its acidic pH and to the antimicrobial activity through the release of anti-microbial peptides (AMP).

The pH of normal human SC ranges from 4.5 to 5.5 and is involved in the permeability barrier homeostasis, the cohesion of the SC, the regulation of the microbiome, and the down-regulation of pro-inflammatory cytokine signaling [51]. Different endogenous mech-

anisms account for the global reduction in the pH of the SC, including the hydrolyzation of phospholipids into FFA by phospholipases (sPLA2), the acidification by the sodium-hydrogen antiporter type 1 (NHE1), the catabolism of FLG into free amino acids including trans-urocanic acid and the release of protons from melanin granules.

The natural-moisturizing factors (NMFs) of SC is produced upon cornification. It comprises amino acids and their derivatives (pyrrolidone carboxylic acid and urocanic acid) resulting from the proteolysis of epidermal FLG. Changes in the NMFs alter the epidermis pH and lipids, indicating an interdependence between the chemical and the physical barrier functions [52–54]. Other components of the NMFs include lactates, urea, and electrolytes which also contribute to the pH and the state of hydration of the SC. Secretions from the sebaceous glands, containing triglycerides, wax esters, and squalene, are delivered directly onto the top of SC and add up to the water holding capacity and maintenance of the low pH. Indeed, bacteria and yeasts from the epidermis microbiome hydrolyze triglycerides into FFA, contributing to the acidification of the skin.

Sweat is not only involved in thermoregulation but is also able to increase and maintain skin hydration [55]. Urea and lactic acid present in sweat help in moisture retention by SC and make part of NMF. Eccrine sweat contains a large number of minerals, proteins, proteolytic enzymes, AMPs, and various inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, and IL-31, which can act as danger signals by activating keratinocytes [56]. The acidic mantle at the skin surface is also partially constituted by sweat. Kazal-type 5 (SPINK5) protease inhibitor, which contributes to maintaining epidermal homeostasis, and cysteine A protease inhibitor, which serves as the first line of defense against allergens with cysteine protease activity, are also secreted with sweat. As sweat is delivered onto the skin surface, it has no direct contact with living keratinocytes in healthy skin. However, in the skin with a defective cutaneous barrier, the leakage of sweat into the epidermis and the dermis causes not only chronic inflammation associated with itching sensation but also dry skin [57].

3. Role of the Microbiome in Skin

The skin's natural microbiome colonizes the epidermal surface (Figure 4). The composition of the cutaneous microbiome includes bacteria, fungi, and viruses, and is fairly stable. Culture-independent genomic approaches have shown that, in contrast to the gut microbiome, the skin microbiota are dominated by *Actinobacteria* with an abundance of Gram-positive bacteria, such as *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, and *Corynebacterium* species [58]. The composition of microbial communities depends on the skin site, with changes in the relative abundance of bacterial taxa associated with moist, dry, and sebum-rich microenvironments. Sebaceous sites are dominated by lipophilic *Propionibacterium* species, whereas bacteria that thrive in humid environments, such as *Staphylococcus* and *Corynebacterium* species, are preferentially abundant in moist areas, including the bends of the elbows and the feet.

Bacterial commensal colonization of human skin is vital for the defence-training and maintenance of the skin's innate and adaptive immune functions [59]. *Staphylococcus epidermidis*, belonging to the natural cutaneous microbiome, inhibits colonization by the pathogenic *Staphylococcus aureus* and induces expression of AMPs resulting in *S. epidermidis*-orchestrated innate immune alertness. Additionally, it may enhance epidermal barrier function through the increased expression of T_H proteins occludin and ZO-1 [60].

Tight regulation of the composition of the microbiome is provided by the epidermis pH and by the skin immune system. Efficacy of the epidermal barrier is, thus, the outcome of the threefold crosstalk between the chemical barrier, the skin immune system, and skin microbiota. The skin microbiome participates in transmission of xenobiotic environmental signals to the functional immune network of the skin [61].

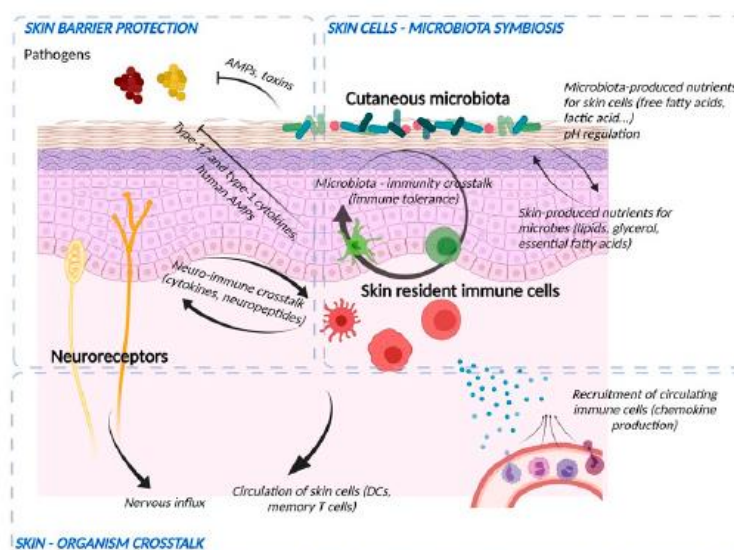


Figure 4. Crosstalk between microbiological, immunological, and sensory nerve barriers of the epidermis. Bacteria and skin cells are organized in a symbiosis in which nutrients are shared and protection from environmental hazards (e.g., pathogens) is provided by the different actors. Bacteria produce their own AMPs and stimulate immune cells and keratinocytes to induce immune vigilance and modulate the epidermal structure. In return, the epidermis produces nutrients and ligands essential for the establishment of commensal flora and develops an anti-pathogen defense via the production of AMPs, the action of cells such as neutrophils and macrophages, the production of cytokines to potentiate the action of these cells and chemokines to recruit them from the bloodstream. Immune cells and keratinocytes also interact with nerve endings (“neuroinflammation”) to potentiate the response to pathogens and participate in sensory awareness. Finally, the skin barrier informs the body by sending nerve impulses and circulating skin cells to lymphoid organs.

4. Immunological Aspects of the Barrier Function

The immune barrier of the skin comprises a variety of resident immune cells populating epidermis and dermis (Figure 4) [1]. Constitutive sentinels of the immune system, such as several types of resident antigen-presenting cells e.g., *epidermal* Langerhans cells and dermal dendritic cells, cooperate with keratinocytes and adaptive tissue-resident memory lymphocytes to maintain the surveillance against foreign aggressions [62].

An important part of this barrier belongs to the innate defense system. AMPs are considered a rapid and first-line response of the innate immune system to microbial pathogens. Together with their antimicrobial effects, AMPs also exert immunomodulatory effects by inducing cell migration, proliferation, and differentiation, regulating cytokine/chemokine production, and sustaining the barrier function of the skin [63]. AMPs, such as LL-37, human beta-defensins, and S100A7 are produced and released by keratinocytes and immune cells [64]. This non-specific immunity is effective against a wide range of pathogens and contributes to the regulation of the skin microflora [65].

Altogether, this immune armada efficiently senses microbial danger signals via pathogen- and damage-associated molecular patterns (PAMPs and DAMPs) and specific pattern recognition receptors that include Toll-like receptor (TLR), Nod-like receptor (NLR), and C-type Lectin receptor (CLR). Initiation of an adequate immune response results in tissue inflammation and further barrier disruption aimed at clearing the xenobiotic invasion. Beyond this necessary but locally harmful action, resident immune cells subsequently contribute to skin barrier repair and re-establishment of homeostasis.

Several feedback mechanisms exist between various functional components of the skin barrier. The immune defense system is influenced by other skin barrier components and vice versa. AMP expression is thus regulated by the cutaneous microbiome. Activation of various TLRs enhances TJ barrier function by up-regulation of the expression of claudins, ZO-1, and occludin [66]. In contrast, proinflammatory cytokines like interleukin 1 β and tumor necrosis factor alpha have been shown to differently modulate TJ function [67]. Furthermore, TJs together with the functional SC barrier are involved in the regulation of innate immunological barrier because they limit the contact of living epidermal cells expressing pattern recognition receptors with the external danger signals including pathogens [68].

5. Participation of the Sensory Neuronal System in the Barrier Function

The skin is a sensory organ that comprises a large range of sensory receptors associated with non-neuronal components (Figure 4), such as Meissner corpuscles, Pacini corpuscles, and Ruffini endings in the dermis or Merkel cell complexes in the epidermis [69,70]. Besides, intra-epidermal nerve fibers (IENF), classified as C- and A δ -fibers, unmyelinated, and thickly myelinated, respectively transduce stimuli via specific receptors, in particular Transient Receptor Potential (TRP) ion channels [71]. Originally described as “touch corpuscles” by Friedrich Merkel in 1875, Merkel complexes are groups of specialized cells in the epidermis of glabrous skin that are innervated by sensory fibers, via synaptic junctions. Merkel cells are anchored within the epidermis by thin cytoplasmic protrusions projecting to keratinocytes and by desmosomes [70]. The IENF are not the exclusive transducers of pain and itch. While TRP is expressed both by sensory neurons and keratinocytes, its specific and selective activation on keratinocytes is sufficient to induce pain [71]. The entire epidermis may be thus considered as a sensory tissue [72]. IENF can communicate with different cell populations in the different layers of the skin by releasing various types of neuropeptides. Almost all cutaneous cells express functional receptors for neuropeptides, through which they receive signals from the nervous system. In turn, skin cells produce neuropeptides and neurotrophins, which stimulate nerve fibers. This exchange creates a positive bidirectional feedback loop. There is increasing evidence that the cutaneous nervous system modulates physiological and pathophysiological effects including cell growth and differentiation, immunity, and inflammation as well as tissue repair. Skin innervation is part of the peripheral nervous system. This cutaneous nervous system is constantly receiving and responding to various types of stimuli which can be either physical (thermal, mechanical, electrical, light), chemical, or produced by allergens, haptens, microbiological agents, trauma, or inflammation. Cutaneous nerves can also respond to stimuli from the blood stream and react to emotions. Moreover, the central nervous system can modulate a large number of functions within the skin including vasomotricity, thermoregulation, piloerection, gland and cell secretion, tissue growth and differentiation, wound healing, immune response, and inflammation [73,74]. This happens either directly, via efferent autonomic nerves and brain-derived mediators or indirectly, through the immune cells and adrenal glands relaying central signals.

The epidermis is thought to protect sensory nerves from overexposure to environmental stimuli, and epidermal barrier impairment leads to pathological conditions associated with itch, such as atopic dermatitis. Epidermal nerve endings are pruned through interactions with keratinocytes to stay below the TJ barrier, and disruption of this mechanism may lead to aberrant activation of epidermal nerves and pathological itch [75].

The epidermis closely interacts with nerve endings and both epidermis and nerves produce substances for mutual sustenance. Several factors including pH gradient, skin barrier integrity, irritant exposure, and the microbiome can modulate these interactions. Complex interplay exists between the immune and sensory nervous systems through the activation of protease-activated receptors (PARs) by endogenous and microbiome-derived proteases and the release of cytokines, neuropeptides, and neurotrophins by both keratinocytes and neurons [73,76]. Activation of PARs can be linked to downstream

activation of transient receptor potential (TRP) of ion channels, e.g., ENaC that mediate neurogenic inflammation and pain and participates to the production and the secretion of lipids by the epidermis [77]. Furthermore, PAR2 might contribute to epidermal barrier impairment by compromising TJs integrity and claudin-1 expression [78].

6. Conclusions

The epidermis provides a protection against mechanical, chemical, and microbial injury through the formation of various interactive functional barriers.

If one barrier system is altered and not compensated, this may lead to a vicious circle of inflammation and the development of skin diseases such as AD [52,54]. A major challenge for future treatment approaches will be to understand the interdependence of these five functional parts of the cutaneous barrier and to apply specific regimens that restore its proper function [1,3]. It has been recently demonstrated that the phosphodiesterase-4B inhibitor crisaborole, the IL4 receptor antagonist dupilumab, and JAK-STAT inhibitors which are involved in the regulation of the immunological barrier are also able to increase the expression of filaggrin, loricrin, and claudins, thus contributing to the restoration of the physical barrier [79–81].

Author Contributions: Conceptualization, F.A., A.L.-U. and C.B.; validation, F.A., A.L.-U. and C.B.; writing—original draft preparation, F.A., A.L.-U., C.B. and M.H.; writing—review and editing, F.A., A.L.-U., C.B. and M.H. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors thank the Association A Fleur de Peau (Besançon, France). ALU was supported by the Fondation pour la Recherche Médicale, grant FDM201806006187.

Acknowledgments: The authors thank Elisabeth Homassel for her technical assistance. Figures were created using Biorender.com.

Conflicts of Interest: F.A., A.L.-U. and C.B. report personal fees and nonfinancial support from Sanofi.

References

1. Yang, G.; Seok, J.K.; Kang, H.C.; Cho, Y.Y.; Lee, H.S.; Lee, J.Y. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2867. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Rice, G.; Rompolas, P. Advances in resolving the heterogeneity and dynamics of keratinocyte differentiation. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **2020**, *67*, 92–98. [[CrossRef](#)]
3. Eyerich, S.; Eyerich, K.; Traidl-Hoffmann, C.; Biedermann, T. Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol.* **2018**, *39*, 315–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Thyssen, J.; Jakasa, I.; Riethmüller, C.; Schön, M.P.; Braun, A.; Haftek, M.; Fallon, P.G.; Wróblewski, J.; Jakubowski, H.; Eckhart, L.; et al. Filaggrin Expression and Processing Deficiencies Impair Corneocyte Surface Texture and Stiffness in Mice. *J. Investig. Dermatol.* **2020**, *140*, 615–623. [[CrossRef](#)]
5. Markiewicz, A.; Sigorski, D.; Markiewicz, M.; Owczarczyk-Saczonek, A.; Placek, W. Caspase-14-From Biomolecular Basics to Clinical Approach. A Review of Available Data. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 5575. [[CrossRef](#)]
6. Denecker, G.; Ovaere, P.; Vandennebe, P.; Declercq, W. Caspase-14 reveals its secrets. *J. Cell Biol.* **2008**, *180*, 451–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Egberts, F.; Heinrich, M.; Jensen, J.M.; Winoto-Morbach, S.; Pfeiffer, S.; Wickel, M.; Schunck, M.; Steude, J.; Saftig, P.; Proksch, E.; et al. Cathepsin D is involved in the regulation of transglutaminase 1 and epidermal differentiation. *J. Cell Sci.* **2004**, *117*, 2295–2307. [[CrossRef](#)]
8. Proksch, E.; Brandner, J.M.; Jensen, J.M. The skin: An indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* **2008**, *17*, 1063–1072. [[CrossRef](#)]
9. Magin, T.M.; Vijayaraj, P.; Leube, R.E. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp. Cell Res.* **2007**, *313*, 2021–2032. [[CrossRef](#)]
10. Feingold, K.R. Lamellar bodies: The key to cutaneous barrier function. *J. Investig. Dermatol.* **2012**, *132*, 1951–1953. [[CrossRef](#)]
11. Raymond, A.A.; Gonzalez de Peredo, A.; Stella, A.; Ishida-Yamamoto, A.; Bouyssié, D.; Serre, G.; Monsarrat, B.; Simon, M. Lamellar bodies of human epidermis. *Mol. Cell. Proteom.* **2008**, *7*, 2151–2175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Elias, P.M.; Menon, G.K. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv. Lipid Res.* **1991**, *24*, 1–26.
13. Elias, P.M. Skin barrier function. *Curr. Allergy Asthma Rep.* **2008**, *8*, 299–305. [[CrossRef](#)]
14. Elias, P.M. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J. Investig. Dermatol.* **1983**, *80*, 44s–49s. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Eckhardt, L.; Lippens, S.; Tschachler, E.; Declercq, W. Cell death by cornification. *Biochem. Biophys. Acta* **2013**, *1833*, 3471–3480. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Sil, P.; Wong, S.W.; Martinez, J. More Than Skin Deep: Autophagy Is Vital for Skin Barrier Function. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 1376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Koenig, U.; Robenek, H.; Barresi, C.; Brandstetter, M.; Resch, G.; Groger, M.; Pap, T.; Hartmann, C. Cell death induced autophagy contributes to terminal differentiation of skin and skin appendages. *Autophagy* **2020**, *16*, 932–945. [[CrossRef](#)]
18. Nemes, Z.; Steinert, P.M. Bricks and mortar of the epidermal barrier. *Exp. Mol. Med.* **1999**, *31*, 5–19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Haftek, M.; Serre, G.; Mils, V.; Thivolet, J. Immunocytochemical evidence for a possible role of cross-linked keratinocyte envelopes in stratum corneum cohesion. *J. Histochem. Cytochem.* **1991**, *39*, 1531–1538. [[CrossRef](#)]
20. Simon, M.; Haftek, M.; Sebbag, M.; Montézin, M.; Girbal-Neuhauser, E.; Schmitt, D.; Serre, G. Evidence that filaggrin is a component of cornified cell envelopes in human plantar epidermis. *Biochem. J.* **1996**, *317*, 173–177. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Elias, P.M. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J. Invest. Dermatol.* **2012**, *132*, 2131–2133. [[CrossRef](#)]
22. Brown, S.J.; McLean, W.H. One remarkable molecule: Filaggrin. *J. Invest. Dermatol.* **2012**, *132*, 751–762. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Briot, J.; Simon, M.; Méchin, M.C. Deimination, Intermediate Filaments and Associated Proteins. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8746. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Quiroz, F.G.; Fiore, V.F.; Levorse, J.; Polak, L.; Wong, E.; Pasolli, H.A.; Fuchs, E. Liquid-liquid phase separation drives skin barrier formation. *Science* **2020**, *367*, 6483. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Rawlings, A.V.; Harding, C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol. Ther.* **2004**, *17* (Suppl. S1), 43–48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Blaess, M.; Deigner, H.P. Derailed Ceramide Metabolism in Atopic Dermatitis (AD): A Causal Starting Point for a Personalized (Basic) Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 3967. [[CrossRef](#)]
27. van Smeden, J.; Janssens, M.; Gooris, G.S.; Bouwstra, J.A. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, *1841*, 295–313. [[CrossRef](#)]
28. Haftek, M.; Roy, D.C.; Liao, I.C. Evolution of Skin Barrier Science for Healthy and Compromised Skin. *J. Drugs Dermatol.* **2021**, *20*, s3–s9. [[CrossRef](#)]
29. Brandner, J.M.; Haftek, M.; Niessen, C.M. Adherens Junctions, Desmosomes and Tight Junctions in Epidermal Barrier Function. *Open Dermatol. J.* **2010**, *4*, 14–20. [[CrossRef](#)]
30. Tinkle, C.L.; Pasolli, H.A.; Stokes, N.; Fuchs, E. New insights into cadherin function in epidermal sheet formation and maintenance of tissue integrity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 15405–15410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Michels, C.; Buchta, T.; Bloch, W.; Krieg, T.; Niessen, C.M. Classical cadherins regulate desmosome formation. *J. Invest. Dermatol.* **2009**, *129*, 2072–2075. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Haftek, M.; Hansen, M.U.; Kaiser, H.W.; Kreysel, H.W.; Schmitt, D. Interkeratinocyte adherens junctions: Immunocytochemical visualization of cell-cell junctional structures, distinct from desmosomes, in human epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **1996**, *106*, 498–504. [[CrossRef](#)]
33. Brandner, J.M.; Zorn-Kruppa, M.; Yoshida, T.; Moll, I.; Beck, L.A.; De Benedetto, A. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers* **2015**, *3*, e974451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bäsler, K.; Bergmann, S.; Heisig, M.; Naegel, A.; Zorn-Kruppa, M.; Brandner, J.M. The role of tight junctions in skin barrier function and dermal absorption. *J. Control. Release.* **2016**, *242*, 105–118. [[CrossRef](#)]
35. Mese, G.; Richard, G.; White, T.W. Gap junctions: Basic structure and function. *J. Invest. Dermatol.* **2007**, *127*, 2516–2524. [[CrossRef](#)]
36. Churko, J.M.; Laird, D.W. Gap junction remodeling in skin repair following wounding and disease. *Physiology* **2013**, *28*, 190–198. [[CrossRef](#)]
37. Johnson, J.L.; Najor, N.A.; Green, K.J. Desmosomes: Regulators of cellular signaling and adhesion in epidermal health and disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2014**, *4*, a015297. [[CrossRef](#)]
38. Haftek, M.; Simon, M.; Serre, G. Corneodesmosomes: Pivotal actors in the stratum corneum cohesion and desquamation. In *Skin Barrier*; Elias, P.M., Feingold, K.R., Eds.; Taylor & Francis Group: New York, NY, USA, 2006; pp. 261–272.
39. Caubet, C.; Jonca, N.; Brattsand, M.; Guerrin, M.; Bernard, D.; Schmidt, R.; Egelrud, T.; Simon, M.; Serre, G. Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J. Invest. Dermatol.* **2004**, *122*, 1235–1244. [[CrossRef](#)]
40. Haftek, M. Epidermal barrier disorders and corneodesmosome defects. *Cell Tissue Res.* **2015**, *360*, 483–490. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Samuelov, L.; Sprecher, E. Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2014**, *134*, 808–815. [[CrossRef](#)]
42. Oji, V.; Tadini, G.; Akiyama, M.; Blanchet Bardon, C.; Bodemer, C.; Bourrat, E.; Coudiere, P.; DiGiovanna, J.J.; Elias, P.; Fischer, J.; et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2010**, *63*, 607–641. [[CrossRef](#)]
43. Guerra, L.; Castori, M.; Didona, B.; Castiglia, D.; Zambruno, G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part II: Syndromic palmoplantar keratodermas—Diagnostic algorithm and principles of therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2018**, *32*, 899–925. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Petrof, G.; Mellerio, J.E.; McGrath, J.A. Desmosomal genodermatoses. *Br. J. Dermatol.* **2012**, *166*, 36–45. [[CrossRef](#)]
45. Bernard, J.J.; Gallo, R.L.; Krutmann, J. Photoimmunology: How ultraviolet radiation affects the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19*, 688–701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

46. Tadokoro, R.; Takahashi, Y. Intercellular transfer of organelles during body pigmentation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2017**, *45*, 132–138. [[CrossRef](#)]
47. Boissy, R.E. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp. Dermatol.* **2003**, *12* (Suppl. S2), 5–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Cui, R.; Widlund, H.R.; Feige, E.; Lin, J.Y.; Wilensky, D.L.; Igras, V.E.; D'Orazio, J.; Fung, C.Y.; Schanbacher, C.F.; Granter, S.R.; et al. Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell* **2007**, *128*, 853–864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. D'Orazio, J.A.; Nobuhisa, T.; Cui, R.; Arya, M.; Spry, M.; Wakamatsu, K.; Igras, V.; Kunisada, T.; Granter, S.R.; Nishimura, E.K.; et al. Topical drug rescue strategy and skin protection based on the role of Mc1r in UV-induced tanning. *Nature* **2006**, *443*, 340–344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Napolitano, A.; Panzella, L.; Monfrecola, G.; d'Ischia, M. Pheomelanin-induced oxidative stress: Bright and dark chemistry bridging red hair phenotype, and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* **2014**, *27*, 721–733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Elias, P.M. The how, why and clinical importance of stratum corneum acidification. *Exp. Dermatol.* **2017**, *26*, 999–1003. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Bhattacharya, N.; Sato, W.J.; Kelly, A.; Ganguli-Indra, G.; Indra, A.K. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol. Med.* **2019**, *25*, 551–562. [[CrossRef](#)]
53. Haftek, M.; Teillon, M.H.; Schmitt, D. Stratum corneum, corneodesmosomes and ex vivo percutaneous penetration. *Microsc Res Tech.* **1998**, *43*, 242–249. [[CrossRef](#)]
54. Patrick, G.J.; Archer, N.K.; Miller, L.S. Which Way Do We Go? Complex Interactions in Atopic Dermatitis Pathogenesis. *J. Investig. Dermatol.* **2021**, *141*, 274–284. [[CrossRef](#)]
55. Shiohara, T.; Mizukawa, Y.; Shimoda-Komatsu, Y.; Aoyama, Y. Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergol. Int.* **2018**, *67*, 442–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Dai, X.; Okazaki, H.; Hanakawa, Y.; Murakami, M.; Tohyama, M.; Shirakata, Y. Eccrine sweat contains IL-1 α , IL-1 β and IL-31 and activates epidermal keratinocytes as a danger signal. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e67666. [[CrossRef](#)]
57. Murota, H.; Yamaga, K.; Ono, E.; Murayama, N.; Yokozeki, H.; Katayama, I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp. Dermatol.* **2019**, *28*, 1416–1421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Byrd, A.; Belkaid, Y.; Segre, J. The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* **2018**, *16*, 143–155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Brandwein, M.; Bentwich, Z.; Steinberg, D. Endogenous Antimicrobial Peptide Expression in Response to Bacterial Epidermal Colonization. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Ohnemus, U.; Kohrmeyer, K.; Houdek, P.; Rohde, H.; Wladykowski, E.; Vidal, S.; Horstkotte, M.A.; Aepfelbacher, M.; Kirschner, N.; Behne, M.J.; et al. Regulation of epidermal tight-junctions during infection with exfoliative toxin-negative *Staphylococcus* strains. *J. Investig. Dermatol.* **2008**, *128*, 906–916. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Belkaid, Y.; Segre, J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* **2014**, *346*, 954–959. [[CrossRef](#)]
62. Nguyen, A.V.; Soulika, A.M. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
63. Nguyen, H.L.T.; Trujillo-Paez, J.V.; Umehara, Y.; Yue, H.; Peng, G.; Kiatsurayanon, C.; Chieosilapatham, P.; Song, P.; Okumura, K.; Ogawa, H.; et al. Role of Antimicrobial Peptides in Skin Barrier Repair in Individuals with Atopic Dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 7607. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Clausen, M.L.; Agner, T. Antimicrobial Peptides, Infections and the Skin Barrier. *Curr. Probl. Dermatol.* **2016**, *49*, 38–46.
65. Coates, M.; Blanchard, S.; MacLeod, A.S. Innate antimicrobial immunity in the skin: A protective barrier against bacteria, viruses, and fungi. *PLoS Pathog.* **2018**, *14*, e1007353. [[CrossRef](#)]
66. Kuo, I.H.; Carpenter-Mendini, A.; Yoshida, T.; McGirt, L.Y.; Ivanov, A.I.; Barnes, K.C.; Gallo, R.L.; Borkowski, A.W.; Yamasaki, K.; Leung, D.Y.; et al. Activation of epidermal toll-like receptor 2 enhances tight junction function: Implications for atopic dermatitis and skin barrier repair. *J. Investig. Dermatol.* **2013**, *133*, 988–998. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Kirschner, N.; Poetzel, C.; von den Driesch, P.; Wladykowski, E.; Moll, I.; Behne, M.J.; Brandner, J.M. Alteration of tight junction proteins is an early event in psoriasis: Putative involvement of proinflammatory cytokines. *Am. J. Pathol.* **2009**, *175*, 1095–1106.
68. Kuo, I.H.; Yoshida, T.; De Benedetto, A.; Beck, L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2013**, *131*, 266–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Talagas, M.; Misery, L. Role of Keratinocytes in Sensitive Skin. *Front. Med.* **2019**, *6*, 108. [[CrossRef](#)]
70. Zimmerman, A.; Bai, L.; Ginty, D.D. The gentle touch receptors of mammalian skin. *Science* **2014**, *346*, 950–954. [[CrossRef](#)]
71. Pang, Z.; Sakamoto, T.; Tiwari, V.; Kim, Y.S.; Yang, F.; Dong, X.; Güler, A.D.; Guan, Y.; Caterina, M.J. Selective keratinocyte stimulation is sufficient to evoke nociception in mice. *Pain* **2015**, *156*, 656–665. [[CrossRef](#)]
72. Boulais, N.; Misery, L. The epidermis: A sensory tissue. *Eur. J. Dermatol.* **2008**, *18*, 119–127.
73. Yosipovitch, G.; Misery, L.; Proksch, E.; Metz, M.; Ständer, S.; Schmelz, M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm. Venereol.* **2019**, *99*, 1201–1209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Chiu, I.M.; von Hehn, C.A.; Woolf, C.J. Neurogenic inflammation—The peripheral nervous system's role in host defense and immunopathology. *Nat. Neurosci.* **2012**, *15*, 1063–1067. [[CrossRef](#)]
75. Takahashi, S.; Ishida, A.; Kubo, A.; Kawasaki, H.; Ochiai, S.; Nakayama, M.; Koseki, H.; Amagai, M.; Okada, T. Homeostatic pruning and activity of epidermal nerves are dysregulated in barrier-impaired skin during chronic itch development. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 8625. [[CrossRef](#)]
76. Choi, J.E.; Di Nardo, A. Skin neurogenic inflammation. *Semin. Immunopathol.* **2018**, *40*, 249–259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

77. Charles, R.P.; Guitard, M.; Leyvraz, C.; Breiden, B.; Haftek, M.; Haftek-Terreau, Z.; Stehle, J.C.; Sandhoff, K.; Hummler, E. Postnatal requirement of the epithelial sodium channel for maintenance of epidermal barrier function. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 2622–2630. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Nadeau, P.; Henehan, M.; De Benedetto, A. Activation of protease-activated receptor 2 leads to impairment of keratinocyte tight junction integrity. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2018**, *142*, 281–284. [[CrossRef](#)]
79. Bissonnette, R.; Pavel, A.B.; Diaz, A.; Werth, J.L.; Zang, C.; Vranic, I.; Purohit, V.S.; Zielinski, M.A.; Vlahos, B.; Estrada, Y.D.; et al. Crisaborole and atopic dermatitis skin biomarkers: An inpatient randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *144*, 1274–1289. [[CrossRef](#)]
80. Guttman-Yassky, E.; Bissonnette, R.; Ungar, B.; Suarez-Farinas, M.; Ardeleanu, M.; Esaki, H.; Suprun, M.; Estrada, Y.; Xu, H.; Peng, X.; et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2019**, *143*, 155–172. [[CrossRef](#)]
81. Amano, W.; Nakajima, S.; Kunugi, H.; Numata, Y.; Kitoh, A.; Egawa, G.; Dainichi, T.; Honda, T.; Otsuka, A.; Kimoto, Y.; et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2015**, *136*, 667–677. [[CrossRef](#)]

3. Le microbiote cutané

Le microbiote cutané est l'ensemble des micro-organismes (plusieurs millions de bactéries, virus, champignons) qui colonisent la peau.

3.1 Analyse descriptive du microbiote cutané

De manière globale, indépendamment de l'individu et du site cutané étudié, les bactéries sont les micro-organismes les plus représentés sur la peau, et les champignons les moins représentés (Byrd et al., 2018)(Figure 7). Il faut toutefois relativiser ce constat, en considérant que les connaissances que l'on a sur les génomes bactériens sont bien plus importantes que celles sur les virus et les champignons, de même que sur les techniques d'extraction et de purification des acides nucléiques bactériens.

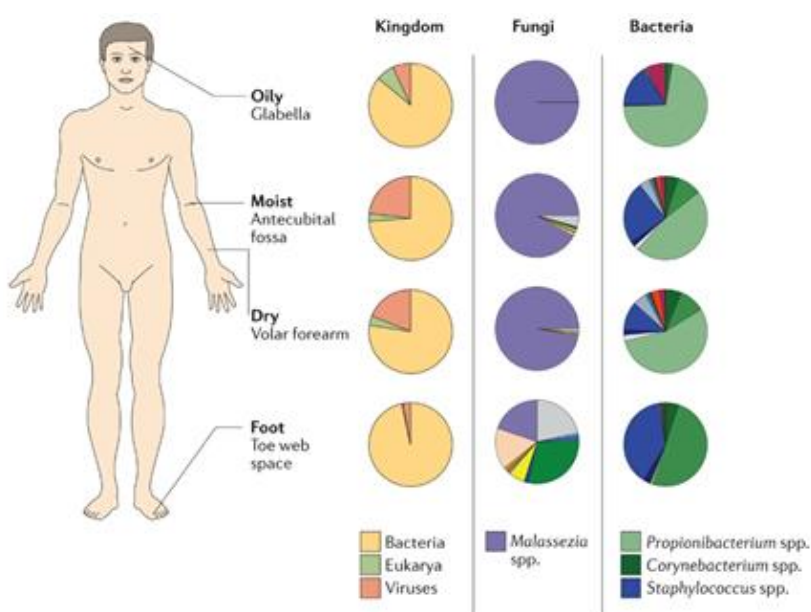


Figure 7. Composition du microbiote cutané commensal, sur la base d'analyses transcriptomiques, en fonction des caractéristiques des sites cutanés étudiés. Issue de (Byrd et al., 2018)

Les études de séquençage⁷ portant sur le microbiote cutané d'adultes en bonne santé montrent que la composition des communautés bactériennes dépend du microenvironnement cutané (humide, sec ou sébacé). Les sites sébacés sont dominés par les genres⁸ lipophiles *Propionibacterium* (nouvellement *Cutibacterium*), tandis que genres *Staphylococcus* et *Corynebacterium*, qui se développent dans les environnements humides, sont préférentiellement abondants dans les zones flexurales. A l'inverse, la composition des

⁷ Le séquençage permet d'amplifier le matériel génétique présent dans un échantillon, afin d'identifier les gènes qui s'y trouvent. En comparant l'ensemble des gènes (génom) avec une base de données, on peut ainsi identifier les micro-organismes présents dans l'échantillon.

⁸ Rangs taxonomiques, du plus large au plus étroit : Domaine > Phylum > Classe > Ordre > Famille > Genre > Espèce.

communautés fongiques ne dépend pas de ces caractéristiques. Les champignons du genre *Malassezia* prédominent sur les sites centraux et les bras, tandis que les pieds sont colonisés par une flore fongique plus diversifiée de *Malassezia* spp⁹, *Aspergillus* spp, *Cryptococcus* spp, *Rhodotorula* spp, *Epicoccum* spp et autres (Byrd et al., 2018). Cette répartition subit des modulations ponctuelles (Leung et al., 2018) mais reste globalement stable chez l'adulte (Oh et al., 2016).

On estime que le microbiote cutané est stable à partir de la fin de la puberté. Cette période est à l'origine de modifications substantielles en lien avec les modifications hormonales et l'excrétion de grandes quantités de sébum (Park et al., 2022). Le microbiote cutané de l'enfant prépubère et en début de puberté se caractérise par une diversité microbienne plus importante qu'en fin de puberté. Il est prédominé par les genres *Streptococcus* et les bactéries des classes *Betaproteobacteria* et *Gammaproteobacteria* en préadolescence, puis émergent les bactéries du genre *Cutibacterium* (anciennement *Propionibacterium*) avec l'augmentation de la production de sébum (Oh et al., 2012). C'est à cette période que l'acné survient, une pathologie inflammatoire fréquente de la peau, associée à une dysbiose cutanée à *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (Lee et al., 2019b).

Une caractéristique majeure du microbiote cutané de l'Homme sain est sa diversité (Grice et al., 2008). Ainsi, des espèces associées à des infections ou des dysbioses, comme *C. acnes* ou *S. aureus*, sont retrouvés chez les enfants sains, y compris les nourrissons (Roux et al., 2022), sans conséquence sur l'homéostasie, dès lors qu'ils sont inclus dans un microbiote divers à l'équilibre. Cela illustre qu'en plus de la présence de telle ou telle bactérie, la diversité du microbiote, l'intégrité du tissu colonisé (ici, la peau) et les interactions au sein de ce système permettent un état homéostatique. Pour maintenir le microbiote cutané commensal à l'équilibre, le microbiote cutané commensal a développé des systèmes d'auto-régulation.

3.2 Auto-régulation du microbiote cutané

Deux mécanismes principaux d'auto-modulation du microbiote cutané ont été décrits : (i) la régulation *via* le quorum sensing et (ii) la production de peptides antimicrobiens (PAM) par les bactéries commensales.

3.2.1 Quorum sensing

Le quorum sensing est un système de régulation de l'expression des gènes bactériens en réponse à la fluctuation de la densité bactérienne (Mukherjee and Bassler, 2019). Un exemple bien étudié est le quorum sensing Agr (Agr-QS) porté par les staphylocoques, dont *S. aureus*

⁹ Spp (*species plurimae*) signifie « plusieurs espèces » d'un même genre.

(Figure 8) (Le and Otto, 2015). Dans ce système, la protéine AgrD est modifiée lors de sa sécrétion à travers la protéine AgrB, un canal transmembranaire, sous une forme appelée peptide auto-inducteur (AIP). Ce peptide active la voie de transduction AgrB-AgrD *via* des phosphorylations. Sous sa forme phosphorylée, AgrD est un facteur de transcription de l'ARNII, responsable de l'expression des protéines Agr, de l'ARNIII, responsable de l'expression d'un grand nombre de gènes codant pour des toxines. Ainsi le système s'auto-amplifie et, surtout, plus les bactéries sont nombreuses et plus le système de production de toxines est activé. L'ARNIII inhibant également l'expression de gènes d'adhésion aux tissus, à une certaine densité, la bactérie passe d'une phase d'adhésion et de prolifération à une phase d'invasion du tissu (Figure 9). A noter que l'Agr-QS peut être activé indépendamment de l'AIP, par des facteurs environnementaux comme la concentration en glucose ou le pH environnant (Regassa et al., 1992).

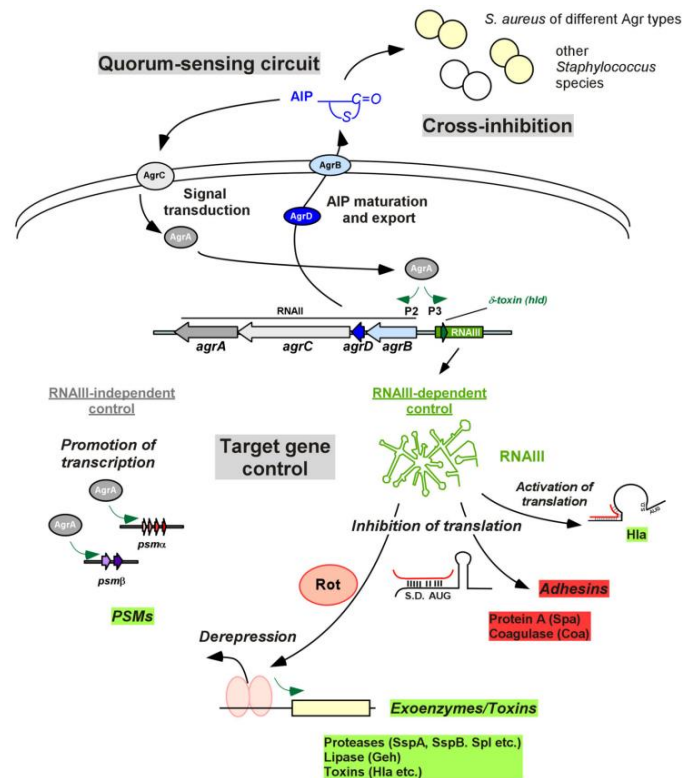


Figure 8. Illustration du quorum sensing Agr de *S. aureus*. Le quorum sensing Agr est une boucle auto-régulée dans laquelle interviennent 4 protéines Agr (A à D). La concentration extracellulaire en peptide autoinducteur (AIP) permet de « renseigner » les bactéries sur leur nombre ; l'AIP interagit aussi avec d'autres bactéries et entre en compétition avec les AIP des autres espèces bactériennes. *In fine*, l'activation d'AgrA permet l'expression de nombreux gènes codant pour des facteurs de virulence de *S. aureus*. AIP : peptide autoinducteur (auto-inducible peptide) ; Hla : hémolysine- α ; PSM : phenol-soluble moduline ; Rot : repressor of toxins. Issue de (Le and Otto, 2015)

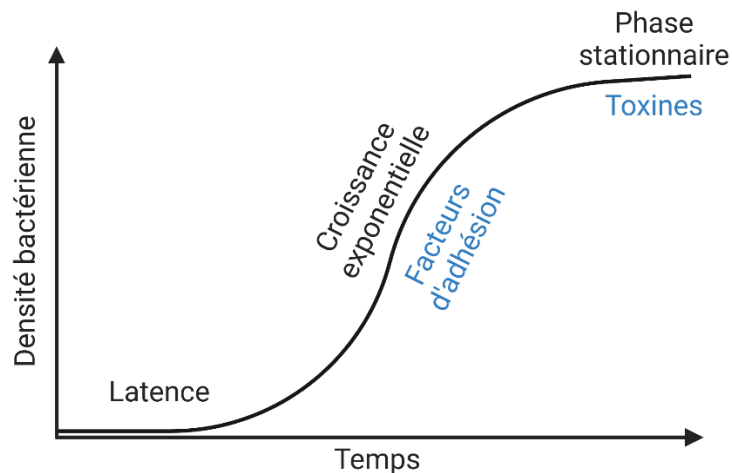


Figure 9. Cinétique de croissance et d'expression des facteurs de virulence de *S. aureus*. Durant la phase de croissance exponentielle ou phase de prolifération, les protéines de surface, favorisant notamment l'adhésion de la bactérie, sont produites. Durant la phase stationnaire, la production des protéines de surface est inhibée et les toxines sont sécrétées pour pénétrer le tissu, induire des dommages et échapper au système immunitaire. D'après (Vatansever et al., 2013).

Certaines bactéries commensales produisent un AIP antagoniste à l'Agr-QS de *S. aureus*, permettant de limiter sa production de toxines (Brown et al., 2020; Cogen et al., 2010a, 2010b; Paharik et al., 2017; Williams et al., 2019). Des souches de *Corynebacterium* inhibent également l'Agr-QS de *S. aureus*, conférant à *S. aureus* un état de commensalité / mutualisme (Ramsey et al., 2016).

3.2.2 Production de peptides antimicrobiens par les bactéries commensales

Des bactéries commensales produisent par ailleurs des molécules ayant une fonction antimicrobienne ciblant *S. aureus* (Nakatsuji et al., 2017a; O'Neill et al., 2021; O'Sullivan et al., 2019), modulant le paysage microbien à la surface de la peau. Parmi ces PAM, on retrouve des *phenol-soluble modulins* (PSM) (Cogen et al., 2010a, 2010b) et des lantibiotiques (Nakatsuji et al., 2017a). Elles peuvent agir en synergie avec les PAM humains produits par la peau (Cogen et al., 2010a, 2010b; Nakatsuji et al., 2017a).

Ces éléments de régulation du microbiote cutané commensal sont à l'origine de la bactériothérapie, qui consiste à rééquilibrer le microbiote (et notamment à lutter contre *S. aureus*) en appliquant sur la peau des bactéries commensales (voir en fin de chapitre 3).

En résumé, l'équilibre entre les différents micro-organismes cutanés s'opère grâce à un système finement régulé, dans lequel les bactéries sont sensibles à leur nombre, modulent leur production de FV pour respecter leur environnement tissulaire, inhibent le fonctionnement des pathogènes et produisent des PAM pour limiter leur prolifération et leur virulence.

3.3 Microbiote cutané et homéostasie tissulaire

Le microbiote cutané commensal a développé avec le tissu cutané une relation symbiotique commensale / mutualiste au sein de laquelle le microbiote cutané éduque le système immunitaire qui, en retour, le tolère. Ce phénomène est étudié grâce notamment à des modèles murins dépourvus de microbiote (souris *germ-free* ou GF) et/ou des modèles d'application topique de bactéries ayant généralement un « comportement commensal » comme *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). Cette dernière est la plus fréquemment utilisée, d'une part parce qu'elle représente une part importante du microbiote cutané commensal, et d'autre part car elle induit la réponse immunitaire la plus forte (notamment l'infiltration la plus importante de LT), en comparaison à d'autres bactéries commensales (Naik et al., 2015). Dans ces modèles, il ressort en premier lieu que l'exposition à *S. epidermidis* ou d'autres commensaux n'induit pas d'inflammation clinique cutanée (rougeur, œdème, chaleur) bien qu'elle soit associée à une activation de l'immunité. Ce phénomène caractéristique du comportement commensal du microbiote cutané permet une éducation du système immunitaire pour promouvoir l'homéostasie cutanée et la protection vis-à-vis des bactéries pathogènes. Le microbiote cutané module également l'expression génique des cellules cutanées, notamment l'expression de gènes de l'immunité, de la différenciation épidermique et du renouvellement tissulaire (Meisel et al., 2018).

L'objet des paragraphes suivants n'est pas de détailler l'ensemble des mécanismes connus d'interaction entre les bactéries commensales et l'immunité cutanée. Il s'agit de donner au lecteur une vision globale des acteurs de l'immunité (innée et adaptative¹⁰) impliqués dans ce phénomène de mutualisme.

3.3.1 Activation immunitaire par le microbiote cutané et tolérance

3.3.1.1 *Senseurs de l'environnement et immunité innée*

Les kératinocytes sont les premières cellules exposées aux bactéries commensales et sont pourvues de PRR, récepteurs non spécifiques d'antigène leur permettant de participer à l'immunité innée (de Koning et al., 2012) ; les PRR sont aussi exprimés par de nombreuses cellules immunitaires et non immunitaires de la peau qui participent à cette première ligne d'exposition aux micro-organismes (Chen and DiPietro, 2017). Les PRR sont de véritables senseurs de l'environnement, liant des PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*), molécules d'origine microbiennes, et des DAMP (*danger-associated molecular pattern*),

¹⁰ La caractéristique majeure de l'immunité adaptative est sa spécificité d'antigène : les LT et B sont éduqués par les cellules présentatrices de l'antigène (exemple : cellules dendritiques) à reconnaître spécifiquement un antigène particulier, grâce à leurs récepteurs de LT (TCR) ou de LB (BCR). Bien que les lymphocytes puissent être activés de manière non spécifique, une activation spécifique *via* leur TCR ou leur BCR leur offre une plus grande efficacité dans leurs fonctions.

dérivés de cellules endommagées. Bien que non spécifiques d'antigènes, différents PRR, liant différents PAMP, ont été décrits (Figure 10). Ainsi les TLR (*toll-like receptor*), les CLR (*C-type lectin receptors*), les NLR (*NOD-like receptors*) et d'autres PRR lient des lipoprotéines de *S. aureus* (TLR-2), des PSM de *S. epidermidis* (TLR-6), des β -glucanes de *Candida albicans* (Dectine-1), par exemple (de Koning et al., 2012; Miller, 2008). Différents PAMP activent donc différentes voies de l'immunité et, surtout, un même micro-organisme active plusieurs voies de l'immunité en même temps. Si les PRR ont longtemps été considérés comme des senseurs de l'environnement amenant à une réponse pro-inflammatoire protectrice vis-à-vis d'infections (de Koning et al., 2012), notamment *via* l'activation de l'inflammasome NLRP3¹¹ et la production d'IL-1 β (Wang et al., 2020), des études plus récentes décrivent l'implication des PRR dans l'éducation immunitaire et la tolérance du microbiote commensal. Ainsi, *S. epidermidis* est capable d'inhiber une inflammation induite par un pathogène comme *C. acnes* et limiter les lésions aux tissus dus au pathogène, *via* un mécanisme dépendant du TLR-2 (Xia et al., 2016). D'autres comme *Staphylococcus lugdunensis* produisent des bactériocines¹² qui, outre leur action antimicrobienne directe, promeuvent le recrutement de monocytes/macrophages et de PNN dans la peau *via* l'activation du TLR-2, et luttent contre une infection à *S. aureus* (Bitschar et al., 2019). A l'inverse, *S. epidermidis* peut également inhiber une réponse pro-inflammatoire médiée par le TLR-2 *via* un mécanisme dépendant de TLR-3 (Lai et al., 2009). Un autre PRR, NOD2, qui lie des peptidoglycanes bactériens, est indispensable pour maintenir un microbiote cutané normal : son absence est à l'origine d'une dysbiose cutanée, associée à une altération de la production de PAMP cutanés et un ralentissement de la cicatrisation cutanée (Williams et al., 2017a).

Les mécanismes par lesquels une activation des senseurs PRR pourrait mener à une tolérance plutôt qu'à une réponse pro-inflammatoire ne sont pas bien connus. La stimulation répétée des PRR par le même PAMP peut mener à une tolérance, suivant le type de PAMP et le PRR impliqués (Broad et al., 2007) ; selon le type d'activation, les voies des PRR peuvent induire une reprogrammation transcriptionnelle et la production de cocktails cytokiniques différents responsables d'états de tolérance ou d'inflammation (Butcher et al., 2018), ou des modifications épigénétiques de l'expression de gènes pro-inflammatoires (Sawada et al., 2021).

¹¹ L'inflammasome NLRP3 est un complexe protéique dont l'assemblage permet le clivage de la pro-IL-1 β en IL-1 β et de la pro-IL-18 en IL-18, la dégradation de l'IL-33 et d'autres mécanismes inflammatoires (Wang et al., 2020).

¹² Les bactériocines sont des protéines ou complexes protéiques avec une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice (Klaenhammer, 1988).

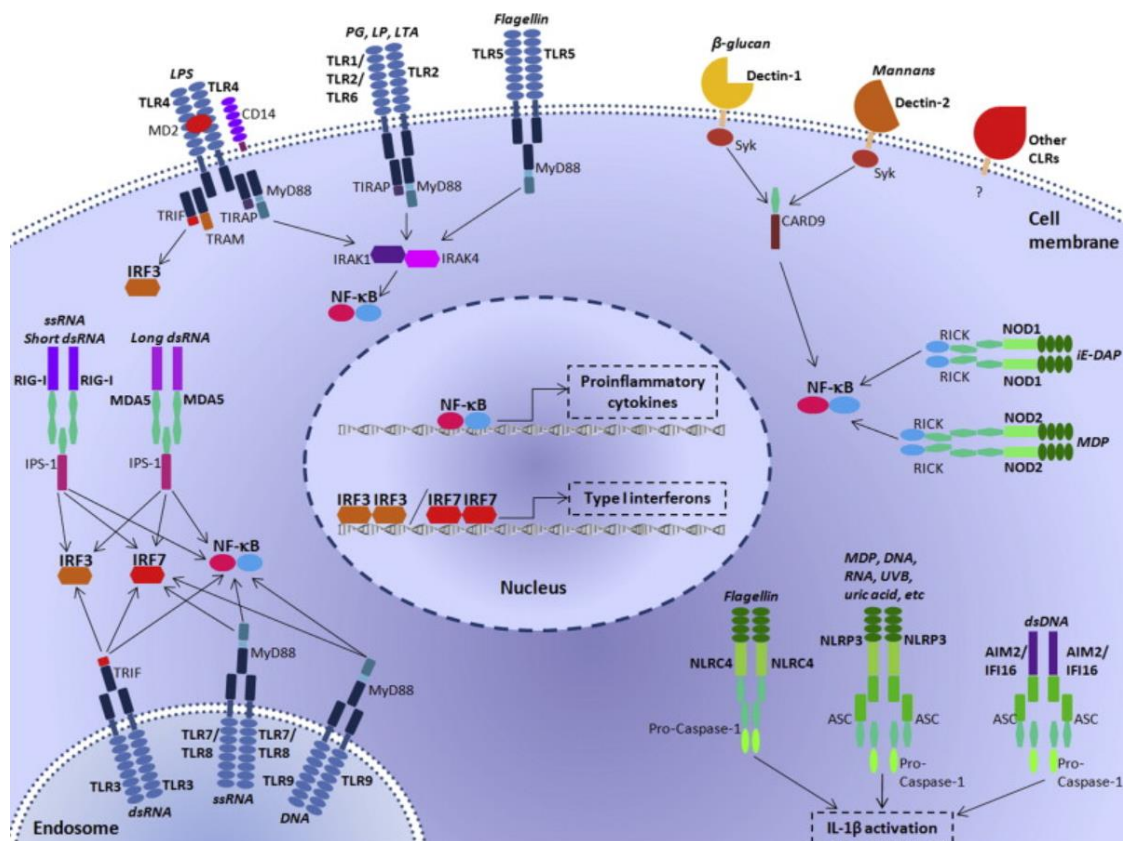


Figure 10. Localisation subcellulaire des PRR. Les TLR-1, 2, 4, 5, 6, 10 et 11 sont situés sur la membrane cellulaire et reconnaissent des PAMP principalement bactériens, tandis que les TLR-3, 7, 8 et 9 sont localisés à la membrane des endosomes et détectent les acides nucléiques d'origine virale par exemple. Les TLR sont associés à la protéine MyD88, à l'exception du TLR-3. Dans le cytosol, les acides nucléiques sont reconnus par les RLR et d'autres capteurs, notamment l'AIM2 et l'IFI16. Les CLRs transmembranaires reconnaissent principalement, mais pas exclusivement, les PAMP fongiques. Les NLR cytosoliques reconnaissent les PAMP et les DAMP de diverses origines. La plupart des voies de signalisation des PRR convergent vers l'activation du NF-κB, qui entraîne la transcription de cytokines pro-inflammatoires. L'activation des RLR, des TLR endosomaux, de l'IFI16 et du TLR4 entraîne également l'activation du facteur de régulation des interférons (IRF) 3 et de l'IRF7, ce qui aboutit à la production d'interférons de type I. Certains NLR, AIM2 et IFI16 forment des inflammasomes lors de leur activation, conduisant à l'activation de l'IL-1β par la caspase-1. En gras, les principaux ligands des PRR sont représentés. AIM2 : absent in melanoma 2 ; CLR : C-type lectin receptor ; DAMP : damage-associated molecular patterns ; IFI16 : IFNγ-inducible protein 16 ; MDA-5 : melanoma differentiation associated gene 5 ; NLR : NOD-like receptor ; PAMP : pathogen-associated molecular pattern ; PRR : pattern recognition receptors ; RIG-I : retinoic acid-inducible gene I ; RLR : helicase receptors ; TLR : toll-like receptor. Issue de (de Koning et al., 2012).

3.3.1.2 De l'immunité innée à l'immunité adaptative

« Fenêtre d'opportunité » pour la tolérance aux bactéries commensales

L'établissement d'une immunité adaptative suit une chronologie déterminante pour l'obtention d'une tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ; on considère que les premières semaines de vie sont cruciales dans ce phénomène de « fenêtre de tolérance » (Nabhani et al., 2019; Torow and Hornef, 2017). Ainsi, l'exposition néonatale à certains micro-organismes est importante : le mode de délivrance (voie basse ou césarienne) est un des facteurs importants modulant le microbiote cutané (Dominguez-Bello et al., 2010; Zhu et al., 2019) et digestif (Hansen et al., 2014) néonatal, et pourrait avoir un impact sur l'éducation du système immunitaire (Hansen et al., 2014). Les cellules de Langerhans sont présentes dès la

naissance, mais leurs PRR en période néonatale varient des PRR chez le sujet adulte et pourraient intervenir dans l'induction d'une réponse tolérogène (Becerril-García et al., 2020). La période néonatale est également caractérisée par une grande plasticité des cellules de l'immunité (Kollmann et al., 2017) et par l'infiltration de facteurs de régulation comme les lymphocytes T régulateurs (LTregs)(Scharschmidt et al., 2015).

Présentation des antigènes bactériens aux lymphocytes

Les cellules dendritiques cutanées, en migrant dans les organes lymphoïdes secondaires drainant la peau et présentant les antigènes aux LT naïfs, font le lien entre immunité innée et adaptative (Clausen and Stoitzner, 2015). Différentes sous-populations de cellules dendritiques (cellules de Langerhans et différents sous-types de cellules dendritiques dermiques (Clausen and Stoitzner, 2015)) coexistent dans la peau et prennent en charge différemment les micro-organismes cutanés : les cellules de Langerhans ont une capacité moindre d'internaliser *S. epidermidis* que les cellules dendritiques dermiques pour induire une réponse pro-inflammatoire (van der Aar et al., 2013), mais initient le développement de LTregs (van der Aar et al., 2013; Seneschal et al., 2012). A l'inverse, les cellules de Langerhans ont un rôle pro-inflammatoire lorsqu'elles sont activées par *S. aureus* (Seneschal et al., 2012) via le PRR langerine (van Dalen et al., 2019). De même, des sous-populations de cellules dendritiques dermiques ont des rôles différents dans l'induction d'une réponse T spécifique des bactéries commensales. Ainsi, les cellules dendritiques CD103⁺ sont nécessaires à l'induction des LT CD8⁺ spécifiques de *S. epidermidis* dans la peau, tandis que les cellules dendritiques CD11b⁺ favoriseraient la production d'IL-17A par ces cellules (Naik et al., 2015). Les kératinocytes, sous l'influence de *S. epidermidis* et via des mécanismes impliquant les monocytes, peuvent également exprimer le complexe majeure d'histocompatibilité (CMH)-II pour induire une réponse cutanée adaptative de type 1¹³ (production d'interféron [IFN]- γ notamment)(Tamoutounour et al., 2019).

LTregs, acteurs clés de la tolérance

Le phénomène de tolérance immunitaire du microbiote cutané implique les LTregs, déjà décrits comme acteurs majeurs de la tolérance vis-à-vis des protéines du soi (Yang et al., 2015). Il existerait une fenêtre d'opportunité dans la petite enfance, caractérisée par une accumulation de LTregs dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes (Thome et al., 2016). La primo-colonisation cutanée à *S. epidermidis* chez des souriceaux dans les jours suivant la

¹³ On distingue plusieurs types d'inflammations selon les cellules et cytokines impliquées et les cibles microbiennes identifiées. L'inflammation de type 1 (cytokine canonique : IFN- γ) cible les bactéries intracellulaires et les virus, l'inflammation de type 2 (IL-4, 5 et 13) cible les parasites extracellulaires, l'inflammation de type 17 (IL-17A, IL-17C, IL-22) cible les pathogènes extracellulaires et les champignons.

naissance provoque l'accumulation cutanée de LTregs spécifiques de la bactérie dans la peau, capables de limiter l'inflammation lors de l'induction d'une lésion associée à la réexposition à la bactérie (Scharschmidt et al., 2015). En revanche, la même primo-exposition chez des souris adultes n'induit pas de LTregs, ni ne prévient l'inflammation induite par une réexposition sur une peau lésionnelle (Scharschmidt et al., 2015).

Les ILC et les LT $\gamma\delta$, à la frontière entre immunité innée et immunité adaptative

Les ILC sont des cellules de l'immunité innée (i.e. n'exprimant pas de récepteurs des LT ou B spécifiques d'antigènes) qui arborent des phénotypes et fonctionnalités proches des LT. Les cellules NK (*natural killer*) se rapprochent des lymphocytes T cytotoxiques (LTc) CD8+, tandis que les ILC1, 2 et 3 se rapprochent des LT helper (LTh)1, 2 et 17 respectivement (Eberl et al., 2015a)(Figure 10). Leurs rôles dans l'homéostasie cutanée de mieux en mieux connus (Klose and Artis, 2016). Récemment, les ILC3 cutanés ont été décrits comme impliqués la relation entre peau et microbiote cutané, en régulant la production de lipides antimicrobiens (Smith and Thiboutot, 2008) : leur suppression dans la peau induit une hyperplasie des glandes sébacées et une surexpression de lipides antimicrobiens responsable d'une dysbiose cutanée (Kobayashi et al., 2019). A l'inverse, une dysbiose cutanée peut stimuler des ILC2 cutanés qui peuvent provoquer des lésions tissulaires (Sakamoto et al., 2021).

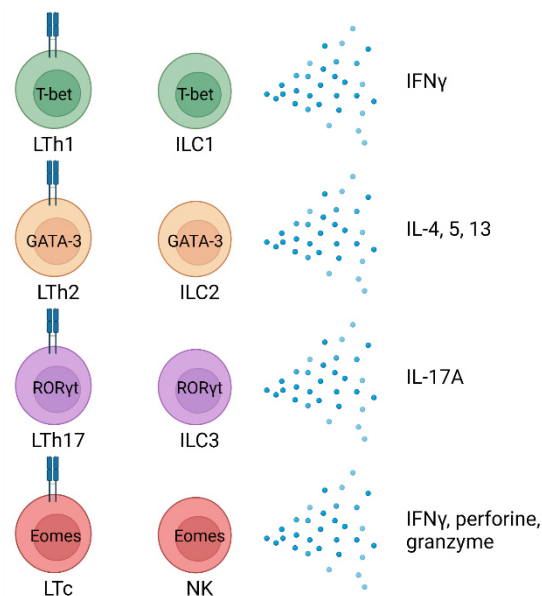


Figure 11. Les lymphocytes T et les lymphocytes innés en miroir. Les étiquettes dans les cellules indiquent les principaux facteurs de transcription qui régissent la fonction et la différenciation des lymphocytes T helper (LTh), des lymphocytes innés (ILC) helper (ILC1, 2 et 3), des LT cytotoxiques (LTc) et des ILC cytotoxiques (cellules NK). ILC : *innate lymphoid cell* ; NK : *natural killer* ; LTc : lymphocyte T cytotoxique ; LTh : lymphocyte T helper. D'après (Eberl et al., 2015b).

Les LT $\gamma\delta$ sont d'authentiques LT exprimant un récepteur de LT (TCR pour *T cell receptor*). Cependant, ils sont considérés à la limite entre immunités innée et adaptative. La variété des

TCR $\gamma\delta$ est moins importante que celles des TCR $\alpha\beta$ d'une part, et d'autre part l'activation du TCR $\gamma\delta$ ne nécessite pas la présentation d'un antigène par une cellule présentatrice de l'antigène. Les LT $\gamma\delta$ peuvent aussi être activés par des voies indépendantes du TCR, comme les cellules de l'immunité innée.

Les LT $\gamma\delta$ sont localisés préférentiellement dans les épithéliums, dont la peau. Leur accumulation est oligoclonale et spécifique des tissus. Ainsi, les LT $\gamma\delta$ V γ 5⁺ s'accumulent en premier dans l'épiderme, sous forme de DETC (*dendritic epidermal T cells*), présents en grand nombre dans la peau des souris ; les LT $\gamma\delta$ épidermiques sont rares chez l'Homme (Giri and Lal, 2021). Puis s'accumulent les LT $\gamma\delta$ V γ 6⁺ et les V γ 4⁺ dans le derme (Haas et al., 2012; Prinz et al., 2013). L'établissement des LT $\gamma\delta$ cutanés implique le microbiote cutané et une probable fenêtre d'opportunité. Ainsi, les souris GF ont un nombre normal de DETC (Chodaczek et al., 2012; Wilharm et al., 2019), mais un nombre diminué de LT $\gamma\delta$ dermiques (Naik et al., 2012). Les souches de *Corynebacterium*, notamment *C. accolens*, favorisent l'accumulation de LT $\gamma\delta$ dermiques V γ 4⁺ producteurs d'IL-17A (Ridaura et al., 2018) tandis que les LT $\gamma\delta$ V γ 6⁺ infiltrent la peau en réponse à une colonisation à *S. epidermidis*. Les voies par lesquelles ces lymphocytes non conventionnels sont activés par les bactéries commensales ne sont pas déterminées : TCR, non TCR, impliquant l'IL-23, les PRR, ou d'autres encore (Papotto et al., 2021). Ces LT $\gamma\delta$ accumulés en période néonatale, notamment ceux produisant de l'IL-17A, sont impliqués dans l'homéostasie cutanée (Spidale et al., 2020) et la protection anti-pathogène (Belkaid and Naik, 2013).

Etablissement de LT $\alpha\beta$ homéostatiques par les bactéries commensales

L'établissement des LT conventionnels spécifiques des bactéries commensales fait suite à une réponse innée. Dans cette réponse, la présentation antigénique classique par les cellules dendritique est centrale, bien que les différents sous-types de cellules dendritiques n'induisent pas les mêmes réponses adaptatives aux commensaux (Naik et al., 2015). Outre la classique présentation antigénique par les cellules dendritiques, elle-même associée à une activation des kératinocytes et des cellules immunitaires *via* les PRR, d'autres mécanismes induits par *S. epidermidis* ont été décrits comme nécessaires à l'établissement de LT homéostatiques :

- la production d'interférons (IFN) de type I (Lima-Junior et al., 2021), décrits par ailleurs comme des éléments majeurs de l'homéostasie immunitaire en régulant les réponses médiées par les PRR dans des populations cellulaires comme les cellules dendritiques et les macrophages (Gough et al., 2012) ;

- l'expression discrète de rétrovirus endogènes¹⁴ par les kératinocytes (Lima-Junior et al., 2021) ; ce phénomène est finement régulée, car la surexpression des rétrovirus endogènes est responsable au contraire d'une inflammation induite par *S. epidermidis* (Lima-Junior et al., 2021).
- la présentation des antigènes bactériens par un CMH-I non conventionnel (CMH-Ib) aux LT CD8⁺ (Linehan et al., 2018) ;
- la présentation des antigènes bactériens *via* un CMH-II par les kératinocytes aux LTh1, sous la dépendance de l'IL-22 produite par les LT $\gamma\delta$ dermiques et les ILC (Tamoutounour et al., 2019) ;

Le kératinocyte apparaît comme un maître d'œuvre de l'établissement d'une réponse immunitaire homéostatique durable dans la peau, *via* l'expression de gènes impliqués dans la rétention des LT comme *Cxcl6*, la production de PAM et de neuropeptides impliqués dans la différenciation cellulaire, la barrière cutanée et l'orchestration des réponses immunitaires innée et adaptative (Tamoutounour et al., 2019).

3.3.2 Rôle de l'immunité induite par les commensaux dans l'homéostasie cutanée

3.3.2.1 *Homéostasie cutanée et réparation tissulaire*

L'immunité adaptative spécifique des commensaux participe à l'homéostasie cutanée, notamment en promouvant la réparation après un dommage. Les acteurs immunitaires décrits sont essentiellement les lymphocytes de types 17 et 1, CD4⁺ (LTh17 et 1) et CD8⁺ (LTc17 et 1) (Constantinides et al., 2019; Linehan et al., 2018) dont des MAIT¹⁵ (*Mucosal-Associated Invariant T cells*) (Constantinides et al., 2019), ainsi que les LTregs (Ali et al., 2017; Boothby et al., 2021). Ils favorisent à la réparation tissulaire en participant à l'angiogenèse, au remodelage tissulaire, à la production de matrice extracellulaire et à la prolifération des kératinocytes (Ali et al., 2017; Harrison et al., 2019; Linehan et al., 2018). En plus des LTregs, les LT effecteurs expriment aussi eux-mêmes des gènes liés à la régulation immunitaire (Linehan et al., 2018). L'ensemble de ces données mettent en avant le rôle majeur des LT induits par les commensaux dans l'homéostasie cutanée, en soulignant la nécessaire plasticité¹⁶ de ces cellules. Ainsi, les LTh17 et LTc17 spécifiques de *S. epidermidis* favorisent la cicatrisation cutanée grâce notamment à la production de cytokines de type 2 (IL-5 et IL-13)

¹⁴ Un rétrovirus endogène est une séquence d'ADN d'une cellule humaine ayant des analogies avec une séquence de rétrovirus. Il s'agit d'un phénomène évolutif permettant d'enrichir le génome humain.

¹⁵ Les MAIT sont des lymphocytes innés sécrétant de l'IL-17 et présents en abondance dans les muqueuses.

¹⁶ La plasticité des LT est leur capacité à pouvoir adopter différents phénotypes (notamment leur production de cytokines) en fonction des signaux qu'ils reçoivent. Il s'en suit des modifications pour la cellule elle-même (métabolisme, prolifération, programme de transcription de ses gènes) et pour son environnement (production de cytokines différentes et donc impact différent sur les cellules environnantes) (Murphy and Stockinger, 2010).

(Harrison et al., 2019), ou encore expriment des gènes habituellement caractéristiques des LTregs (Linehan et al., 2018).

A cette plasticité s'ajoute une hétérogénéité fonctionnelle au sein même des sous-types de LT. Par exemple, les LTc17 induits par *S. epidermidis* ont un programme transcriptomique différent des LTc17 induits dans un modèle de psoriasis (une maladie inflammatoire caractérisée par une inflammation de type 17), notamment au niveau des gènes de réparation tissulaire (Linehan et al., 2018).

Enfin, outre l'expression de gènes impliqués dans la réparation tissulaire, les LT homéostatiques ont une capacité de recrutement de cellules de l'immunité innée impliqués dans la réparation tissulaire, comme les macrophages (Ding et al., 2019) ou les PNN, grâce à la production de chimiokines (Ali et al., 2017; Boothby et al., 2021; Harrison et al., 2019; Linehan et al., 2018). Comme différents sous-types de macrophages existent, arborant des phénotypes et des rôles différents (pro-inflammatoires, associés à la réparation tissulaire, régulateurs) (Wynn and Vannella, 2016), les LT spécifiques de commensaux doivent façonner le microenvironnement cutané pour orienter les cellules recrutées vers un profil promouvant la régulation immunitaire et l'homéostasie tissulaire.

3.3.2.2 *Protection vis-à-vis des pathogènes*

Le microbiote cutané, grâce à son interaction avec le système immunitaire, participe également à la lutte contre les pathogènes, tels que *S. aureus*. Des mécanismes directs ont été décrits, déjà explicités dans le paragraphe 3.2.2. Ils permettent une compétition entre les espèces bactériennes et le maintien d'un microbiote cutané divers et non-inflammatoire. Ils impliquent les PRR, les PAM et les cytokines de la famille de l'IL-1.

D'autres mécanismes ont été décrits :

Stimulation des kératinocytes à produire des PAM. Les bactéries commensales comme *S. epidermidis* stimulent la production de PAM par les kératinocytes et les cellules immunitaires (Wanke et al., 2011) notamment *via* un mécanisme dépendant du TLR-2 (Lai et al., 2010). *S. epidermidis* stimule également la production de la perforine-2, un PAM cutané, par les kératinocytes, les LT $\gamma\delta$ et les fibroblastes cutanés pour lutter contre les infections à *S. aureus* (Pastar et al., 2020) et stimule l'expression d'un grand nombre de gènes (dont ceux codant pour le ligand de Fas et la granulysine¹⁷) par les LT $\gamma\delta$ (Pastar et al., 2020). Par ailleurs, l'expression des PAM varient selon les sites cutanés (Figure 12), à l'image du microbiote commensal (Brandwein et al., 2017). A noter que les PAM ont des activités anti-*S. aureus*

¹⁷ Le ligand de Fas (FasL) et la granulysine sont deux facteurs de cytotoxicité des LT, notamment exprimés par les LTc CD8⁺.

variables (Brandwein et al., 2017) : hBD (*human β -defensin*) 3 a une activité anti-*S. aureus* très importante tandis que l'activité d'hBD1 dépend de sa concentration (Chen et al., 2005; Midorikawa et al., 2003).

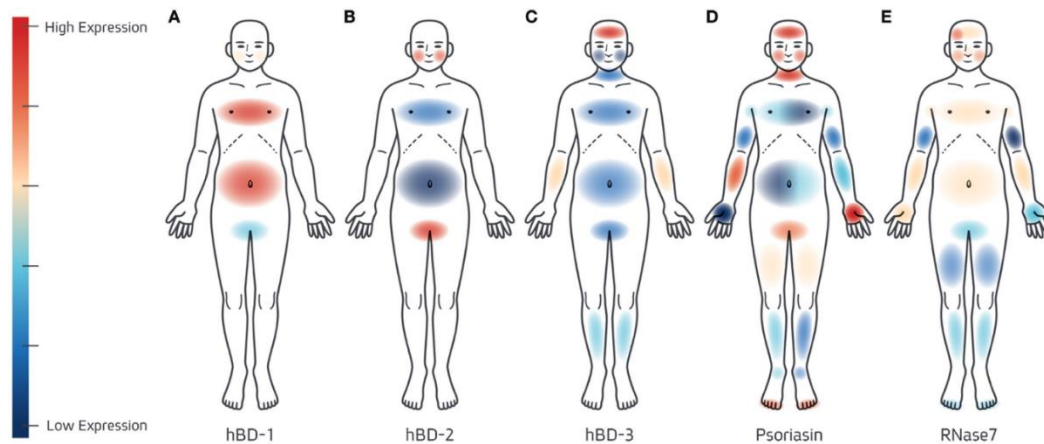


Figure 12. Distribution de l'expression de différents peptides antimicrobiens selon les sites cutanés étudiés. hBD : β -défensine humaine. Issue de (Brandwein et al., 2017).

Modulation de l'immunité innée induite par S. aureus. Les PNN jouent un rôle important dans la lutte contre *S. aureus* en cas d'infection profonde. Au niveau cutané, les PNN et leurs NET (*neutrophil extracellular traps*)¹⁸ fixent *S. aureus* dans le tissu, afin qu'il n'envahisse pas l'organisme (Yipp et al., 2012). En contrepartie, les PNN, et notamment les NET, favoriseraient le maintien d'une colonisation cutanée à *S. aureus* (Bitschar et al., 2020). Dans un environnement cutané normal, sans brèche pouvant permettre à *S. aureus* de pénétrer profondément dans le tissu, *S. epidermidis* limite l'infiltration de PNN induite par *S. aureus* et la production de NET, pour favoriser l'élimination de *S. aureus* de la surface cutanée (Bitschar et al., 2020). A l'inverse, en situation d'altération de la barrière cutanée, *S. epidermidis* a une fonction protectrice altérée (Burian et al., 2017). De plus, alors que *S. aureus* inhibe la réponse inflammatoire innée pour échapper au système immunitaire, en inhibant par exemple la voie NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*)¹⁹ dans les kératinocytes, *S. epidermidis* contrecarre ce phénomène pour amplifier la réponse innée et notamment la production d'IL-8 par les kératinocytes (Wanke et al., 2011).

Rôle des LT spécifiques de S. epidermidis. La réponse protectrice des LT CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques de *S. epidermidis* est médiée par l'IL-1 α et β dans la peau (Naik et al., 2012). Les LTc17 spécifiques de *S. epidermidis* stimulent la production des PAM S100A8 et S100A9 par

¹⁸ Les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) sont des fibres composées d'ADN et de protéines, sécrétées par les PNN pour piéger les bactéries et faciliter leur élimination.

¹⁹ NF- κ B est un facteur de transcription ubiquitaire impliqué dans l'expression de nombreux gènes favorisant les réponses immunitaires (cytokines, cycle cellulaire, prolifération, angiogenèse, adhésion à l'endothélium vasculaire...).

les kératinocytes en réponse à une colonisation cutanée à *Candida* (Naik et al., 2015). De même, les LTh17 et Tc17 participent à la protection vis-à-vis de *Leishmania major* (Naik et al., 2012) *via* des mécanismes dépendants des TLR et du complexe MyD88²⁰, et du récepteur à l'IL-1 (IL-1R1) (Naik et al., 2012). Enfin, en faisant un parallèle avec l'épithélium intestinal, lui aussi exposé à un microbiote commensal impliqué dans l'homéostasie tissulaire, les LT CD8⁺ induits par les bactéries commensales seraient également capables de produire des PAM pour lutter contre les pathogènes (Chen et al., 2018a).

En résumé, le microbiote cutané commensal, présent dès la naissance, stimule l'immunité innée précocement et favorise l'installation d'une immunité adaptative tolérogène, protectrice vis-à-vis des pathogènes, et participant à l'homéostasie du tissu. Cette complexité est permise par le grand nombre de voies et de cellules activées, et par la plasticité cellulaire.

3.4 Une autre relation symbiotique sur la peau : infection cutanée à *S. aureus*

S. aureus est la bactérie la plus fréquemment impliquée dans les infections cutanées (Livermore et al., 2015). Elle est aussi responsable d'infections profondes, comme des endocardites, des pneumopathies nécrosantes et des bactériémies (Fowler et al., 2005; Laupland et al., 2013). Il s'agit d'une bactérie de type coque, positive en coloration de Gram (Gram-positif) et produisant une coagulase.

Le portage de *S. aureus* est fréquent dans la population générale : on estime que 20% de la population générale est porteuse de *S. aureus* de manière persistante (Chmielowiec-Korzeniowska et al., 2020), 30% de manière intermittente et que 50% n'est pas porteuse (Wertheim et al., 2005). *S. aureus* colonise principalement la sphère ORL (nez et gorge) (Wertheim et al., 2005), mais également la peau (Miller et al., 2012; Otto, 2010). Les souches dites « commensales » de *S. aureus* sont souvent sensibles à la pénicilline (Torres et al., 2017). Certaines populations exposées, comme le personnel médical, ont une colonisation à *S. aureus* plus fréquente et persistante, notamment à *S. aureus* résistants à la pénicilline (Chen et al., 2012; Gillen et al., 2014) ; de même, le portage à *S. aureus* se transmet au sein des domiciles (Leung et al., 2018; Miller et al., 2012). Le portage est un facteur de risque important d'infection à *S. aureus* (Wertheim et al., 2005). Des auteurs suggèrent d'ailleurs que le comportement d'une bactérie évolue de la commensalité / mutualisme jusqu'à la

²⁰ MyD88 est une protéine impliquée dans la voie de signalisation des TLR (sauf de TLR-3, voir Figure 10), activant NF-κB, facteur de transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (famille de l'IL-1 par exemple) ou des protéines de l'inflammasome.

pathogénicité selon l'environnement dans lequel elle évolue et ses propres modulations (Figure 13).

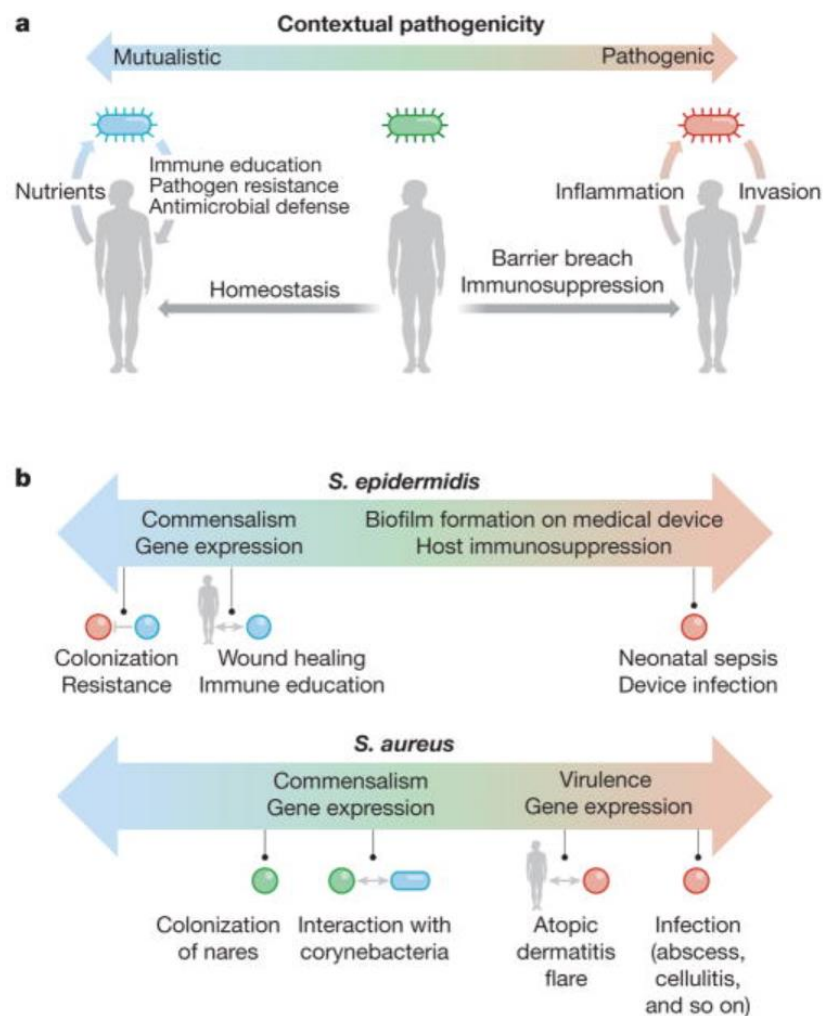


Figure 13. Le comportement bactérien en fonction du contexte. a) Les micro-organismes présentent une pathogénicité contextuelle évoluant le long d'un spectre. Les facteurs liés à l'hôte, tels que la rupture des barrières et l'immunosuppression, poussent les micro-organismes à adopter un comportement pathogène, tandis que les conditions homéostatiques les poussent à adopter un comportement mutualiste. Du côté microbien, l'expression des gènes de virulence et les interactions microbe-microbe peuvent également pousser le comportement microbien à être mutualiste ou pathogène. b) *S. epidermidis* et *S. aureus* sont tous deux des exemples de pathogénicité contextuelle ; *S. epidermidis* a tendance à avoir un comportement mutualiste alors que *S. aureus* présente un caractère plus pathogène. Issue de (Chen et al., 2018b)

La compréhension des mécanismes bactériens impliqués dans les infections cutanées est encore imparfaite. Elle se fait grâce à l'étude des souches bactériennes impliquées dans les infections cutanées, notamment USA300²¹ (Zhang et al., 2021), grâce à des modèles murins d'infection cutanée, souvent induite par des injections intradermiques de bactéries ou grâce à des expériences *in vitro* d'exposition des bactéries ou des toxines à des cellules. De

²¹ USA300 est une souche de *S. aureus* très utilisée en laboratoire (on parle même d'une « souche de laboratoire »), isolée en 2000 et impliquée dans des infections cutanées et des tissus mous, ainsi que des infections profondes et systémiques comme des bactériémies. Résistante à la méticilline, elle est considérée comme un modèle de *S. aureus* de grande virulence.

nombreuses modifications génétiques ont notamment pu être apportées à la souche USA300, pour déléter sélectivement certains gènes codant pour des toxines, afin de caractériser l'implication de celles-ci dans les infections cutanées.

3.4.1 Facteurs de virulence staphylococciques

3.4.1.1 *Protéines ancrées à la paroi cellulaire*

De nombreux facteurs interviennent dans l'adhésion de *S. aureus* à la peau, et participent à l'internalisation de *S. aureus* dans les cellules de l'hôte. Les mieux décrits sont les composants de la surface microbienne reconnaissant les molécules adhésives de la matrice (MSCRAMM pour *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*). Les MSCRAMM partagent une structure similaire et lient des protéines de la matrice extracellulaire comme le collagène, le fibrinogène ou la fibronectine (Josse et al., 2017). Parmi les MSCRAMM, on peut citer : les FnBP (*fibronectin-binding proteins*) A et B par *S. aureus* (Burke et al., 2010; Cho et al., 2001; Jönsson et al., 1991), qui lient la fibronectine, produite par de nombreuses cellules cutanées (Hamill et al., 2012; Purohit et al., 2017) ; la SdrD (*serine aspartate repeat-containing protein D*) qui lie la desmogléine-1 (Askarian et al., 2016) ; le *clumping factor B* (ClfB) qui lie le fibrinogène (Walsh et al., 2008) ; et d'autres encore.

Les MSCRAMM appartiennent à la famille des protéines ancrées à la paroi cellulaire (CWA pour *cell wall-anchored proteins*). Outre un rôle dans l'adhésion aux cellules et l'internalisation de la bactérie, ces protéines peuvent avoir un rôle dans l'échappement au système immunitaire. Ainsi, la protéine A se fixe aux cellules *via* le récepteur 1 au TNF (*tumor necrosis factor*)(TNFR1) ou le facteur de Willebrand pour faciliter l'internalisation de *S. aureus*, mais également aux IgG (Atkins et al., 2008), afin d'échapper à la phagocytose par les cellules de l'immunité innée ou d'inhiber l'activation de la voie du complément (Cruz et al., 2021).

3.4.1.2 *Facteurs de virulence sécrétés*

S. aureus produit un grand nombre de protéases (les cystéine-protéases staphopâines A et B, la sérine-protéase V8, la métalloprotéinase auréolysine par exemple) permettant à la bactérie de dégrader des protéines de l'environnement afin d'en extraire des nutriments. Ces protéases participent également à l'échappement au système immunitaire : clivage de récepteurs aux chimiokines ou d'autres protéines de surface des PNN (Laarman et al., 2012; Smagur et al., 2009), de la protéine C3 du complément (Laarman et al., 2011), dégradation des IgG (Prokesová et al., 1992), clivage de PAM (Sieprawska-Lupa et al., 2004) ; et à l'envahissement des tissus en ciblant les protéines de structure comme le collagène (Kuhn et al., 2014) ou la desmogléine-1 dans la peau (Amagai et al., 2002).

S. aureus sécrète également des toxines induisant des lésions aux tissus, en ciblant les membranes cellulaires. Elles fonctionnent généralement en formant des pores membranaires, d'où leur appellation de toxines formant des pores (Seilie and Wardenburg, 2017). Parmi celles-ci, la leucocidine de Panton-Valentine (PVL) est la plus connue. Elle forme un canal heptamérique de sous-composants S et F à travers les membranes cellulaires et induisent la lyse des cellules, principalement des PNN (Löffler et al., 2010). Elle joue un rôle dans les phases précoces des infections cutanées à *S. aureus* (Lipinska et al., 2011). Les leucocidines AB et ED (LukAD et LukED, respectivement) agissent de manière similaire à la PVL, et ciblent les PNN, les monocytes et macrophages (DuMont et al., 2013; Melehani et al., 2015). L'implication des leucocidines dans les infections cutanées est fortement suggérée par les études épidémiologiques mettant en évidence une forte prévalence de souches de *S. aureus* productrices de ces toxines dans ces pathologies (Rentinck et al., 2021). Toutefois, les mécanismes d'action n'ont pas été clairement identifiés. Les modèles utilisés peuvent être mis en cause : les souches de bactéries rendues KO pour une leucocidine semblent produire, en contrepartie, des quantités plus importantes d'autres toxines, pouvant contrecarrer l'effet de la délétion (Yoong and Torres, 2015). Le rôle dans les infections cutanées de l'hémolysine- α (Hla, ou α -toxine), une autre toxine formant des pores, est plus évident. Ainsi, la surexpression de Hla par les bactéries induit des lésions cutanées plus importantes (Chua et al., 2014) tandis que les souches déficitaires en Hla induisent des lésions moins importantes (Kobayashi et al., 2011). Dans un modèle murin d'infection cutanée à *S. aureus*, l'immunisation vis-à-vis de Hla réduit l'intensité des lésions induites par la bactérie (Kennedy et al., 2010). Hla cible différentes cellules, mais également, spécifiquement dans la peau, les kératinocytes dont elle induit la mort (Walev et al., 1993). Les leucocidines et Hla se lient à des récepteurs avant de former des pores : elles ciblent donc les cellules porteuses de ces récepteurs. Ainsi, la PVL lie les récepteurs du complément C5aR1 et 2 (Spaan et al., 2013), LukAB le CD11b (DuMont et al., 2013), LukED les récepteurs CCR5 (*CC chemokine receptor 5*) (Alonzo III et al., 2013), CXCR1 (*C-X-C chemokine receptor 1*) et CXCR2 (Reyes-Robles et al., 2013) et Hla la métalloprotéase 10 (ADAM10) (Wilke and Wardenburg, 2010).

D'autres protéines formant des pores agissent indépendamment de récepteurs : les PSM. Nous avons évoqué ces toxines dans les chapitres précédents, car les PSM font partie de l'arsenal des bactéries commensales pour lutter contre *S. aureus*. La production de PSM α par *S. aureus* est associée à des infections cutanées plus sévères (Kobayashi et al., 2011) de même que les souches délétées sur le gène codant pour la PSM α induisent moins de lésions cutanées (Wang et al., 2007). A l'image des autres toxines formant des pores, la PSM α ciblerait les PNN et faciliterait donc l'évitement du système immunitaire (Wang et al., 2007).

Ainsi, les bactéries ont la capacité d'adhérer, de pénétrer et d'induire des lésions aux tissus en évitant le système immunitaire. La virulence de *S. aureus* dépend donc de l'expression d'un grand nombre de facteurs, dont les effets se potentialisent (Hongo et al., 2009). A l'inverse, si les toxines induisent des lésions cellulaires ou se fixent à des récepteurs, ils induisent une réponse immunitaire qui, certes, participe à l'inflammation et donc aux dommages tissulaires mais, d'un autre côté, expose la bactérie aux défenses immunitaires.

3.4.2 Réponse immunitaire cutanée lors d'une infection cutanée à *S. aureus*

Une étude récente a analysé la cinétique des cellules immunitaires cutanées dans les suites d'une injection sous-cutanée d'une souche de *S. aureus* dérivée de la souche USA300 (Ridder et al., 2022). Cette étude révèle une infiltration très rapide et importante de PNN et, dans une moindre mesure, de cellules NK suite à l'infection, tandis que les autres sous-populations (cellules dendritiques, ILC, LT $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$) s'appauvrissent. Celles-ci réapparaissent autour de J5 post-infection tandis que le nombre de PNN décroît à partir de J9 post-infection. De nombreuses cytokines sont produites dans la peau dans les premiers jours après l'infection (IL-1 α et β , IL-6, GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*], et même IL-4) ; les IL-17A et F sont détectées à partir de J5 post-infection. Enfin, la quantité de bactéries présentes dans le tissu décroît à partir de J9 post-infection (Ridder et al., 2022).

Les cellules-clés de la réponse protectrice contre *S. aureus* sont les PNN (ce qui explique qu'ils sont souvent la cible des toxines staphylococciques), les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les LT $\gamma\delta$. Mais les kératinocytes sont les premières cellules exposées à *S. aureus* lors d'une infection et sont le point de départ de la cascade immunitaire protégeant l'organisme de la bactérie. Cela fait la spécificité de la protection contre *S. aureus*, en comparaison aux infections systémiques, contre lesquelles les PNN, mais également le complément et les IgG jouent un rôle plus important (Stentzel et al., 2015).

3.4.2.1 *Les kératinocytes face à S. aureus*

Les kératinocytes sont des producteurs majeurs des PAM humains (Midorikawa et al., 2003). *S. aureus* induit la production des PAM par l'activation de la voie TLR-2 (Menzies and Kenoyer, 2006), également impliquée dans la production de nombreuses cytokines et chimiokines (Hanzelmann et al., 2016). Les PSM staphylococciques notamment lient le TLR-2 (Hanzelmann et al., 2016). D'autres PRR sont impliqués dans la production de cytokines par les kératinocytes suite à l'exposition à *S. aureus*, comme NOD2 (Roth et al., 2014), et d'autres voies, comme la voie du récepteur aryl hydrocarbon (AhR), sont de plus en plus décrits (Stange et al., 2022).

D'autres voies de détection de *S. aureus* et d'activation des kératinocytes sont également suggérées par des études récentes. Alors que les kératinocytes internalisent *S. aureus* (Al Kindi et al., 2019; Bur et al., 2013), ils sont dépourvus des organelles nécessaires à l'élimination intracellulaire de *S. aureus* (Kubica et al., 2008). En revanche, l'internalisation de *S. aureus* s'accompagne de la production d'IL-6 et 8 induite par la détection des acides nucléiques staphylococciques, selon un mécanisme indépendant des TLR-3, 7 et 8 (Ngo et al., 2022) : d'autres voies, proches des PRRs intracellulaires, sont donc impliqués.

3.4.2.2 La cascade de l'immunité innée face à *S. aureus*

Les kératinocytes, les cellules dendritiques et macrophages cutanés produisent, en réponse à une exposition à *S. aureus*, un nombre important de cytokines pro-inflammatoires (dont IL-1 α et β , IL-6, IL-8 et TNF- α) et de chimiokines, en particulier CXCL1, 2, 5 et 8 afin de recruter des PNN depuis la circulation sanguine, et GM-CSF, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*) et MIP-3 α (*macrophage inflammatory protein 3 α*) pour recruter des monocytes/macrophages²² (Ley et al., 2007; Pidwill et al., 2021). Dans la peau, les PNN déploient différents mécanismes pour dégrader les composants des bactéries et tuer celles-ci : ils phagocytent les bactéries, notamment celles ayant subi une opsonisation, grâce à de nombreux récepteurs (récepteurs au complément, aux immunoglobulines, PRR) ; ils produisent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) afin de détruire les bactéries ; ils sécrètent dans l'espace extracellulaire des agents bactéricides (cathepsines, élastase, protéinase-3, défensines, lysozyme, azurocidine) contenus dans leurs granules intracytosoliques. Les PNN fixent également la bactérie dans le tissu, grâce à la production des NET et en formant des abcès, empêchant ainsi la bactérie de disséminer dans l'organisme. Les macrophages phagocytent *S. aureus* et le détruisent grâce à la production de ROS, l'acidification de l'environnement et la production d'enzymes comme des protéases, lipases, phosphatases et glycosidases. Ils produisent aussi des PAM comme l'hepcidine, la calprotectine et les cathélicidines. Les macrophages sont également décrits comme nécessaires à la résolution des abcès *via* un mécanisme dépendant de MyD88 (Feuerstein et al., 2015) et, par ailleurs, pourraient être impliqués dans une « mémoire innée » de l'infection à *S. aureus* et protéger la peau en cas de réexposition à la bactérie (Chan et al., 2018; Feuerstein et al., 2020a). En effet, la réinfection cutanée d'une peau guérie induit l'accumulation plus rapide dans la peau de monocytes avec une capacité d'élimination de la bactérie et de cicatrisation cutanée plus importante, et les macrophages cutanés persistant après infection cutanée répondent davantage aux IFN de type I et IFN- γ (Feuerstein et al.,

²² Les monocytes sont les précurseurs circulants des macrophages et de certaines populations de cellules présentatrices de l'antigène.

2020a). Les macrophages cutanés produisent le leucotriène B4 (LTB4), un médiateur lipidique rapidement après l'exposition à un pathogène comme *S. aureus*. Le LTB4 provoque un chimiotactisme, stimule la production de cytokines pro-inflammatoires et potentialise les fonctions antimicrobiennes des macrophages et des PNN (Serezani et al., 2005; Wan et al., 2007). Elle a aussi un rôle dans l'expression et l'assemblage de l'inflammasome et donc dans la production de l'IL-1 β (Salina et al., 2020).

3.4.2.3 Rôle des lymphocytes dans la protection vis-à-vis de *S. aureus*

La réponse adaptative de type 17 est majeure dans la protection vis-à-vis de *S. aureus*. Les LT $\gamma\delta$ sont la source majeure d'IL-17A dans la peau, lors d'une exposition à *S. aureus*, favorisant l'activation des PNN et monocytes/macrophages (Marchitto et al., 2019). L'IL-1 α et l'IL-36 α , produits par les kératinocytes en réponse à la PSM α notamment, favorisent l'établissement d'une réponse de type 17 incluant les LT $\gamma\delta$ (Nakagawa et al., 2017). Ils participent à la mémoire immunitaire vis-à-vis de *S. aureus*, permettant un recrutement des PNN indépendamment de l'IL-1 lors d'une réexposition à *S. aureus* (Dillen et al., 2018). Là encore, les voies impliquant MyD88 et le TLR-2 semblent majeures (Dillen et al., 2018). L'Hla, quant à elle, permet à *S. aureus* d'échapper à l'immunité cutanée en inhibant l'accumulation de LT $\gamma\delta$ dans la peau (Tkaczyk et al., 2013).

Les LT conventionnels, notamment les LTh17, semblent jouer un rôle dans la protection vis-à-vis de *S. aureus* (Nakagawa et al., 2017). De nombreuses protéines ancrées à la paroi cellulaire et toxines de *S. aureus* sont des antigènes induisant une réponse immunitaire spécifique (Kolata et al., 2015) qui pourraient protéger des réinfections cutanées. Les LTh17 semblent favoriser une réponse mémoire protectrice vis-à-vis de *S. aureus* (Montgomery et al., 2014). Cependant, une étude récente a montré que les infections cutanées à *S. aureus* sont moins pourvoyeuses d'une réponse T mémoire protectrice que les infections systémiques, possiblement du fait d'une surexposition cutanée létale des cellules dendritiques à Hla (Lee et al., 2020). Par ailleurs, la réponse IgG spécifique de Hla est corrélée à une sévérité moindre des infections cutanées récurrentes à *S. aureus* (Sampedro et al., 2014).

Ces données font apparaître le rapport en force qu'il existe entre un système immunitaire qui lutte contre *S. aureus*, et une bactérie qui cherche à contourner le système immunitaire pour y échapper. Cela explique, entre autres choses, la difficulté à mettre au point une vaccination contre *S. aureus* (Clegg et al., 2021).

En résumé, le phénomène d'infection cutanée à *S. aureus* associe des mécanismes bactériens (production de FV) et une réponse immunitaire dont le but est de protéger l'organisme de *S. aureus*. Les signes cutanés (rougeur, chaleur, douleur, œdème) qui en résultent sont donc la conséquence des lésions tissulaires induites par la bactérie et de l'inflammation elle-même. Dès lors, il est extrêmement difficile de faire la distinction entre la « bonne » inflammation, celle qui protège, et la « mauvaise » inflammation, contre laquelle il faut lutter.

Chapitre 2 : la dermatite atopique, une maladie inflammatoire de la barrière cutanée

1. Epidémiologie de la DA

La DA est une pathologie fréquente, et dont la prévalence tend à augmenter depuis plusieurs décennies (Mohn et al., 2018; Selnes et al., 2005; Stensen et al., 2008). Les données fiables sur la prévalence de la DA sont difficiles d'obtention car les méthodologies varient selon les études, mais une vision globale se dessine.

Dans une étude internationale (18 pays) réalisée chez des enfants et adolescents de moins de 18 ans, la prévalence des DA authentifiées par des médecins variait de 2,7% à 20,1% selon les pays (Figure 14) tandis que la prévalence des DA rapportées par les patients eux-mêmes variait de 13,5% à 41,9% (Silverberg et al., 2021). En France, la prévalence globale était évaluée à 16,5%, chez les enfants en-dessous de 6 ans à 18,1%, entre 6 et 12 ans à 17,1% et entre 12 et 18 ans à 14,3% (Silverberg et al., 2021). Une autre étude réalisée en Espagne sur des données de santé publique, incluant des données d'enfants de différentes nationalités (mais à prédominance espagnole néanmoins), rapporte des prévalences similaires dans la population pédiatrique (15,5% de prévalence globale) avec des disparités selon les nationalités (Gilaberte et al., 2020).

Bien que la DA touche plus fréquemment les enfants, sa prévalence dans la population adulte est loin d'être anecdotique. Elle est estimée entre 3,2% et 7,2% aux Etats-Unis (Barbarot et al., 2018; Hanifin et al., 2007; Harrop et al., 2007; Silverberg, 2015a; Silverberg and Hanifin, 2013), de 0,3 à 6,2% en Europe et autour de 3,5% en France (Barbarot et al., 2018; Harrop et al., 2007). La prévalence est supérieure chez les femmes, les personnes d'origine hispanique et augmente avec le niveau socio-économique (Barbarot et al., 2018; Silverberg and Hanifin, 2013; Silverberg et al., 2021).

La majorité des DA sont de sévérité légère à modérée (Smidesang et al., 2008) mais la définition de la sévérité varie selon les scores utilisés (Barbarot et al., 2018). La sévérité de la maladie est inversement corrélée au niveau socio-économique (Silverberg and Simpson, 2014), probablement du fait d'une limitation d'accès aux soins (Alghothani et al., 2012; Silverberg, 2015b) et d'une exposition accrue à des facteurs environnementaux aggravant la maladie (pollution, tabagisme...) dans les populations à niveau socio-économique moins élevé (Dom et al., 2009).

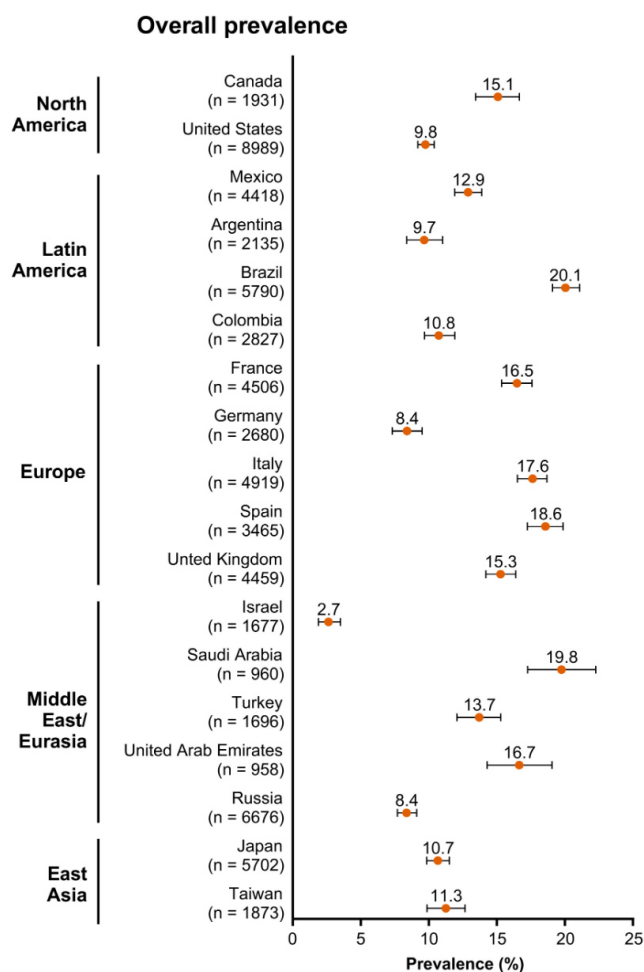


Figure 14. Prévalence globale de la dermatite atopique sur 12 mois selon les pays avec intervalle de confiance à 95%. Issue de (Silverberg et al., 2021)

En résumé, la DA doit être considérée comme une pathologie fréquente aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte : la DA appartient au top 3 des pathologies cutanées les plus fréquentes en Europe chez l'adulte (Richard et al., 2022). Cela justifie l'intérêt d'un grand nombre de chercheurs et la masse importante d'études réalisées autour de cette pathologie.

2. Physiopathologie de la dermatite atopique

La physiopathologie de la DA a été décrite dans de nombreuses revues de la littérature extrêmement bien documentées (Bieber et al., 2022; Langan et al., 2020; Weidinger and Novak, 2016; Weidinger et al., 2018).

La DA est une pathologie complexe, dont la physiopathologie est multifactorielle, associant des caractéristiques génétiques, environnementales, comportementales, psychologiques, et certainement d'autres encore. Schématiquement, deux anomalies sont en cause dans la DA,

s'aggravant mutuellement, s'exprimant cliniquement et qui sont la cible des traitements de la maladie : (i) une altération de la fonction barrière de la peau, permettant la pénétration profonde des molécules de l'environnement, et (ii) une inflammation cutanée principalement « de type 2 » en réponse à cette exposition inhabituelle (Figure 15).

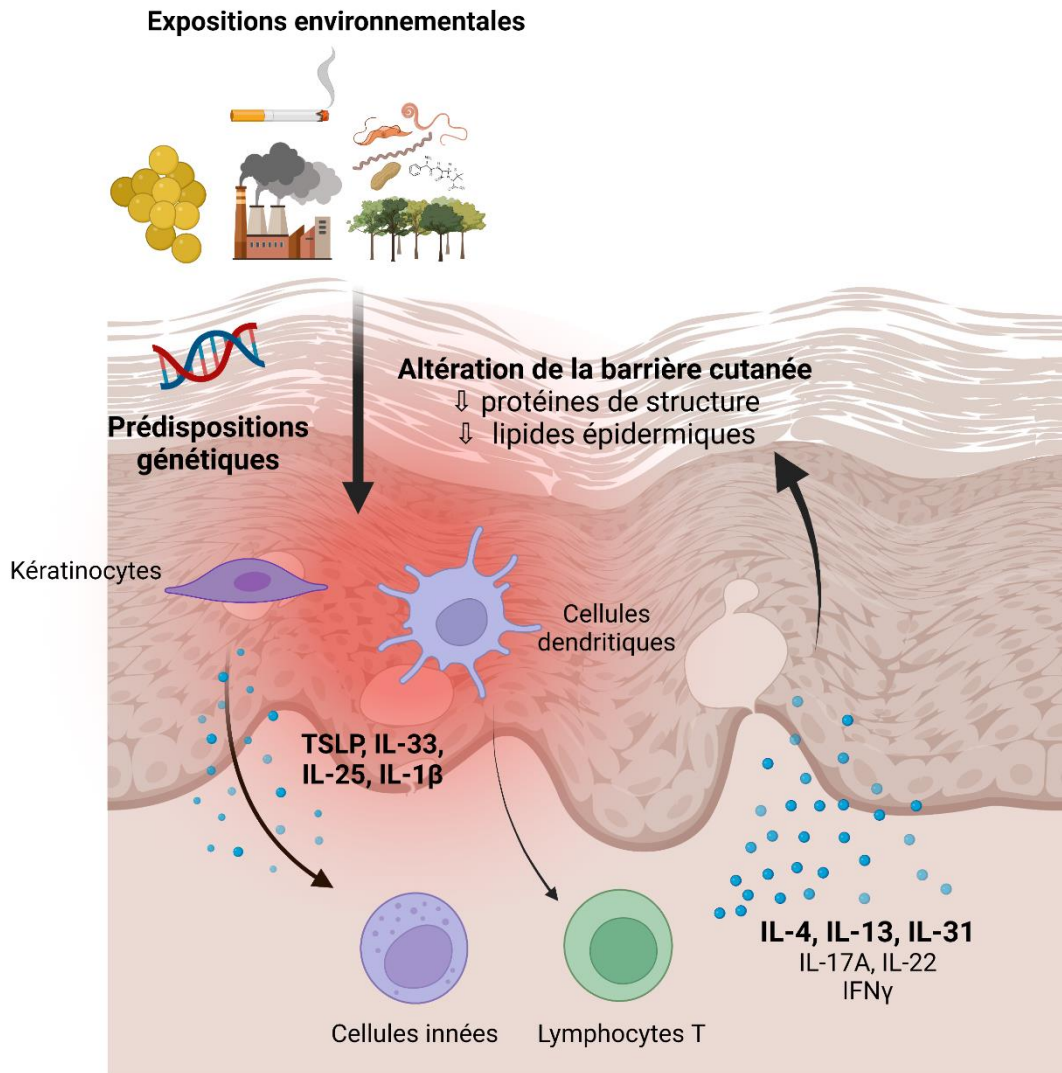


Figure 15. Schéma simplifié de la physiopathologie de la DA. Les molécules environnementales pénètrent à travers une barrière cutanée altérée, du fait de prédispositions génétiques ou des agressions environnementales. Les kératinocytes sont activés et produisent des cytokines et alarmines TSLP, IL-33, IL-25 et IL-1 β , activant des cellules de l'immunité innée comme les lymphocytes innés. En parallèle, les lymphocytes T (LT) sont activés par les cellules dendritiques cutanées qui présentent les antigènes de l'environnement et des antigènes du soi aux lymphocytes naïfs. Les cellules innées et les LT produisent les cytokines de type 2 IL-4, 13 et 31 qui dégradent la barrière cutanée et amplifient la réponse inflammatoire. Les cytokines IL-17A, IL-22 et IFN γ sont aussi produites mais leur rôle est moins connu. La réponse inflammatoire est responsable des lésions d'eczéma. L'altération de la barrière cutanée est responsable d'une perte insensible en eau transcutanée.

Depuis quelques années, on considère qu'une troisième anomalie complète ce cercle vicieux de la DA : la dysbiose cutanée à *Staphylococcus aureus*, qui fera l'objet d'un chapitre séparé.

2.1 Prédisposition génétique

La physiopathologie de la DA associe une altération de la barrière cutanée et une inflammation liée à l'atopie (inflammation de type 2) ; ces deux anomalies, pour s'exprimer, résultent de prédispositions génétiques qui, isolément, ne sont pas responsables de la maladie, mais s'ajoutent à des facteurs environnementaux et comportementaux engendrant la DA.

L'existence d'une prédisposition génétique de la DA (et de l'atopie²³ en général) est illustrée par les données obtenues d'études familiales, qui soulignent l'héritabilité élevée de la maladie, en comparaison à d'autres pathologies cutanées comme le psoriasis (Lønnberg et al., 2013). Ainsi, la présence d'une maladie atopique chez l'un des parents multiplie par 1,5 le risque de développer une DA chez l'enfant, et ce risque est multiplié par 3 à 5 si un parent ou les deux sont atteints de DA, respectivement (Apfelbacher et al., 2011 ; Wadonda-Kabondo et al., 2004). Dans une cohorte de plus de 4000 enfants inclus à leur naissance, 27,1% des enfants de parents non atopiques avaient une DA au cours de leurs 4 premières années, contre 37,9% des enfants ayant un parent atopique et 50,0% des enfants ayant les deux parents atopiques (Böhme et al., 2003). Les études de jumeaux illustrent également l'héritabilité génétique de la DA, puisqu'un individu a par exemple 3 fois plus de risque d'avoir une DA si son jumeau a une DA (Thomsen et al., 2007, 2008).

Suite à ces études cliniques, un grand nombre d'études génétiques ont recherché des liens entre des gènes, leurs mutations et la DA ; un certain nombre ont été décrits, certains avec un grand lien statistique avec l'apparition d'une DA (comme le gène de la FLG), mais au final ces recherches génétiques n'ont trouvé aucune association de gènes permettant seule l'émergence de la maladie. Ces études ont eu comme intérêt principal d'alimenter les connaissances sur la physiopathologie de la DA, en mettant en évidence l'importance de telle protéine de structure, de tel récepteur ou de telle cytokine.

2.1.1 Gène codant pour la FLG

Le gène *FLG* est localisé dans le complexe de différenciation épidermique (*epidermal differentiation complex* [EDC]) situé sur le chromosome 1q21 (Gregory et al., 2006) et comprenant une soixantaine de gènes impliqués dans la différenciation épithéliale (de Guzman Strong et al., 2010).

²³ La définition de l'atopie diffère selon le point de vue que l'on adopte. Pour le clinicien, un patient est atopique s'il a une histoire familiale ou personnelle de maladie atopique (DA, allergie alimentaire, asthme / rhinite / conjonctivite allergiques). Pour le biologiste, l'atopie est la prédisposition génétique à produire de l'inflammation de type 2 en réponse à un stimulus environnemental.

Si l'on sait depuis les années 80 qu'un défaut d'expression de FLG est associée à l'ichtyose vulgaire (Fleckman et al., 1987; Manabe et al., 1991; Smith et al., 2006; Sybert et al., 1985), ce n'est que depuis 2006 que les mutations sur le gène *FLG* sont considérées responsables de cette maladie (Smith et al., 2006) et un facteur de risque majeur de survenue d'une DA (Hudson, 2006; Palmer et al., 2006; Smith et al., 2006). Depuis 2006, une soixantaine de mutations *null* du gène *FLG* ont été découvertes, avec des spécificités européennes et asiatiques (Irvine et al., 2011; Salama et al., 2021), ainsi que des variants du gène (Margolis et al., 2018; Salama et al., 2021; Wong et al., 2018). Une trentaine d'études ont confirmé le lien entre mutation sur le gène *FLG* et survenue d'une DA (Liang et al., 2016), faisant des mutations dans le gène *FLG* le facteur de risque le plus important et le mieux reproduit pour la survenue d'une DA, avec des odds-ratio variant de 3,12 [IC 95% 2,57-3,79] à 4,78 [IC 95% 3,31-6,92] (Baurecht et al., 2007; van den Oord and Sheikh, 2009; Rodríguez et al., 2009). Par ailleurs, les mutations du gène *FLG* favorisent la précocité de la DA et sont associées à une sensibilisation allergénique IgE (phénotype « extrinsèque ») (Weidinger et al., 2006, 2007) et à une maladie plus sévère (Henderson et al., 2008; Irvine et al., 2011). Cette forte association entre la DA, sa sévérité et les mutations dans le gène *FLG* est renforcée par le constat que toutes les mutations connues dans ce gène sont des mutations non-sens ou *frameshift* (décalage du cadre de lecture), responsables d'une absence de fonction de la protéine FLG (Sandilands et al., 2007). Des anomalies de type variation du nombre de copies au sein du gène *FLG* sont aussi associées à un risque accru de DA, avec les allèles les plus courts associés à un risque accru de DA (Brown et al., 2012).

Toutefois, seulement 20% des patients atteints de DA légère à modérée portent une mutation sur le gène *FLG* (Baurecht et al., 2007; Weidinger et al., 2018) et plus de 50% des personnes porteuses d'une mutation sur le gène *FLG* n'auront jamais de DA (Weidinger et al., 2018). Ainsi, porter une mutation sur le gène *FLG* n'est ni nécessaire, ni suffisant pour avoir une DA.

2.1.2 Autres gènes impliqués

Les études d'association pangénomique (*genome-wide association studies* [GWAS]) ont permis d'identifier des gènes dont les mutations ou les polymorphismes nucléotidiques (*single nucleotide polymorphism* [SNP]) prédisposeraient à la survenue de la DA. Ces gènes peuvent aussi bien coder pour des protéines de l'inflammation (récepteurs cellulaires, cytokines, CMH) que des protéines de la barrière épidermique et notamment le *stratum corneum* (Ellinghaus et al., 2013; Hirota et al., 2012; Weidinger et al., 2013).

Des mutations sur le gène *SPINK5* codant pour la protéine inhibitrice de sérine protéase Kazal de type 5 (LEKTI pour *lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor*) sont associées à

la DA dans certaines populations, notamment en Asie de l'Est (Kato et al., 2003; Kusunoki et al., 2005; Lan et al., 2011; Nishio et al., 2003; Zhao et al., 2012), sans que les patients arborent un tableau sévère comme dans le syndrome de Netherton. Outre le rôle important de LEKTI dans le maintien d'une barrière épidermique efficace (Fortugno et al., 2012), la mutation sur le gène *SPINK5* pourrait être responsable d'une production accrue de TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) dans l'épiderme et donc une inflammation cutanée de type 2 (Briot et al., 2009; Fortugno et al., 2012).

Un autre locus fortement associé à la DA est le groupe de cytokines TH2 sur le chromosome 5q31.1, où les gènes codant pour les cytokines canoniques de l'immunité de type 2, IL-4 et IL-13, sont regroupés avec le gène de réparation de l'ADN *RAD50* (Paternoster et al., 2012; Weidinger et al., 2013). Il existerait une association entre le phénotype de la DA et les variants génétiques de ce locus, y compris touchant *RAD50*. Le gène *RAD50* n'a pas de fonction connue directement liée à la DA, mais son extrémité 3' fait partie d'une région de contrôle du locus qui, par remodelage épigénétique, régule l'expression des gènes de cytokines de l'immunité de type 2 qui l'entourent (Koh et al., 2010) ; des données préliminaires indiquent que les variants génétiques dans cette région de contrôle du locus interagissent avec les mécanismes épigénétiques pour dévier les modèles de réponse immunitaire adaptative vers un phénotype de type 2 (Kretschmer et al., 2014).

Il faut toutefois souligner que ces loci de susceptibilité représentent moins de 20% de l'héritabilité totale de la maladie (Paternoster et al., 2015). Entrent en jeu les mécanismes épigénétiques héréditaires, l'existence d'interactions entre l'expression des gènes et l'environnement et d'autres mécanismes décrits dans les phénomènes d'héritabilité des maladies (Bin and Leung, 2016; Liang et al., 2016).

2.1.3 Formes monogéniques de DA

Certaines formes de DA sont décrites comme monogéniques, c'est-à-dire qu'une mutation génétique est seule responsable de la maladie. En pratique, ces maladies touchent souvent plusieurs organes, dont la peau, avec un eczéma pouvant arborer les caractéristiques immunologiques de la DA (inflammation de type 2).

Ces maladies monogéniques peuvent toucher la barrière cutanée ou le système immunitaire (Castagnoli et al., 2021; Lyons and Milner, 2018; Nelson et al., 2022), illustrant le rôle prédominant de ces deux composants dans la physiopathologie de la DA. Leur connaissance permet donc de mieux comprendre la physiopathologie de la DA. Le lecteur trouvera ici des exemples de maladies monogéniques s'exprimant entre autres par une DA ; la liste est évidemment loin d'être exhaustive mais se veut uniquement illustrative.

2.1.3.1 *Trois exemples de maladies monogéniques touchant la barrière cutanée*

Le syndrome de Netherton (incidence 1/200 000 naissances) est secondaire à une mutation sur le gène *SPINK5*, codant pour l'inhibiteur de protéase à sérine *LEKTI*, comme évoqué plus haut. Cette mutation est responsable d'une érythrodermie néonatale généralisée qui évolue généralement sous la forme d'une ichtyose associée à des plaques érythémateuses migratrices. Les atteintes atopiques sont multiples : DA, asthme, allergies alimentaires. A cela s'associe un retard de croissance et, parfois, une aminoacidurie intermittente (Briot et al., 2009; Sarri et al., 2017).

Le syndrome de dermatite sévère-allergies multiples-cachexie métabolique ou syndrome d'érythrodermie congénitale-hypotrichose-infections récurrentes-allergies alimentaires multiples (incidence < 1/1 000 000 naissances) est secondaire à une mutation sur le gène *DSG-1* codant pour la desmogléine-1. Elle se caractérise par une DA sévère, psoriasiforme, avec une ichtyose sévère et des lésions typiques des mains et des pieds. Au tableau cutané prédominant, s'associent des allergies alimentaires IgE-médiées, des troubles métaboliques, des infections récurrentes, un retard global du développement, des troubles neurologiques et cardiaques (Samuelov et al., 2013).

Le peeling skin syndrome de type B (PSS-B), d'incidence inconnue tant il est rare, est secondaire à des mutations sur le gène *CDSN* codant pour la cornéodesmosine. Une desquamation étendue spontanée, un prurit souvent sévère, une perte de cheveux et des atteintes atopiques (DA, asthme, allergies alimentaires) composent ce syndrome (Ishida-Yamamoto et al., 2014).

2.1.3.2 *Trois exemples de pathologies monogéniques touchant l'immunité*

Le syndrome de Job, ou syndrome d'hyper-IgE autosomique dominant ou de type 1 (incidence 1/1 000 000 naissances) se manifeste par un eczéma précoce associé à des abcès cutanés récurrents, des pneumonies avec formation de pneumatocèles et des candidoses cutanéomuqueuses, et une élévation des IgE sanguines et une hyperéosinophilie. D'autres atteintes (morphologiques, orthopédiques, dentaires, oculaires...) sont décrites. Le gène en cause code pour la protéine *STAT (signal transducers and activators of transcription) 3*, impliqué dans les voies de signalisation activées par un grand nombre de cytokines différentes (Al-Shaikhly and Ochs, 2019).

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (incidence inférieure à 1/100 000 naissances) touche exclusivement les garçons car le gène en cause, *WAS*, est porté par le chromosome X. La protéine codée par *WAS* intervient dans la structure des cellules hématopoïétiques, la transduction des signaux et l'apoptose. Il est responsable d'une thrombopénie et d'un déficit

immunitaire global. Les signes cliniques sont un syndrome hémorragique et un eczéma d'apparition néonatale ou dans l'enfance, ainsi que des infections à répétition (Massaad et al., 2013).

Le syndrome de dérèglement immunitaire-polyendocrinopathie-entéropathie lié à l'X (IPEX)(incidence inférieure à 1/1 000 000 naissances) affecte également uniquement les garçons, car le gène en cause, *FOXP3*, est situé sur le chromosome X. Les mutations responsables du syndrome IPEX altèrent le développement et le fonctionnement des LTregs. La maladie débute chez le nouveau-né ou le nourrisson et se caractérise par la triade entéropathie, maladie auto-immune (notamment diabète de type 1) et une atteinte cutanée pouvant être de type DA, psoriasis ou dermite exfoliante (Halabi-Tawil et al., 2009; Park et al., 2020).

La DA n'est pas une maladie génétique, mais se développe sur un terrain génétique favorable. La connaissance de certaines mutations génétiques permet de mieux comprendre la physiopathologie de la DA, en mesurant le rôle de certaines protéines, et d'évaluer le pronostic de certains patients porteurs de ces mutations.

2.2 Altération de la fonction barrière de la peau

2.2.1 Description de l'altération de la barrière cutanée

La peau des patients atteints de DA ont une fonction barrière altérée, associant une augmentation du pH cutané (Panther and Jacob, 2015; Tauber et al., 2016), une diminution de la rétention en eau (Flohr et al., 2010; Wang et al., 2021a), une sensibilité accrue de la peau aux sollicitations environnementales (Danby et al., 2018; Yatagai et al., 2018), une propension plus importante aux infections cutanées et systémiques (Narla and Silverberg, 2018; Wang et al., 2021b). En zoomant davantage sur l'épiderme et notamment le *stratum corneum* (Figure 16), on constate une altération quantitative des protéines de structure (Kanwal et al., 2021; Pellerin et al., 2013) et des protéines de jonctions intercellulaires (De Benedetto et al., 2011; Yuki et al., 2016), une altération de la structure des lipides et de leur organisation dans le tissu (Bhattacharya et al., 2019; Janssens et al., 2012; van Smeden et al., 2014), des défauts de régulation des protéases par leurs inhibiteurs (Igawa et al., 2017; Rawlings and Voegeli, 2013) et une colonisation cutanée par *S. aureus* qui participe à l'altération de la barrière cutanée (Nakatsuji et al., 2016; Williams et al., 2020). Des études

suggèrent en plus que la peau des patients atteints de DA pourrait être plus riche en terminaisons nerveuses responsables d'une plus grande sensibilité au prurit ou à la douleur (Darsow et al., 2011; Feld et al., 2016; Oh et al., 2013).



Figure 16. Schéma de la barrière cutanée en peau saine et en cas de DA. AD : atopie dermatitis ; f-TKD : flattened tetrakadekahedron ; KC : keratinocyte ; LB : lamellar body ; SC : stratum corneum ; SG : stratum granulosum ; TJ : tight-junction. Issue de (Yoshida et al., 2022)

2.2.2 Causes de l'altération de la barrière cutanée

Les anomalies de la barrière cutanée dans la DA peuvent être en partie congénitales, même si une cause monogénique est exceptionnelle (voir partie 2.1.3). Les facteurs environnementaux sont clairement en cause. Les particules fines associées à la pollution ont une cytotoxicité sur les kératinocytes et les fibroblastes cutanés (Pan et al., 2015), inhibent la production des protéines de structure comme la FLG, la loricine, la cornéodesmosine, en promouvant une inflammation innée médiée par le TNF- α (Kim et al., 2021) et ainsi altèrent la fonction barrière de la peau (Hieda et al., 2020). Des protéases environnementales, comme celles des acariens retrouvés dans les poussières, clivent des jonctions intercellulaires et modifient la structure lipidique et protéique de l'épiderme (Einhorn et al., 2016; Takai and Ikeda, 2011). Des agressions mécaniques, comme les démangeaisons, participent à l'altération de la barrière cutanée et sa sévérité (Yosipovitch et al., 2019). Enfin, l'inflammation caractéristique de la DA aggrave l'altération de barrière cutanée : les cytokines IL-4 et IL-13, cytokines-clés de la DA (Dubin et al., 2021), inhibent la production de la FLG et d'autres protéines de structure (Kim and Leung, 2018; Takei et al., 2015) tandis que l'IL-31 est en partie responsable du prurit et donc favorise les lésions de grattage (Darsow et al., 2011). Les cytokines de type 2 sont également responsables de l'enrichissement nerveux de la peau des

patients atteints de DA (Feld et al., 2016), de même que l'anxiété ou le stress (Sanders and Akiyama, 2018), alimentant l'hypersensitivité cutanée des patients.

2.2.3 Conséquences de l'altération de la barrière cutanée

Une conséquence caractéristique de l'altération de la barrière cutanée est l'augmentation de la perte insensible en eau transépidermique (PIE, en anglais *Transepidermal Water Loss* ou TEWL), qui s'exprime cliniquement par la sécheresse cutanée. La sécheresse cutanée est elle-même responsable d'un prurit parfois intense. Des outils permettent la mesure de la PIE, permettant de quantifier le dysfonctionnement de la barrière cutanée (Alexander et al., 2018; McCarthy et al., 2011). Toutefois, dans une étude récente, des auteurs ont montré qu'une mutation sur le gène *FLG* était un facteur de risque de survenue d'un eczéma, mais pas d'une augmentation de la PIE (Hoyer et al., 2022), alors même que le rôle fondamental de la FLG dans la fonction barrière de l'épiderme a été depuis longtemps confirmé (Gruber et al., 2011; Mildner et al., 2010). Cette étude suggère donc que l'augmentation de la PIE serait davantage un signe de sévérité de l'altération de barrière cutanée qu'un moyen de détecter l'anomalie chez le tout-venant.

Surtout, une conséquence majeure de l'altération de la fonction barrière de l'épiderme est la pénétration accrue des molécules de l'environnement dans la peau (Halling-Overgaard et al., 2017). Cette surexposition des cellules cutanées aux agressions environnementales entraîne l'inflammation cutanée responsable des lésions d'eczéma.

2.3 Inflammation cutanée dans la DA

2.3.1 Inflammation de type 2

Les caractéristiques clés de l'inflammation de la DA sont une infiltration de LT CD4⁺ (Brunner et al., 2017) et une expression de cytokines associées à l'inflammation de type 2 (IL-4 et IL-13 principalement)(Gittler et al., 2012), expliquant que la DA soit décrite comme une pathologie médiée par les LTh2. Le rôle majeur des LTh2 a d'ailleurs été déterminé (Woodward et al., 2001). Ces caractéristiques, de même que les anomalies de structure de barrière, sont également retrouvées sur la peau non-lésionnelle des patients atteints de DA (Brunner et al., 2017; Suárez-Fariñas et al., 2011), suggérant un état inflammatoire infraclinique chez le patient atteint de DA, y compris en dehors des poussées.

Les LTh2 infiltrent la peau grâce aux récepteurs qu'ils expriment à leur surface : les CCR4 et 8 dont leurs ligands, TARC (*thymus and activation-regulated chemokine*, ou CCL17 [CC chemokine ligand 17]) et MDC (*monocyte-derived chemokine*, ou CCL22), sont des chimiokines produites par les kératinocytes et les cellules dendritiques (Hashimoto et al., 2006; Vestergaard et al., 2000) ; CRTH2 (*chemoattractant receptor-homologous molecule*

expressed on Th2 cells) dont le ligand, la prostaglandine D2, est produite par les mastocytes, les kératinocytes, les cellules dendritiques (He et al., 2010; Xue et al., 2015). Les récepteurs CCR10 et CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) sont spécifiques des LT cutanés et fixent leur ligand CCL27 pour infiltrer et se maintenir dans la peau (Homey et al., 2002; Xia et al., 2014).

Dans la peau, les LTh2 produisent les cytokines IL-4 et IL-13. Bien que celles-ci aient un récepteur en commun (Andrews et al., 2006), elles ont des effets non redondants dans l'atopie. L'IL-4 stimule le développement des LTh2, promeut la commutation isotypique des lymphocytes B (LB) vers les IgE²⁴ (Akdis et al., 2016), augmente l'expression du CMH-II par les LB, favorise l'adhésion des LT dans les tissus. L'IL-13 participe au recrutement, à l'activation et au maintien dans les tissus des mastocytes et des éosinophiles ; elle induit avec l'IL-4 la commutation isotypique des LB vers les IgE (Akdis et al., 2016). L'IL-5, une autre cytokine majeure de l'inflammation de type 2, a pour effets la prolifération, l'activation, la différenciation, la survie et l'adhésion des éosinophiles (Akdis et al., 2016). Son rôle dans la DA n'est pas majeur, comme l'illustre l'absence d'efficacité du mépolizumab, un anticorps recombinant anti-IL-5, dans la DA (Oldhoff et al., 2005).

A l'inflammation Th2 s'associe donc une commutation isotypique des LB vers les IgE, et donc la production d'IgE spécifiques d'antigènes de l'environnement (Liu et al., 2011). Ainsi, 66% des enfants atteints de DA ont une sensibilisation IgE à des allergènes alimentaires (Mailhol et al., 2014). Cependant, le rôle des IgE dans la physiopathologie de la DA n'est pas clairement déterminé. Il n'est probablement pas majeur, en tout cas au cours des poussées de DA, si l'on considère l'absence d'efficacité dans le traitement de la DA de l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE efficace dans l'asthme allergique et d'autres maladies atopiques médiées en partie par les IgE (Tabatabaian and Ledford, 2018; Wollenberg et al., 2021). Les IgE se fixent sur leurs récepteurs situés principalement à la surface des mastocytes et des basophiles, deux types cellulaires accumulés dans la peau des patients atteints de DA. Les IgE sont responsables de la dégranulation de ces cellules lors de la fixation de leur antigène spécifique et de symptômes d'allergie immédiate (urticaire, toux, bronchospasme, vomissements et douleurs abdominales voire choc anaphylactique). La dégranulation IgE-médiée des mastocytes et basophiles pourrait participer au prurit dans la DA (Liu et al., 2011), mais les antihistaminiques H1, qui ciblent spécifiquement les récepteurs H1 de l'histamine, libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des basophiles, ont peu d'efficacité (He et al., 2018). Les récepteurs des IgE sont également portés par les cellules dendritiques cutanées

²⁴ La commutation isotypique est un phénomène de switch des chaînes lourdes des immunoglobulines produites par les lymphocytes B, ceux-ci ne pouvant exprimer qu'une seule classe d'immunoglobuline. Par exemple, sous l'influence de l'IL-4, les lymphocytes B producteurs d'IgG changent pour produire des IgE.

comme les cellules de Langerhans (Novak et al., 2004), et la présentation antigénique associée à une fixation d'antigènes sur les IgE portées par ces cellules dendritiques pourrait favoriser l'inflammation Th2 (Liu et al., 2011).

Un certain nombre de LT infiltrant la peau lors d'une exposition à un antigène va persister sous la forme de LTrm de type 2 (Brunner et al., 2017; van Reijsen et al., 1997). Ces populations cellulaires expriment des marqueurs de mémoire immunitaire (CD45RO, CD127) et de résidence cutanée (CLA, CCR4, 8 et 10 par exemple), et leurs marqueurs caractéristiques sont les CD69 et CD103, responsables de la rétention intratissulaire des LTrm (Tokura et al., 2021). Ces LTrm pourraient être responsable d'exacerbations de DA de type hypersensibilité cutanée, comme décrit dans les eczémas allergiques de contact (Gamradt et al., 2019; Hennino et al., 2007; Vocanson et al., 2009).

A noter ici que l'immunisation se fait généralement vis-à-vis d'un antigène environnemental, mais qu'un nombre non négligeable de patients atteints de DA auraient une sensibilisation IgE et T à des auto-antigènes (Altrichter et al., 2008; Schmid-Grendelmeier et al., 2005; Tang et al., 2012; Valenta et al., 1996; Zeller et al., 2009). Le rôle de la sensibilisation IgE est probablement mineur, comme déjà expliqué. Hypothèse est faite que l'immunisation à des auto-antigènes, plutôt associée à une inflammation de type 1, pourraient participer à la chronicité des lésions de DA (Heratizadeh et al., 2011). Les études sont encore insuffisantes pour affirmer cela.

2.3.2 Autres caractéristiques de l'inflammation dans la DA

Réduire la DA à une inflammation Th2 serait une erreur, à plusieurs égards.

2.3.2.1 Immunité innée dans la DA

L'exposition accrue de l'épiderme aux molécules de l'environnement induit des lésions cellulaires responsables de la libération des alarmines et cytokines IL-33, IL-25 et TSLP (Indra, 2013; Murakami-Satsutani et al., 2014; Oyoshi et al., 2010) et celles de la famille de l'IL-1 (IL-1 β et IL-18 notamment)(Honda and Kabashima, 2020; Konishi et al., 2002). Cette production cytokinique particulière des cellules épithéliales d'une part oriente les cellules dendritiques pour favoriser une réponse adaptative Th2 (Ito et al., 2005; Liu, 2007), et d'autre part active les cellules de l'immunité innée, notamment les ILC qui produisent en retour les cytokines IL-4 et IL-13 (Kim et al., 2013; Mashiko et al., 2017; Salimi et al., 2013). Le phénomène est auto-amplifié, par exemple par la TSLP qui participe à l'altération de la barrière cutanée et la production d'IL-33 par les kératinocytes (Dai et al., 2022). Les cellules de Langerhans s'accumulent en plus grand nombre dans la peau DA (Chorro et al., 2009), notamment sous une forme activée (Schuller et al., 2001). La TSLP pourrait alors induire la prolifération

intratissulaire de certaines sous-populations de cellules de Langerhans (Chorro et al., 2009). Elle stimule également la production par les cellules dendritiques d'OX40 ligand (OX40L) qui lie son récepteur à la surface des LT naïfs et stimule la production d'IL-4 et 13 (Ito et al., 2005). La TSLP apparaît clairement comme une cytokine-clé de l'initiation de l'inflammation de la DA et des autres maladies atopiques (Ebina-Shibuya and Leonard, 2022; Indra, 2013; Yoo et al., 2005). Pour autant, le tezepelumab, un anticorps monoclonal anti-TSLP, a une efficacité modérée dans la DA dans une étude de phase 2a (Simpson et al., 2019). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats inattendus : les patients inclus dans l'étude étaient des adultes avec une DA modérée à sévère, évoluant depuis plusieurs années comme en témoigne la forte proportion de maladies à début pédiatrique, alors que la TSLP pourrait avoir un rôle plus précoce dans l'évolution de la maladie. De même, la TSLP a probablement une action principalement intratissulaire et le tezepelumab pourrait pénétrer insuffisamment dans la peau pour bloquer la TSLP. Enfin, la TSLP étant une cytokine impliquée tôt en amont de l'inflammation de type 2, des mécanismes de compensation pourraient se développer pour contourner le blocage de la cytokine. D'autres études doivent approfondir ces résultats, mais l'analyse des mécanismes responsables de l'inefficacité du traitement demeure clé pour comprendre le rôle de la TSLP et des autres cytokines dans la DA.

2.3.2.2 *Cellules productrices d'IL-4 et 13*

De nombreuses autres cellules que les LTh2 infiltrent la peau des patients atteints de DA et produisent les cytokines-clés IL-4 et IL-13. On notera par exemple que les ILC de type 2 (ILC2) et les basophiles présents dans la peau DA sont d'importants producteurs des IL-4 et 13 (Mashiko et al., 2017; Ricardo-Gonzalez et al., 2018; Salimi et al., 2013). Les éosinophiles infiltrent la peau des patients atteints de DA, mais leur rôle n'est pas identifié, à l'identique de la cytokine associée IL-5 (Liu et al., 2011). Des LT CD8⁺, cytotoxiques, s'accumulent également dans la peau des patients atteints de DA et jouent un rôle important dans l'initiation de l'eczéma et la production d'IL-13 (Hennino et al., 2007; Hijnen et al., 2013).

2.3.2.3 *Immunités Th17, Th22, Th1, Tregs*

Enfin, bien que les cytokines de type 2 soient fondamentales dans la physiopathologie de la DA, d'autres cytokines sont retrouvées dans la peau des patients atteints de DA. C'est notamment le cas des cytokines de types 17 (IL-17A) et 22 (IL-22) (Brunner et al., 2017, 2019; Esaki et al., 2016; Gittler et al., 2012; Hijnen et al., 2013). Des études suggèrent que ces cytokines pourraient participer à la physiopathologie de la DA (Nakajima et al., 2014; Sugaya, 2020). Elles promeuvent la prolifération des kératinocytes et l'épaississement de l'épiderme, anomalie fréquemment retrouvée dans la DA (Boniface et al., 2005; Zhang et al., 2012). Des LTh22 pourraient également produire des cytokines de type 2 (Teraki et al., 2013) tandis que

l'IL-17A pourrait promouvoir la production d'IgE par les LB (Milovanovic et al., 2010), soulignant à nouveau la plasticité cellulaire des LT, notamment Th17 et Th22. De manière contre-intuitive, les lésions de DA chronique se caractérisent par l'expression d'interféron-gamma (IFN- γ), cytokine caractéristique de l'inflammation de type 1, habituellement considérée comme « l'anti-type 2 » du fait de sa capacité à inhiber la production des cytokines de type 2 (Akkoc et al., 2008; Herberth et al., 2010; Van Der Velden et al., 2001). Capacité d'ailleurs utilisée à visée thérapeutique, puisque l'IFN- γ recombinant est un traitement faisant l'objet d'études cliniques avec des résultats encourageants sur les symptômes de DA et le risque d'infection (Brar and Leung, 2016). Le rôle de l'IFN- γ dans la physiopathologie de la DA n'est donc pas clair.

A noter, également, que des LTregs s'accumulent dans la peau des patients atteints de DA et pourraient avoir des défauts fonctionnels (Roesner et al., 2015; Verhagen et al., 2006). La TSLP pourrait inhiber ces fonctions régulatrices (Nguyen et al., 2010), mais la plasticité des LTregs pourrait également leur permettre de produire des cytokines de type 2 et donc de participer à l'inflammation de la DA (Joetham et al., 2008; Wan and Flavell, 2007).

La DA, c'est donc entre autres (mais principalement) une altération de la barrière cutanée, laissant pénétrer davantage de molécules de l'environnement dans la peau, et une inflammation cutanée mixte, prédominée par l'inflammation de type 2 médiée par les LT. Ce sont donc ces deux anomalies majeures qu'il faut prendre en charge lorsque l'on traite une DA.

2.4 Vue globale de la physiopathologie de la DA (Figure 17)

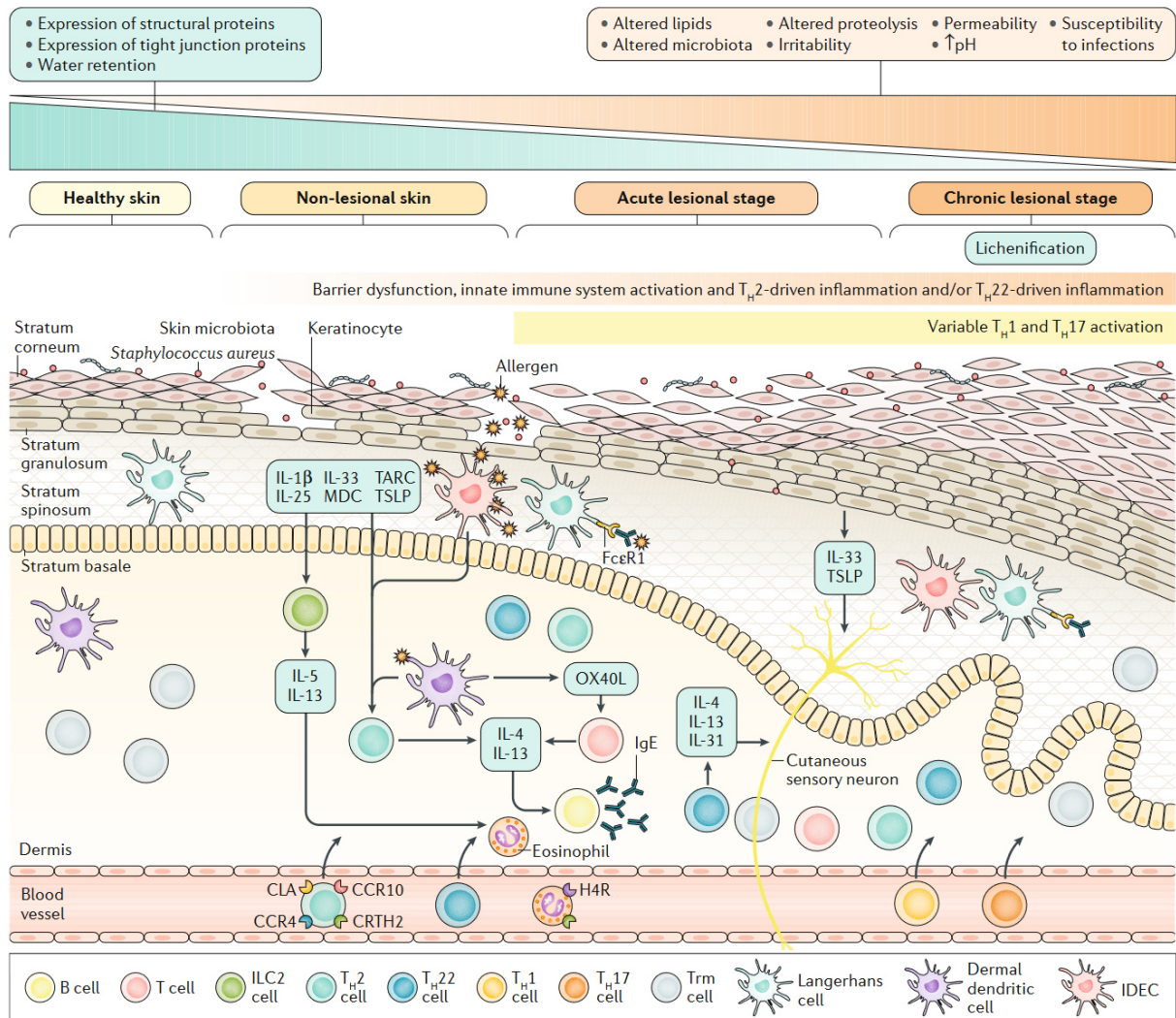


Figure 17. Principaux mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la DA. La rupture de la barrière épidermique stimule l'expression par les kératinocytes de chimiokines telles que TARC et MDC, ainsi que des cytokines telles que l'IL-1β, l'IL-33 et la TSLP. Ces médiateurs activent les ILC2 résidant dans la peau et les LTh2 produisant des IL-4, 5 et 13. La TSLP induit l'expression par les cellules dendritiques de OX40L, qui se lie à son récepteur présent sur les LT naïfs et stimule la production d'IL-4, 5 et 13. Ces dernières favorisent la commutation isotypique IgE. Les cellules dendritiques épidermiques inflammatoires (IDEC) ainsi que les cellules dendritiques dermiques captent les antigènes exogènes et les auto-antigènes libérés par les cellules endommagées et favorisent l'immunité de type 2. Les cellules T CD8⁺ de type 2 infiltrent également la peau DA et participent à l'inflammation de type 2 et aux lésions tissulaires. Les cellules T infiltrantes dans la DA expriment diverses molécules d'adhésion à la peau, telles que le CLA, ainsi que les CCR4 et CCR10, et des lipides comme le CRTH2. Les éosinophiles exprimant CRTH2 et le récepteur H4 de l'histamine (H4R) sont également recrutés dans la peau lésionnelle. Les cellules T amorcées par l'antigène peuvent également rester sous forme de pools locaux de LT résidents mémoires (LTrm), permettant des réponses mémoire rapides. Contrairement à la peau saine, la peau des personnes atteintes de la DA présente un nombre accru de sous-types de cellules dendritiques, y compris les cellules de Langerhans, exprimant des récepteurs d'IgE de haute affinité (FcεR1). Les anticorps IgE liés aux cellules dendritiques par les FcεR1 peuvent faciliter l'absorption des allergènes et initier des réponses médiées par les LT. L'IL-33, la TSLP et les cytokines de type 2 activent directement les neurones sensoriels cutanés pour exacerber le prurit. Aux stades chroniques de la maladie, un infiltrat mixte de LT et d'éventuels mécanismes auto-immuns perpétuent l'inflammation cutanée et favorisent le remodelage cutané et la neuroinflammation. Issue de (Weidinger et al., 2018)

2.5 Notion d'endotypes

Toutes les briques de la physiopathologie de la DA vont s'agencer différemment selon les individus. Selon l'importance relative de chacune de ces briques, des endotypes ont été définis, regroupant des caractéristiques physiopathologiques communes responsables de phénotypes spécifiques (Bakker et al., 2021; Czarnowicki et al., 2019).

Ainsi, on distingue classiquement les DA « extrinsèques » des DA « intrinsèques ». Les DA extrinsèques (entre 55 et 90% des DA selon les régions et les études) sont caractérisées par une altération franche de la fonction barrière cutanée, une sensibilisation IgE retrouvées sur les tests cutanés et/ou le dosage sanguin des IgE et des marqueurs d'inflammation Th17 moins présents, en comparaison aux DA intrinsèques (entre 10 et 45% des DA selon les régions et les études) caractérisées par une fonction barrière préservée (Mori et al., 2010), l'absence de sensibilisation IgE et une inflammation Th17 et Th1 plus marquée (Mori et al., 2010; Suárez-Fariñas et al., 2013; Tokura, 2010). Les DA intrinsèques seraient plus fréquentes chez l'enfant (environ 1/3 des DA de l'enfant seraient intrinsèques)(Fölster-Holst et al., 2006; Kusel et al., 2005). Certains auteurs discutent toutefois de l'entité distincte « DA intrinsèque » (Tokura, 2010; Tokura and Hayano, 2022) : est-elle une forme évoluant vers la DA extrinsèque ? une maladie auto-immune médiée par les LTh2 ? est-elle seulement une authentique DA ?

Les endotypes diffèrent aussi selon les origines ethniques (Figure 18) : les patients atteints de DA asiatiques arborent une part d'inflammation de type 17 plus importante que les patients atteints de DA caucasiens. Ils ont en conséquence davantage d'hyperplasie des kératinocytes et donc des lésions plus épaisses, proches de celles du psoriasis, une pathologie inflammatoire de type 17 (Noda et al., 2015). Les enfants blancs évoluent différemment dans la maladie atopique (plus souvent allergiques alimentaires sans asthme) que les enfants noirs (plus souvent asthmatiques sans allergie alimentaire), phénomène secondaire à un endotype différent (Biagini et al., 2022).

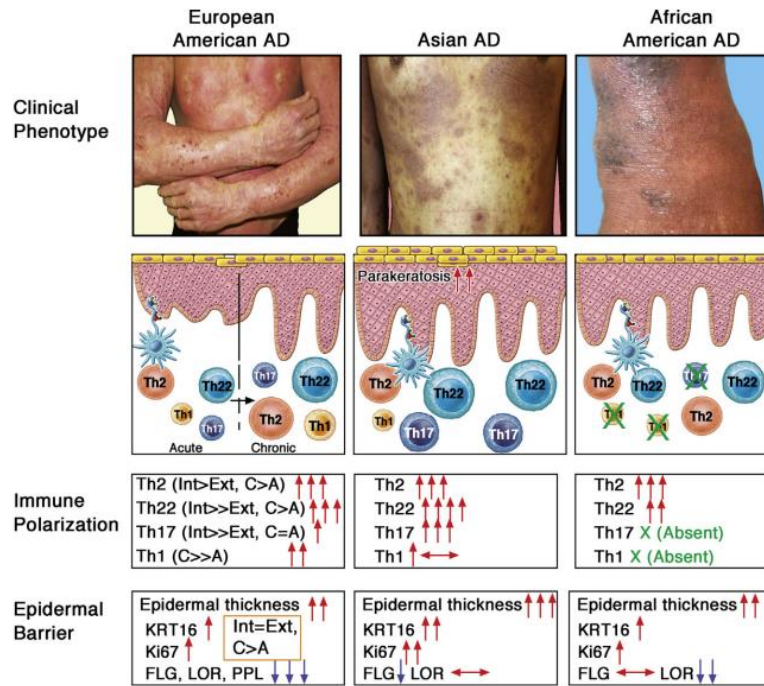
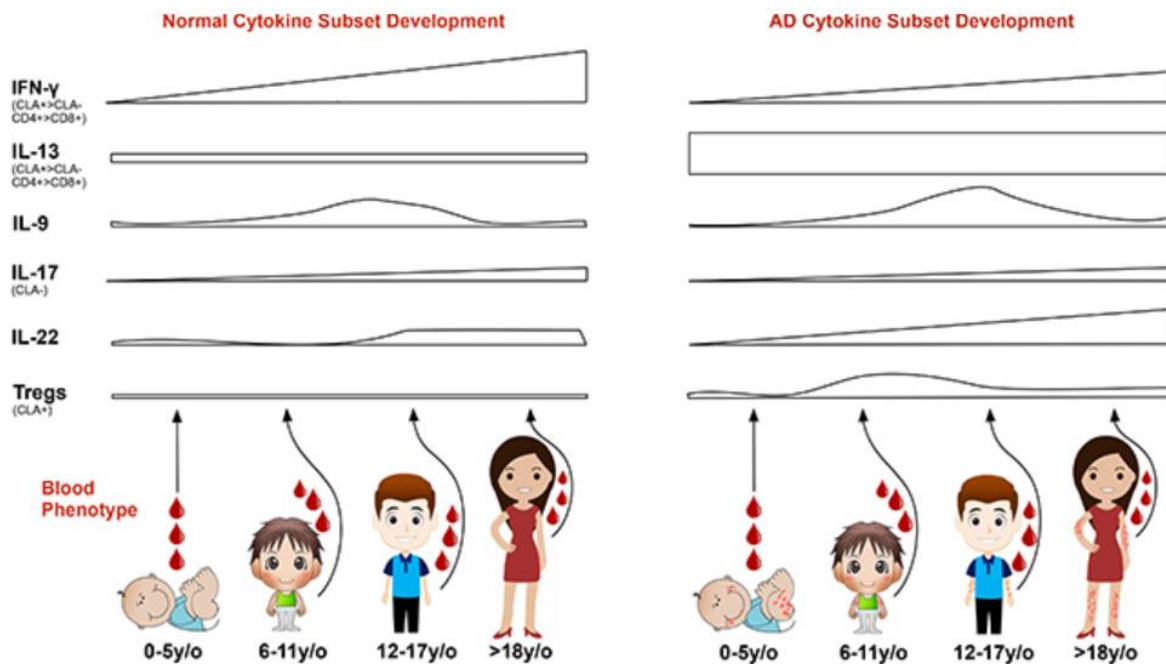


Figure 18. Différents endotypes correspondant à différents phénotypes de DA. Sont présentés les phénotypes cliniques, une schématisation des sous-types lymphocytaires accumulés dans la peau, la polarisation immunitaire des sous-ensembles de LT et les modifications de la barrière épidermique pour chaque phénotype de DA. Les sous-types intrinsèque (Int), extrinsèque (Ext), aigu (A) et chronique (C) n'ont été caractérisés que chez les patients caucasiens (européens-américains). Les caractéristiques de la barrière épidermique, notamment l'épaisseur de l'épiderme, la kératine 16 (KRT16), Ki67, FLG, LOR et la périplakine (PPL), étaient similaires chez les patients atteints de DA intrinsèque et extrinsèque, mais plus évidentes chez les patients atteints de DA chronique que de DA aiguë. Issue de (Czarnowicki et al., 2019)

Les endotypes évoluent aussi avec l'âge (Figure 19) : la balance type 2 / type 1 chez l'enfant est très favorable à l'inflammation Th2, tandis qu'avec l'âge les marqueurs d'inflammation de type 1 apparaissent (Esaki et al., 2016; Harb et al., 2017; Herberth et al., 2010).



Abbreviations: AD, Atopic dermatitis; CLA, Cutaneous lymphocyte antigen; IFN- γ , Interferon γ ; IL, Interleukin; Tregs, T-regulatory cells

Figure 19. Evolution au fil du temps des différents marqueurs d'inflammation dans le sang des personnes saines ou des patients atteints de DA. Les LT de types 1 (IFN- γ), 2 (IL-13), 9 (IL-9), 17 (IL-17) et 22 (IL-22) ainsi que les LT régulateurs (LTregs) sont montrés, de même que certaines caractéristiques (expression du CLA et des CD4 et 8). Issue de (Czarnowicki et al., 2020)

L'existence d'une dysbiose cutanée à *S. aureus*, dont nous parlerons dans le chapitre 3, s'intègre également dans le concept d'endotype, puisque les patients colonisés à *S. aureus* ont une DA plus sévère que ceux ne portant pas de *S. aureus* (Tauber et al., 2016) et n'auraient pas la même trajectoire atopique (Tsilochristou et al., 2019).

L'intérêt de distinguer différents endotypes réside dans la compréhension de la physiopathologie de la DA et les différents phénotypes qui en découlent, mais surtout de prédire une trajectoire de la maladie (les enfants DA ayant une franche altération de leur barrière cutanée sont plus à risque d'avoir une allergie alimentaire (Leung et al., 2019)) et définir des traitements ciblés (Cabanillas et al., 2017; Kim and Ahn, 2022).

Des caractéristiques biologiques différentes mènent à des DA sensiblement différentes. La médecine de demain, dite personnalisée, doit donc proposer des traitements différents en fonction du profil des patients.

3. Diagnostic de la DA

3.1 Présentation clinique

La DA est une dermatose inflammatoire chronique se caractérisant par un eczéma ²⁵ récidivant (on parle de « poussées de DA » ou « d'exacerbations de DA ») survenant sur une peau sèche chronique (on parle de « xérose cutanée »). Les formes cliniques diffèrent selon les individus, les endotypes, l'âge, la sévérité de la maladie. Ainsi, les lésions d'eczéma seront volontiers diffuses chez le nourrisson, avec une atteinte de la face et du cuir chevelu, du tronc avec une prédominance en péri-ombilical et des convexités des membres, et un respect de la région du siège. Ces lésions sont aiguës donc très érythémateuses et très prurigineuses, associées à des lésions de grattage. Chez l'enfant puis l'adolescent, elles seront plus localisées, au niveau des plis (plis des coudes et genoux, rétro-auriculaires), des poignets et des chevilles. Bien qu'il existe encore des atteintes diffuses, les plis des coudes et des genoux, les paupières ou les mains sont les sites de prédilection de la DA de l'adolescent et de l'adulte. Les adultes peuvent avoir une atteinte tête et cou caractéristique. Avec l'âge, les lésions se chronicisent en s'épaississant et s'asséchant.

Le symptôme prédominant de la DA est le prurit (Darsow et al., 2011), responsable d'une altération majeure de la qualité du sommeil chez les petits bébés et les enfants et de la qualité de vie chez tous les patients (Drucker et al., 2017; Silverberg et al., 2018). Le prurit apparaît souvent en premier, avant même l'eczéma (rougeur) à proprement parlé, et doit alerter quant à la survenue d'une poussée de DA. A cela s'ajoute le caractère douloureux dans les phases très inflammatoires, et affichant lorsque les lésions concernent des zones exposées comme le visage (Chernyshov, 2016; Kelly et al., 2021).

3.2 Caractéristiques histologiques

Les caractéristiques histologiques des lésions de DA sont : la spongiose (vésicules intraépidermiques secondaires à un œdème dissociant les kératinocytes), l'infiltrat de cellules mononucléées au sein de l'épiderme avec exocytose, l'œdème et l'infiltrat lymphocytaire périvasculaire dermiques et l'acanthose (hyperprolifération kératinocytaire responsable d'une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme). Ces anomalies histologiques sont caractéristiques de l'eczéma, mais non spécifiques de l'étiologie de l'eczéma.

²⁵ L'eczéma est une lésion évoluant classiquement en quatre phases : une phase érythémateuse, une phase vésiculeuse, une phase suintante et une phase croûteuse ou desquamative, amenant à la guérison sans cicatrice. Dans la DA, elle apparaît généralement sur une peau sèche.

3.3 Critères diagnostiques et de sévérité de la DA

Le diagnostic de DA est clinique. Il n'existe pas d'examen paraclinique suffisamment sensible permettant d'affirmer le caractère atopique d'un eczéma, mais le diagnostic est simple à réaliser dans la grande majorité des cas. Certains examens orientés, dont une biopsie cutanée pour examen histologique, sont parfois réalisés pour éliminer des diagnostics différentiels.

Différents critères diagnostiques ont été proposés pour aider le praticien et pour normaliser le diagnostic dans le cadre des études cliniques (Vakharia et al., 2018). Les plus utilisés sont ceux de l'UK Working Party (Williams et al., 1994)(Tableau 1) et ceux de Hanifin et Rajka (Hanifin and Rajka, 1980)(Tableau 2).

Tableau 1. Critères diagnostiques de la DA d'après l'UK Working Party

Critères majeurs (au moins 3 critères présents)

Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte

Critères mineurs (au moins 3 critères présents)

- Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, faces antérieures des chevilles, du cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Antécédent de xérose cutanée diffuse au cours de l'année précédente
- Eczéma des plis atteignant les joues, le front ou la convexité des membres chez l'enfant de moins de 4 ans
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable pour un enfant de plus de 4 ans)

Tableau 2. Critères diagnostiques de la DA d'après Hanifin et Rajka

Critère obligatoire

- Prurit
- Morphologie et distribution typiques :
- Lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte
- Atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons
- Dermatose chronique ou récidivante
- Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

Critères secondaires (au moins 3 critères présents)

- Xérose
- Ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pilaire
- Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)
- élévation des IgE sériques
- Début à un âge précoce
- Tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
- Eczéma des mamelons
- Chéilites
- Conjonctivite récidivante

- Repli sous-palpebral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- Kératocônes
- Cataracte sous-capsulaire antérieure
- Pigmentation sous-orbitaire
- Pâleur faciale/érythème facial
- Pityriasis alba
- Plis à la partie antérieure du cou
- Prurit à la transpiration
- Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques
- Aggravation périfolliculaire
- Intolérance alimentaire
- Evolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
- Dermographisme blanc

De nombreux scores de sévérité de la maladie ont également été établis : le SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) et le PO-SCORAD (Patient Oriented-SCORAD), l'EASI (Eczema Area and Severity Index), l'IGA (Investigator Global Assessment) (Charman and Williams, 2000; Chopra et al., 2017a; Oranje et al., 2007; Stalder et al., 2011), et des scores de dermatologie générale peuvent également être utilisés, comme le DLQI et ses variantes pédiatriques (Finlay and Khan, 1994). Ils peuvent prendre en compte l'intensité des symptômes, localement ou de manière générale, l'impact sur la qualité de vie et du sommeil, l'étendue des lésions d'eczéma, mais ces items n'ont pas le même poids selon le score, permettant un choix orienté de l'outil, pour être au plus proche du besoin pour le patient. Ils sont eux aussi très utiles pour les études cliniques, et peuvent être utilisés en pratique clinique.

4. Histoire naturelle de la DA

L'histoire naturelle d'une maladie correspond à son évolution au fil du temps, incluant les complications de la maladie. La description de l'histoire naturelle de la DA a fait l'objet d'une revue publiée dans les *Annales de Dermatologie et Vénérologie* (Braun and Nosbaum, 2019) dont le lecteur trouvera une reproduction dans les pages suivantes.

En résumé, la DA apparaît le plus fréquemment avant l'âge de 1 an (Mohn et al., 2018), avant l'âge de 5 ans dans près de 90% des cas (Kim et al., 2016b). La durée médiane de persistance de la maladie est de 3 ans (la moyenne est de 6 ans) ; la DA est en rémission complète dans 80% des cas à l'âge de 8 ans et dans moins de 5% après 20 ans (Kim et al., 2016b). Comme dans toute étude épidémiologique, de nombreux facteurs peuvent induire des biais d'analyse. Ainsi, la DA persiste plus longtemps si l'on en croit les études basées sur des questionnaires remplis par les patients, en comparaison aux études basées sur un diagnostic médical (Kim et al., 2016b). La DA persiste davantage chez les filles, lorsqu'il y a une sensibilisation IgE et lorsque la maladie est sévère. (Abuabara et al., 2019; Illi et al., 2004; Kim et al., 2016b).

A l'inverse, dans une cohorte britannique de suivi au long cours des patients atteints de DA, seulement 38% des adultes avec une maladie active avaient des symptômes dans l'enfance (Abuabara et al., 2019).

De nombreuses complications émaillent l'évolution de la DA. La marche atopique, d'une part, correspond à la survenue stéréotypée d'allergies alimentaires, d'un asthme allergique et d'une rhinite et/ou conjonctivite allergiques après la DA, dans cet ordre. Elle illustre l'association des comorbidités atopiques avec la DA mais ne correspond à la réalité que pour moins de 10% des enfants atteints de DA. D'autre part, la DA a des complications non atopiques, psychologiques, neurodéveloppementales, infectieuses, pouvant apparaître dès l'enfance. Ces complications, additionnées aux symptômes de la DA, sont responsables d'une altération majeure de la qualité de vie des patients atteints de DA, y compris les enfants, et leur entourage (Drucker et al., 2017; Gilaberte et al., 2020; Pedersen et al., 2021; Silverberg et al., 2018).



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Histoire naturelle de la dermatite atopique

Natural History of Atopic Dermatitis

C. Braun^{1,2,*}, A. Nosbaum^{1,3}

¹Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) (International Center for Infectiology Research), INSERM U1111, CNRS UMR 5308, 21 avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

²Hospices civils de Lyon, service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France

³Hospices civils de Lyon, service d'allergologie et immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

MOTS CLÉS

Dermatite atopique ;
Comorbidités ;
Marche atopique ;
Histoire naturelle ;
Inflammation
cutanée ;
Microbiote cutané ;
Staphylocoque Aureus

Résumé

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique fréquente, débutant généralement dans la petite enfance et se présentant comme un eczéma récidivant. Aucune cause unique ne permet d'expliquer la survenue d'une DA. Il s'agit en fait d'une pathologie multifactorielle associant deux anomalies intriquées : une altération de la fonction barrière de la peau et une inflammation cellulaire majoritairement de type 2. Toutefois, la physiopathologie de la DA ne peut se résumer à cette description simple. Dans cette revue, nous réalisons donc une synthèse des connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la DA et les facteurs l'influençant, afin d'apporter un éclairage sur la prise en charge de cette pathologie.

L'évolution de la DA est émaillée de nombreuses comorbidités atopiques, selon le schéma de « marche atopique ». La DA serait ainsi classiquement suivie d'allergies alimentaires (AA) IgE-médiées, d'asthme et de rhinite allergiques. La marche atopique classique est finalement rarement retrouvée, mais semble liée à la sévérité de la DA. La DA est par ailleurs associée à de nombreuses complications d'ordre neuropsychologique qu'il est indispensable de dépister. D'autres facteurs pourraient influencer l'histoire naturelle de la DA : des mutations génétiques sur de nombreux gènes (protéines de la barrière cutanée, immunité innée, immunité adaptative), une dysbiose cutanée caractérisée par une colonisation de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), une sensibilisation vis-à-vis d'antigènes environnementaux. La prise en charge de la DA repose sur la restauration de la barrière cutanée par l'application d'émollients et les traitements anti-inflammatoires (en premier lieu desquels les dermocorticoïdes) en cas de poussée. Le traitement de la colonisation à *S. aureus* n'a actuellement pas sa place hormis en cas de surinfection

*Auteur correspondant.

E-mail : camille.braun@inserm.fr (C. Braun).

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Comorbidities;
Atopic march;
Natural History;
Inflammation
of the skin;
Cutaneous
microbiota;
Staphylococcus Aureus

cutanée, tout comme l'utilisation de probiotiques par voie orale qui n'a pas montré d'efficacité en traitement de la DA. En revanche, les probiotiques pourraient avoir un intérêt en prévention primaire dans des populations à risque.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is a common frequent chronic inflammatory skin disease which begins frequently in infancy. The clinical expression of AD is a recurrent eczema on a dry skin. AD is a multifactorial disease characterized by two linked abnormalities: a skin barrier defect and a cellular inflammation, with type-2 main components. However, the pathophysiology of AD is not as simple as this description looks like. In this review, we will present a synthesis of current knowledge on natural history of AD and the involved factors, in order to clarify AD care.

The evolution of AD is associated with many atopic comorbidities, following the "atopic march" scheme: IgE-mediated food allergy, allergic asthma and rhinitis occurring classically after AD. In fact, this is rarely the case, but the atopic march seems to be associated with AD severity. AD has also many neuropsychological complications which are essential to be detected. Other factors could influence the natural history of AD: genetic mutations on different genes (proteins of skin barrier, innate and adaptive immunity pathways), skin dysbiosis with colonization by *Staphylococcus aureus*, sensitization against environmental proteins. AD treatment is based on the restauration of the skin barrier using emollients and on anti-inflammatory drugs (notably topical corticosteroids) during the inflammatory flares. It is not recommended to treat the skin colonization by *S. aureus*, excepted in case of skin infection. The probiotics have no efficiency as curative treatment of AD, but could have an interest for the primary prevention, especially in at-risk populations.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Généralités sur la dermatite atopique

La DA est une dermatose inflammatoire chronique dont la prévalence est estimée en France à 10 % chez l'enfant et 4 % chez l'adulte [1]. Il s'agit d'une pathologie à début essentiellement pédiatrique, puisqu'on estime que 60 % des cas débutent avant l'âge d'un an [2]. Cliniquement, la DA se présente comme un eczéma, lésion inflammatoire prurigineuse associant une peau érythémateuse à des vésicules, souvent excoriées du fait des démangeaisons. Cet eczéma évolue par poussées entrecoupées de rémissions, au cours desquelles persiste néanmoins une peau sèche, témoin d'une barrière cutanée altérée.

Bien qu'il existe des disparités entre les individus [3], la physiopathologie de la DA associe deux anomalies intimement liées : une altération de la fonction barrière de la peau et une inflammation cutanée dirigée contre les antigènes environnementaux [2]. La peau est un organe dont la fonction principale est celle de barrière, luttant contre les agressions extérieures (physiques, chimiques, mécaniques, microbiologiques) et participant à l'homéostasie de l'organisme. Cette barrière cutanée fonctionne grâce à la synergie entre les structures de l'épiderme (kératinocytes et protéines de structure telles que la filaggrine, la lorcrine et les kératines), les cellules immunitaires (principalement les lymphocytes) et le microbiote cutané commensal (avec une grande diversité de bactéries, telles que *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacteria*, *Corynebacteria*). Dans la DA, cette barrière subit des dommages comme l'illustre l'augmentation

de la perte insensible en eau (PIE) transcutanée, dont la sécheresse cutanée est la traduction clinique [4]. Les poussées d'eczéma sont liées à une inflammation cutanée caractérisée par une infiltration de lymphocytes T et de cellules innées lymphoïdes (ILC) productrices de cytokines principalement de type 2 (interleukines [IL]-4, 5, 13). Cette inflammation est associée à une apoptose et une spongiose (œdème intracellulaire) des kératinocytes [5]. Le prurit, symptôme majeur de la DA, est lié à l'hyperinnervation de la peau atteinte et la production cutanée de médiateurs entraînant un prurit, dont la tryptase et l'histamine certes, mais également de nombreuses autres molécules non liées aux mastocytes, comme l'IL-31, ce qui explique la faible efficacité des antihistaminiques sur ce symptôme [6].

Toutefois, la physiopathologie de la DA, et donc son histoire naturelle, ne peut se résumer à ces descriptions simples. La multitude des endotypes et des phénotypes en est l'illustration [2,3]. Dans cette revue, nous réalisons donc une synthèse des connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la DA, afin d'apporter un éclairage sur la prise en charge de cette pathologie.

Histoire naturelle de la DA

La DA est une pathologie chronique apparaissant généralement dans l'enfance. Une méta-analyse récente incluant 45 études rapporte un diagnostic avant l'âge de 5 ans dans

87,7 % des cas et une durée moyenne de la maladie de 6,1 ans [7]. Dans 80 % des cas, la DA disparaît après 8 ans d'évolution ; néanmoins, 5 % des cas persistent après 20 ans d'évolution [7]. Les facteurs de risque de persistance trouvés dans cette étude étaient : l'apparition après l'âge de 2 ans, le sexe féminin et la sévérité initiale de l'atteinte [7]. Le profil de sensibilisation évalué par tests cutanés et/ou dosage d'IgE spécifiques n'était pas un facteur influençant la persistance de la DA [7]. Cependant, les formes débutant à l'âge adulte sont de plus en plus rapportées. Dans une étude britannique de suivi au long cours portant sur deux cohortes (personnes nées en 1958 ou en 1970), seuls 38 % des patients ayant ou ayant eu une DA avaient eu des symptômes dans l'enfance [8].

Comorbidités atopiques de la DA

La DA est classiquement considérée comme la première étape de la « marche atopique », succession des pathologies atopiques au fil du temps : DA, allergie alimentaire IgE-médiée, asthme allergique puis rhinite et conjonctivite allergiques [9]. Cependant, l'entité même de marche atopique est de plus en plus remise en question [2]. En effet, moins de 10 % des enfants atteints de DA suivent ensuite une trajectoire classique de marche atopique [10]. Le terme « phénotype atopique » serait davantage approprié pour les patients souffrant de polyopathologies atopiques.

La prévalence des AA IgE-médiées chez les patients ayant ou ayant eu une DA est difficile à évaluer, car le diagnostic nécessite habituellement un test de provocation oral (TPO) afin de caractériser la récurrence des symptômes suspects [11]. Malheureusement, de nombreuses études reposent uniquement sur la mise en évidence d'une sensibilisation IgE (prick-test et/ou dosage d'IgE spécifiques) à un aliment chez les patients atteints de DA, du fait du risque de réaction allergique sévère. Ainsi, près de deux tiers des enfants atteints de DA ont une sensibilisation alimentaire IgE [12,13], situation menant fréquemment à une éviction alimentaire injustifiée [14]. Dans une étude française, la prévalence des allergies IgE-médiées confirmées par une évaluation allergologique complète est évaluée à 17,8 % [15] vs 5,1 % dans une étude coréenne [16]. Seuls les patients ayant une allergie IgE-médiée avérée devraient avoir une éviction de l'aliment en cause. On sait en effet que l'éviction à tort d'un aliment (sensibilisation IgE sans symptôme clinique d'allergie) peut induire une allergie IgE-médiée après plusieurs mois [14].

Une revue systématique de 2007 estimait qu'un enfant atteint de DA sur trois présentera un asthme à 6 ans [17], tandis que deux études de cohorte pédiatrique trouvent une prévalence des symptômes respiratoires (incluant la rhinite allergique) inférieure à 20 % dans la population DA [10]. Toutefois, l'évolution vers l'asthme semble corrélée à la sévérité de la maladie, puisque 70 % des enfants atteints de DA modérée à sévère à l'âge de 3 ans présenteront un asthme allergique avant l'âge de 7 ans [18]. Au final, on estime qu'un enfant atteint de DA à l'âge d'un an a un risque trois fois plus important de développer un asthme et trois fois plus important de développer une rhinite dans les 5 ans suivants qu'un enfant sans DA [19].

Complications non atopiques de la DA

Outre les comorbidités atopiques, la DA est associée à des complications développementales et psychologiques en lien avec l'aspect des lésions et le prurit, et des comorbidités locales et systémiques.

Ainsi, une revue systématique rapporte que les enfants atteints de DA ont un risque accru d'un facteur 1,5 d'avoir un trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) [20]. Il existe également un lien épidémiologique entre DA et troubles du spectre autistique [21]. Certains auteurs suggèrent que le lien entre ces troubles et la DA puisse être d'ordre neuro-immunologique [22]. Les patients atteints de DA, y compris les enfants, sont également à risque de dépression et d'anxiété [23,24], avec un *Odds Ratio* (OR) chez l'adulte de 2,19 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,87-2,57) et de 2,19 (IC 95 % : 1,75-2,73) respectivement, et chez l'enfant de 1,27 (IC 95 % : 1,12-1,45) pour la dépression [25]. Il existe également une corrélation entre DA et idées suicidaires chez l'adolescent et l'adulte (OR = 4,32 ; IC 95 % : 1,93-9,66) [25] et conduites à risque (exemple du tabagisme, OR = 1,32 ; IC 95 % : 1,18-1,47) [26].

La DA est positivement corrélée à des facteurs de risque et pathologies vasculaires dans des études essentiellement américaines. Cela inclut le surpoids [27], l'hypertension artérielle [26], le diabète [26], l'infarctus du myocarde [28] et les accidents vasculaires cérébraux [29]. Aucune prédisposition génétique commune à ces comorbidités n'a été trouvée pour le moment [30]. Il existerait également une association entre DA et carcinome basocellulaire, mais pas avec les autres tumeurs cutanées [31]. Les études sont toutefois hétérogènes et il est impossible de conclure formellement. Il existe en revanche un risque accru de lymphome cutané, sans que cela soit systématiquement lié à l'application de traitements topiques [32]. Enfin, on retrouve des associations entre DA et maladies auto-immunes cutanées [33,34].

À l'inverse, la DA pourrait être associée à une diminution du risque de certaines pathologies cancéreuses, comme les leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'enfant [35], les gliomes [36] et les méningiomes [37]. Enfin, le risque associé aux maladies auto-immunes systémiques comme le diabète, la sclérodémie systémique, les néphropathies auto-immunes, les maladies thyroïdiennes [30] n'est pas modifié dans la population DA, bien que ces pathologies soient associées à un profil inflammatoire de type 1.

Il est important de connaître ces liens statistiques, notamment l'existence des complications neuropsychologiques qui participent à l'altération de la qualité de vie des enfants atteints et de leur famille [38,39] et au coût socioéconomique important de la DA [40,41]. Ces complications doivent être prises en compte dans la prise en charge de la DA.

Facteurs influençant l'histoire naturelle de la DA

Si les recherches ont permis une compréhension approfondie de la physiopathologie de la DA, elles ont néanmoins échoué à identifier une cause unique expliquant l'apparition

de la maladie. Dans ce chapitre, nous essaierons de mettre en lumière les anomalies de la DA et leur contribution putative dans la survenue de cette maladie.

L'altération de la barrière cutanée est-elle un prérequis indispensable à l'apparition de la DA ?

Excepté dans les rarissimes cas de maladie monogénique (mutation du gène *CARD11*, par exemple), la survenue d'une DA est un phénomène multifactoriel impliquant très certainement une prédisposition génétique [42]. Les études familiales apportent des éléments évocateurs : un jumeau ayant un frère atteint de DA a un risque sept fois plus élevé d'être lui-même atteint [43] et l'existence d'une atopie chez les parents est un facteur de risque majeur pour l'enfant [44]. Au total, une trentaine de locus de susceptibilité ont été identifiés, impliquant des gènes de l'immunité innée, de l'immunité adaptative ou des gènes de structure épidermique [2]. Parmi ces derniers, le gène de la *filaggrine* (*FLG*) est le plus étudié. Plusieurs méta-analyses ont montré une association importante entre mutations du gène *FLG* et risque de DA [45], dont celle de Rodriguez et al. trouvant un OR de 31,46 (IC 95 % : 2,86 – 100) à l'âge de 10 ans [46]. Toutefois, ces mutations expliqueraient moins de 20 % des DA [2] et près de 60 % des personnes porteuses de mutations sur le gène *FLG* n'auront jamais de DA [47].

La peau des adultes atteints de DA est néanmoins largement caractérisée par une diminution de production de filaggrine [3,48] et d'autres protéines de structure, comme l'hornérine et la filaggrine-2 [49], indépendamment de l'identification d'une mutation génétique. Ces anomalies seraient responsables à leur tour d'une alcalinisation de la peau, d'une diminution de la rétention en eau, d'une altération de la cohésion et de la structure des cornéocytes [2]. Avant même l'apparition de la maladie, l'altération de la barrière cutanée est associée à un risque accru de DA. Ainsi, l'augmentation de la PIE transcutanée en période néonatale est un facteur de risque fort d'apparition d'une DA avant l'âge d'un an, indépendamment des antécédents familiaux d'atopie et de la présence d'une mutation du gène *FLG* [50].

Mais les anomalies sur les protéines de structure épidermique ne semblent pas suffisantes pour induire une DA [51]. Chez l'enfant, la quantité en filaggrine est similaire dans la peau DA et dans la peau non atteinte [52]. Chez l'adulte atteint de DA, la sensibilisation percutanée à un allergène fort (le dinitrochlorobenzène) induit la même inflammation en présence et en l'absence d'une mutation du gène *FLG* [53]. Ainsi, au-delà de l'altération de la fonction barrière de la peau, l'inflammation cutanée apparaît aussi comme un pilier essentiel de la physiopathologie de la DA. Elle participe d'ailleurs aux anomalies de barrière cutanée, puisque les cytokines de type 2 (IL-4 et 13 notamment) ont une action inhibitrice sur la production de filaggrine par les kératinocytes [54,55].

Inflammation cutanée de type 2 : la DA se résume-t-elle à une allergie cutanée ?

L'inflammation associée à la DA est une réponse immunitaire majoritairement de type 2, faisant intervenir des médiateurs

cellulaires et moléculaires caractéristiques (lymphocytes Th2, ILC2, IL-4, 5 et 13) [2]. Cette réponse fait suite à une inflammation innée d'origine épidermique dont l'effecteur principal est le kératinocyte, capable de produire du *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) et de l'IL-33 [56], deux cytokines fortement associées à l'immunité de type 2 et à la DA [57]. Des locus de susceptibilité sur des gènes de l'immunité innée sont connus dans la DA, mais aucun cas de DA monogénique liée à une mutation sur l'un de ces gènes n'a été rapporté [58].

La réponse adaptative de la DA apparaît suite à la présentation d'antigènes environnementaux aux lymphocytes T qui, dans un contexte d'inflammation épidermique caractéristique de la DA, vont être polarisés préférentiellement vers le type 2 [59]. Cette polarisation est associée à la production d'IgE spécifiques d'antigènes environnementaux. En effet, l'IL-4 sécrétée par les lymphocytes Th2 et les ILC2 induit une commutation isotypique vers les IgE à la surface des lymphocytes B [60]. Ainsi, les patients atteints de DA ont un taux d'IgE totales généralement plus élevé que la population générale, et une sensibilisation IgE plus fréquente [3]. Par exemple, deux tiers des enfants atteints de DA ont des IgE spécifiques d'allergènes alimentaires [12]. Les IgE spécifiques d'antigènes participent probablement à la physiopathologie de la DA, puisque des polynucléaires basophiles sont présents dans les lésions de DA, mais leur rôle n'est pas défini [61]. Toutefois, une minorité des enfants sensibilisés ont une réelle allergie alimentaire IgE-médiée, définie par la survenue d'une réaction allergique immédiate (urticaire, bronchospasme, douleurs abdominales et vomissements, voire anaphylaxie). Ainsi, on peut affirmer qu'une majorité de patients DA ont une sensibilisation IgE vis-à-vis d'antigènes environnementaux (aliments, aéroallergènes), sans allergie clinique. Le profil de sensibilisation IgE des patients atteints de DA pourrait en fait être un témoin d'une barrière cutanée perméable et un marqueur de sévérité de la pathologie [62].

En revanche, la question de l'impact de l'exposition à des antigènes environnementaux sur l'évolution de la DA est fondamentale, car pose la question de l'intérêt d'une éviction antigénique. En pratique, les poussées d'eczéma liées à l'exposition à un aliment sont rares et ne nécessitent habituellement pas d'éviction. Avec l'âge, le profil de sensibilisation change et les patients DA ont davantage de sensibilisation vis-à-vis des aéroallergènes, notamment les pollens et les acariens, dont la participation aux poussées de DA a été bien établie [63,64]. Néanmoins, la contribution exacte de la composante T spécifique d'antigène dans l'inflammation de la DA ne peut pas être définie. De ce fait, aucune affirmation sur l'efficacité d'une éviction antigénique ne peut être faite dans la majorité des cas.

Finalement, la DA ne doit pas être considérée comme une allergie cutanée mais comme une maladie structurale et inflammatoire de la peau. Une allergie non IgE-médiée peut s'associer et aggraver les poussées d'eczéma, mais elle ne doit être recherchée que dans les formes sévères réfractaires au traitement des anomalies de barrière cutanée et de l'inflammation.

Quel rôle joue la dysbiose cutanée dans l'apparition de la DA ?

Longtemps considéré comme un corps étranger « colonisant » l'organisme, le microbiote est aujourd'hui regardé comme une

entité participant au fonctionnement de celui-ci. Ainsi, les bactéries cutanées participent à la fonction barrière de la peau en protégeant l'hôte vis-à-vis des bactéries pathogènes [65].

Une dysbiose cutanée existe chez les patients atteints de DA. Elle associe un appauvrissement de la diversité bactérienne et une colonisation prédominante à staphylocoques, dont *S. aureus*, au détriment des streptocoques, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* [66]. Cette dysbiose à *S. aureus* pourrait apparaître dès l'enfance, avant même l'apparition de la DA. Ainsi, dans l'étude de Meylan, et al., les auteurs mettent en évidence un risque accru de DA chez les enfants ayant une colonisation cutanée à *S. aureus* (OR = 3,0 ; IC 95 % : 1,3-7,3) au cours du suivi [67]. Cette observation est en faveur de l'hypothèse du rôle de *S. aureus* dans la physiopathologie de la DA, selon deux mécanismes : l'induction de lésions épidermiques et la participation à l'inflammation cutanée liée à la DA.

S. aureus induit des lésions épidermiques

La peau de DA est un environnement favorable à la colonisation de *S. aureus* : un pH moins acide [68], des cornéocytes présentant des villosités à leur surface [69], une production majorée de ligands reconnus par *S. aureus* [70] et une inhibition de la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes [55]. Toutefois, *S. aureus* ne se contente pas de coloniser la peau à l'image d'une bactérie commensale, profitant d'un milieu favorable, mais participe à l'altération de la barrière cutanée. En effet, une dysfonction plus sévère de la barrière cutanée est présente chez les patients DA colonisés par *S. aureus*, comparée à celle des patients DA non colonisés [71]. Le phénomène d'altération de la barrière cutanée par *S. aureus*, dont les mécanismes sont décrits essentiellement chez la souris, peut s'expliquer par une action directe de la peau par *S. aureus*. Ainsi, les protéases sécrétées par *S. aureus* ont une activité protéolytique sur le tissu cutané [72], tandis que les souches de *S. aureus* déficientes en protéases ont ainsi une plus faible capacité à pénétrer la peau [73]. Les *Phenol-soluble Modulins* (PSM) de *S. aureus* induisent également des dommages directs aux kératinocytes [72,74]. Enfin, la production d'acide lipotéichoïque par *S. aureus* entraîne une altération de la différenciation des kératinocytes, avec une diminution de production des kératines 1 et 10 et de la desmocolline 1 [55]. Enfin, notons que les patients DA colonisés par *S. aureus* sont plus fréquemment sensibilisés à des protéines de l'environnement (test IgE multiallergénique), mettant indirectement en évidence une plus grande perméabilité de la peau, en comparaison aux patients DA non colonisés [75].

Rôle pro-inflammatoire de S. aureus

En plus d'une capacité à altérer la barrière cutanée, la colonisation par *S. aureus* induit, chez les patients DA et dans des modèles murins de DA, une réponse immunitaire chez l'hôte. Généralement, la réponse immunitaire cutanée vis-à-vis d'un pathogène est de types 1 et 17 [76]. Chez la souris, l'application de *S. aureus* isolé de peau DA sur une souris avec

une barrière cutanée intacte est associée à la production d'IL-13 et d'IL-17 [66], tandis que l'application de *S. aureus* sous patch est associée à la production cutanée d'IL-4, IL-13, IL-22 et TSLP et à l'augmentation des IgE totales sanguines [73,77]. Les mécanismes commencent à être décrits et pourraient impliquer des protéines staphylococciques connues pour leur rôle dans la pathogénicité de *S. aureus*. On appelle ces protéines des facteurs de virulence, qui sont soit exprimées à la surface de la bactérie (comme les *Fibronectin Binding Proteins* [FnBP]), où elles participent à l'adhésion bactérienne, soit sécrétées dans l'environnement tissulaire pour induire des lésions et favoriser la prolifération bactérienne au sein du tissu (comme les protéases). Parmi les facteurs de virulence produits par *S. aureus*, certains interagissent avec le système immunitaire, comme la δ -toxine induisant la dégranulation des mastocytes cutanés et le développement d'une inflammation de type atopique [77]. Par ailleurs, l'application sur la peau de souris d'entérotoxines staphylococciques A (SEA) et B (SEB) produites par *S. aureus*, connus pour leur activité de superantigène, induit une infiltration cutanée de mastocytes et d'éosinophiles et la production cutanée d'IL-4, IL-5, interféron gamma (IFN γ) et IL-17 par des lymphocytes T et les ILC [75]. Les superantigènes de *S. aureus* induisent aussi une réponse immunitaire de type 2 chez l'homme. L'application de SEB sur la peau atopique induit l'infiltration cutanée par des lymphocytes T exprimant les chaînes B 12 et 17 sensibles aux superantigènes [78]. Une méta-analyse portant sur 2 369 patients DA rapporte que 33 % de ceux-ci ont des IgE anti-SEA (vs sujets sains : OR = 8,37 ; IC 95 % : 2,93-23,92) et 35 % des IgE anti-SEB (vs sujets sains : OR = 9,34, IC 95 % : 3,54-24,93) [79]. Leur présence, ainsi que celle d'IgE anti-FnBP, est corrélée à la sévérité de la pathologie [80-82]. De manière plus générale, les patients DA colonisés par *S. aureus* ont des concentrations plus élevées en marqueurs sériques d'inflammation de type 2 (CCL17, périostine et CCL26) que les patients DA non colonisés [75].

Finalement, l'existence d'une réponse immunitaire vis-à-vis de la colonisation cutanée à *S. aureus* est un phénomène attendu. En revanche, le fait que cette réponse immunitaire puisse être polarisée vers une inflammation de type 2 plutôt que de type 1 ou 17 est inhabituel ; on ignore encore si cette réponse immunitaire anti-*S. aureus* participe à l'initiation et la chronicité de la DA.

Conséquences pratiques pour la prise en charge de la DA

La DA associe, nous l'avons dit, une altération de la barrière cutanée et une inflammation cutanée. Ces deux anomalies sont la cible de la prise en charge de la maladie. Des recommandations européennes récentes en rappellent les grandes lignes [83].

La restauration de la barrière cutanée repose sur l'application pluriquotidienne d'émollients sur l'ensemble du corps. Elle est nécessaire afin de compenser les anomalies de structure et permet de limiter la pénétration des antigènes environnementaux à travers l'épiderme [73,84]. En cas de survenue de poussées inflammatoires, un traitement

anti-inflammatoire local doit être instauré. Ce traitement repose en premier lieu sur les dermocorticoïdes, efficaces aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Lorsque ces traitements sont insuffisants, d'autres thérapies sont instaurées, comme le tacrolimus topique ou des thérapies systémiques (méthotrexate, dupilumab, ciclosporine, etc.).

Faut-il traiter la dysbiose à *S. aureus* ?

Bien que le rôle de *S. aureus* dans la physiopathologie des eczémas atopiques ne soit pas encore établi, les traitements antiseptiques figurent actuellement dans la prise en charge de la DA [83]. Cependant, ces pratiques devraient évoluer au regard des résultats d'études récentes. Une méta-analyse de 2017 incluant 5 études a évalué l'intérêt des bains à l'eau de Javel diluée à 0,005 % dans le traitement de la DA, en comparaison aux bains à l'eau seule [85]. Ces deux types de bain avaient une efficacité similaire à quatre semaines sur les scores de sévérité de la maladie, indiquant un effet bénéfique de l'eau plus qu'un effet de l'eau de Javel elle-même [85]. Surtout, l'eau de Javel ainsi diluée n'a aucune action anti-*S. aureus* [86]. Par ailleurs, une revue systématique a mis en évidence l'absence d'efficacité des stratégies antibiotiques (par voie orale ou topique) sur les eczémas non infectés, bien que la densité de *S. aureus* soit diminuée par ces traitements [87]. Étant donné que les lésions sont rapidement recolonisées par *S. aureus*, un traitement au long cours pourrait être plus efficace, mais cette possibilité est limitée par le risque de résistances aux antibiotiques. Ainsi, le traitement de la dysbiose à *S. aureus* ne semble pas avoir d'impact sur l'évolution de la DA.

En revanche, il est nécessaire de traiter *S. aureus* en cas de signes d'infection cutanée, associant une exacerbation des lésions à un écoulement ou des croûtes mélicériques. Dans les formes localisées, le traitement repose sur les antiseptiques et antibiotiques topiques. Une antibiothérapie systémique n'est indiquée qu'en cas de forme étendue, après prélèvements bactériologiques [88]. Le traitement a alors pour but de traiter l'infection et non la colonisation ; il n'est en rien un traitement de la DA en elle-même.

Peut-on prévenir la survenue de la DA ?

Trois études randomisées ont montré une efficacité des émoullients en période néonatale sur la survenue d'une DA avant 6-12 mois, chez des nouveau-nés à risque (antécédent familial au premier degré d'atopie) [89-91]. Cependant, ces études ne trouvent pas de différence en termes de sensibilisation IgE vis-à-vis des allergènes alimentaires avec ou sans application d'émoullients, témoin de l'altération de la barrière cutanée [89,91]. De plus, depuis 2019, de nouvelles études ne trouvent pas d'efficacité significative à l'application d'émoullients dans la prévention de la DA [92]. C'est notamment le cas de l'étude *Barrier Enhancement for Eczema Prevention* (BEEP) ayant inclus 1 395 nouveau-nés à risque de DA, chez qui l'application quotidienne d'un émoullient ne semble pas modifier l'incidence de la DA dans les deux premières années de vie [93]. Ces résultats divergents

interrogent sur l'intérêt des émoullients en traitement préventif de la DA. L'étude BEEP et d'autres études devront répondre à cette question, et explorer la problématique de la prévention des comorbidités atopiques ([AA], asthme et rhinite allergiques) [94].

De plus en plus d'études évaluent l'intérêt des probiotiques (bactéries ayant montré un bienfait sur la santé humaine) par voie orale, éventuellement en association à des prébiotiques (nutriments favorisant l'émergence de probiotiques), dans la prévention de la DA. Les probiotiques auraient une action modulatrice sur le système immunitaire humain qui trouverait son intérêt dans les pathologies allergiques, auto-inflammatoires et auto-immunes [95]. Une méta-analyse récente ayant inclus 16 études contrôlées randomisées met en évidence une efficacité des probiotiques en prévention de la DA (OR = 0,56 ; IC 95 % : 0,52-0,6), y compris chez les nouveau-nés à haut risque (OR = 0,54 ; IC 95 % : 0,5-0,59) [96]. Il semblerait par ailleurs qu'une administration prénatale et postnatale de probiotiques soit plus efficace (OR = 0,54 ; IC 95 % : 0,5-0,59) qu'une application uniquement postnatale (OR = 0,89 ; IC 95 % : 0,59-1,35) [96]. Cependant, il n'y a pas ou très peu d'efficacité des probiotiques seuls [97] ou en association avec des prébiotiques [98] en traitement de la DA. En définitive, il est actuellement difficile de recommander la prise de probiotiques en prévention de la DA, mais ceux-ci pourraient être intéressants dans des populations à risque. La limite principale repose sur l'absence de standardisation des préparations, en termes de composition ou de quantités délivrées.

Conclusion

La DA est une dermatose inflammatoire chronique dont la physiopathologie repose sur une altération de la barrière cutanée et une réponse immunitaire de type 2 vis-à-vis d'antigènes de l'environnement. Ces anomalies s'associent à une dysbiose cutanée à *S. aureus* dont la participation à la maladie n'est pas connue et qu'il ne faut pas traiter, hormis en cas de signes cliniques d'infection. Le traitement des anomalies de barrière par les émoullients et de l'inflammation cutanée par les dermocorticoïdes est à la base de la prise en charge des patients atteints de DA, mais l'impact sur l'évolution de la « marche atopique » n'est pas connu et fait l'objet de nombreuses recherches en cours.

Liens d'intérêts

C. Braun : aucun.

A. Nosbaum : Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Lilly, Leo Pharma, Galderma, AbbVie, Pfizer, Novartis.

Cet article fait partie du numéro supplément *La Dermatite atopique* réalisé avec le soutien institutionnel de Sanofi Genzyme.

Références

- [1] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284-93.
- [2] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2016;387:1109-22.
- [3] Czarnewicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1-11.
- [4] Gupta J, Grube E, Lucky A, Sheth A, Assa'ad A, Hershey GKK. Transepidermal Water Loss As A Biological Marker In Atopic Dermatitis In Children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:S280.
- [5] Bień K, Żmigrodzka M, Orłowski P, Fruba A, Szymański Ł, Stankiewicz W, et al. Involvement of Fas/FasL pathway in the murine model of atopic dermatitis. *Inflamm Res* 2017;66:679-90.
- [6] Darsov U, Pfab F, Valet M, Huss-Marp J, Behrendt H, Ring J, et al. Pruritus and Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:237-44.
- [7] Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:681-7.e11.
- [8] Abuabara K, Ye M, McCulloch CE, Sullivan A, Margolis DJ, Strachan DP, et al. Clinical onset of atopic eczema: Results from 2 nationally representative British birth cohorts followed through midlife. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:710-9.
- [9] Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* 2014;5.
- [10] Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. *PLoS Med* 2014;11.
- [11] Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- [12] De Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Naspitz C, Simons FER, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295-303.
- [13] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1071-8.
- [14] Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:229-36.e1.
- [15] Mailhol C, Giordano-Labadie F, Lauwers-Cances V, Ammoury A, Paul C, Rance F. Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *Eur J Dermatol* 2014;24:63-9.
- [16] Kwon J, Kim J, Cho S, Noh G, Lee SS. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7:115-21.
- [17] Van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
- [18] Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
- [19] Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
- [20] Nygaard U, Riis JL, Deleuran M, Vestergaard C. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Atopic Dermatitis: An Appraisal of the Current Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2016;29:181-8.
- [21] Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S. Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 2015;13:371-88.
- [22] Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:12-23.
- [23] Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental Health Comorbidity in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:428-33.
- [24] Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *J Invest Dermatol* 2015;135:3183-6.
- [25] Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:448-56.e30.
- [26] Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:721-8.e6.
- [27] Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:606-16.e4.
- [28] Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy* 2015;70:1300-8.
- [29] Su YF, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med* 2014;46:84-9.
- [30] Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Rhinitis and Asthma. *Curr Dermatol Rep* 2017;6:35-41.
- [31] Gandini S, Stanganelli I, Palli D, De Giorgi V, Masala G, Caini S. Atopic dermatitis, naevi count and skin cancer risk: A meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2016;84:137-43.
- [32] Legendre L, Barnetteche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
- [33] Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:274-80.e1.
- [34] Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015;151:522-8.
- [35] Linabery AM, Jurek AM, Duval S, Ross JA. The Association Between Atopy and Childhood/Adolescent Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2010;171:749-64.
- [36] Chen C, Xu T, Chen J, Zhou J, Yan Y, Lu Y, et al. Allergy and risk of glioma: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2011;18:387-95.
- [37] Wang M, Chen C, Qu J, Xu T, Lu Y, Chen J, et al. Inverse association between eczema and meningioma: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC* 2011;22:1355-63.
- [38] Lifschitz C. The Impact of Atopic Dermatitis on Quality of Life. *Ann Nutr Metab* 2015;66:34-40.
- [39] Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:340-7.
- [40] Gutknecht M, Reinert R, Augustin M. Review of health economic analyses in atopic dermatitis: how diverse is the literature? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2019;19:127-45.

- [41] Chung J, Simpson EL. The socioeconomics of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2019;122:360-6.
- [42] Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet* 2017;49:1192-201.
- [43] Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg JvB, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:535-9.
- [44] Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 2011;66:206-13.
- [45] Ring J, Möhrenschrager M, Weidinger S. Molecular genetics of atopic eczema. *Chem Immunol Allergy* 2012;96:24-9.
- [46] Rodriguez E, Illig T, Weidinger S. Filaggrin loss-of-function mutations and association with allergic diseases. *Pharmacogenomics* 2008;9:399-413.
- [47] Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
- [48] Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:792-9.
- [49] Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1094-102.
- [50] Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WHI, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:930-5.e1.
- [51] Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, Radbruch M, Mundhenk L, Schäfer-Korting M, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and B-Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol* 2016;136:631-9.
- [52] Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1639-51.
- [53] Newell L, Polak ME, Perera J, Owen C, Boyd P, Pickard C, et al. Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2372-80.
- [54] Takei K, Mitoma C, Hashimoto-Hachiya A, Uchi H, Takahara M, Tsuji G, et al. Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol* 2015;42:171-80.
- [55] Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:207-15.
- [56] Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2019;96:2-7.
- [57] Nygaard U, Hvid M, Johansen C, Buchner M, Fölster-Holst R, Deleuran M, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2016;30:1930-8.
- [58] Wang IJ, Wu LSH, Lockett GA, Karmaus WJJ. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2016;116:139-45.e1.
- [59] Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:879-86.
- [60] Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:984-1010.
- [61] Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013;14:536-42.
- [62] Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S58-64.
- [63] Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:96-103.e9.
- [64] Smith AR, Knaysi G, Wilson JM, Wisniewski JA. The Skin as a Route of Allergen Exposure: Part I. Immune Components and Mechanisms. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:6.
- [65] Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:143-55.
- [66] Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, Harrison OJ, Ng WI, Conlan S, et al. *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* strain diversity underlying human atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9.
- [67] Meylan P, Lang C, Mermoud S, Johannsen A, Norrenberg S, Hohl D, et al. Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J Invest Dermatol* 2017;137:2497-504.
- [68] Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1272-4.e3.
- [69] Riethmüller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1573-80.e2.
- [70] Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
- [71] Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol* 2018;138:2224-33.
- [72] Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2019;11:eaat8329.
- [73] Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, Chun KA, Narala S, Geha RS, et al. *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *J Invest Dermatol* 2016;136:2192-200.
- [74] Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, Oguma R, Wakabayashi S, Nygaard T, et al. *Staphylococcus aureus* Virulent PSM α Peptides Induce Keratinocyte Alamin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017;22:667-77.e5.
- [75] Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 2011;66:351-9.
- [76] Abdallah F, Mijouin L, Pichon C. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. *Mediators Inflamm* 2017;2017.
- [77] Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401.
- [78] Skov L, Olsen JV, Giorno R, Schlievert PM, Baadsgaard O, Leung DY. Application of *Staphylococcal* enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:820-6.
- [79] Wit J de, Totté JEE, Buchem FJM van, Pasmans SGMA. The prevalence of antibody responses against *Staphylococcus aureus*

- antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178:1263-71.
- [80] Leung DY, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA, et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993;92:1374-80.
- [81] Orfali RL, Sato MN, Santos VG, Titz TO, Brito CA, Duarte AJS, et al. Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2015;54:898-904.
- [82] Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Jahn-Schmid B, Eckl-Doma J, et al. Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:82-91.e8.
- [83] Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019;33:1644-59.
- [84] Czarnowicki T, Malajian D, Khattri S, Correa da Rosa J, Dutt R, Finney R, et al. Petrolatum: Barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1091-102.e7.
- [85] Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2017;119:435-40.
- [86] Sawada Y, Tong Y, Barangi M, Hata T, Williams MR, Nakatsuji T, et al. Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1946-8.
- [87] Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
- [88] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;59:e10-52.
- [89] Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.e6.
- [90] Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018;178:e19-21.
- [91] Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.
- [92] McClanahan D, Wong A, Kezic S, Samrao A, Hajar T, Hill E, et al. A randomized controlled trial of an emollient with ceramide and filaggrin-associated amino acids for the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk infants. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019.
- [93] Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ, Thomas KS, Brown SJ, Ridd M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017;18.
- [94] Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:145-51.
- [95] Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park YH. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol* 2016;7.
- [96] Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica GS. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:232-42.
- [97] Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD006135.
- [98] Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr* 2016;170:236-42.

5. Prise en charge de la DA

La prise en charge de la DA a fait l'objet de recommandations européennes en 2020 (Wollenberg et al., 2020) et des recommandations françaises sont en cours de rédaction. Elle repose globalement sur (1) une restauration de la fonction barrière de la peau et (2) un traitement anti-inflammatoire et allie des mesures non-médicamenteuses et des traitements pharmacologiques.

5.1 Mesures générales

Comme décrit précédemment, de multiples facteurs environnementaux interviennent dans l'altération de la barrière cutanée et dans l'inflammation de la DA. Ces facteurs doivent impérativement être limités. Ainsi, il est recommandé d'éviter les vêtements irritants comme la laine, les irritants chimiques comme les produits ménagers, les solvants, certains savons, et d'autres irritants de l'environnement comme les allergènes qui, bien avant une inflammation spécifique, induit des lésions de la barrière cutanée et une inflammation innée (Einhorn et al., 2016; Jacquet, 2021; Jang et al., 2017). Les animaux domestiques, les tapis ou les moquettes, sont des sources d'acariens et d'irritants d'origine animale qu'il faut probablement limiter, en fonction de l'évolution de la maladie à leur contact (Pelucchi et al., 2013).

La pollution intérieure (Eberlein-König et al., 1998; Huss-Marp et al., 2006; Kim et al., 2016a) et extérieure (Kathuria and Silverberg, 2016; Morgenstern et al., 2008; Pan et al., 2015; Woo et al., 2020) est également un facteur aggravant la DA. L'aération correcte du domicile est donc recommandée, et certains patients souffrant de DA sévères sont amenés à déménager dans des zones moins polluées ou à réaliser des séjours climatiques pour s'extraire temporairement d'environnements défavorables (Fieten et al., 2015). De même, l'exposition au tabac est à limiter, les études observationnelles rapportant une plus forte prévalence du tabagisme passif et actif chez les patients ayant une DA plus sévère (Kantor et al., 2016; Kim et al., 2017; Lee et al., 2019a). Il n'y a pas d'étude sur l'impact de la cigarette électronique sur la DA, mais les composants des vapeurs produites par la cigarette électronique sont pro-inflammatoires et ont des effets sur les épithéliums bronchique et nasal (Lerner et al., 2015; Moses et al., 2017), suggérant qu'ils puissent également avoir un effet délétère sur la peau sensible de DA.

Une réflexion doit être menée avec le patient pour une orientation professionnelle permettant de limiter l'exposition aux irritants et aux allergènes cutanés (Nørreslet et al., 2018).

L'ensemble de ces mesures s'accompagnent lors des consultations d'une éducation thérapeutique minimale. Dans les formes les plus sévères, des consultations dédiées à l'éducation thérapeutique ou des « écoles de l'eczéma » peuvent être mises en place pour

renforcer la compréhension de la maladie, des mesures non-médicamenteuses et pharmacologiques, échanger avec d'autres patients et familles (Eichenfield et al., 2021; Grossman et al., 2018). Les patients et leur entourage peuvent aussi recevoir des informations sur les sites internet de la Fondation Eczéma et de l'Association Dermatite Atopique.

5.2 Restauration de la barrière cutanée

La restauration de la barrière cutanée repose sur l'application de cosmétiques émoullissants, incluant des huiles lavantes et des crèmes émoullissantes. Les crèmes émoullissantes doivent hydrater la peau et créer un effet d'occlusion grâce à un fin film hydrophobique. Les hydratants sont par exemple la glycérine ou le sorbitol, qui attirent les vapeurs d'eau, tandis que les molécules hydrophobiques utilisées sont par exemple la lanoline, la paraffine ou le silicone (Giam et al., 2016; Hon et al., 2018). Les émoullissants doivent par ailleurs ne contenir aucune protéine, notamment alimentaire, au risque de favoriser la survenue d'allergies alimentaires. De nombreuses études ont comparé l'efficacité de différentes compositions d'émoullissants, sans qu'il y ait de supériorité franche de l'un sur les autres (Zuuren et al., 2017). Il est recommandé d'utiliser les émoullissants, au moins deux fois par jour (Wollenberg et al., 2020), volontiers juste après un bain ou une douche. L'utilisation d'huiles lavantes à la place des savons est également vivement recommandée, mais les bains seuls, d'une durée limitée, avec une température de l'eau non excessive, peuvent déjà avoir un intérêt sur la DA légère, notamment chez l'enfant.

L'utilisation des émoullissants doit être encouragée, car elle limite l'apparition de poussées de DA et permet une épargne cortisonique (Eberlein et al., 2008; Grimalt et al., 2007). L'utilisation précoce, dès la période néonatale, et ciblée sur les enfants les plus à risque, pourrait par ailleurs permettre de prévenir la survenue d'une DA (Zhong et al., 2022).

5.3 Traitements anti-inflammatoires

5.3.1 Traitement d'attaque des poussées d'eczéma

Les traitements anti-inflammatoires à utiliser en première intention en cas de poussée d'eczéma sont les dermocorticoïdes, à des doses appropriées et pour une durée suffisante pour obtenir un eczéma parfaitement résolu. En deuxième intention, le tacrolimus, un immunosuppresseur anti-calcineurine, peut être utilisé par voie topique ; de manière générale, il n'aurait pas d'efficacité supérieure aux dermocorticoïdes et présente comme effet indésirable majeur des sensations de brûlures sur les zones d'application (Svensson et al., 2011). L'utilisation de corticoïdes par voie systémique n'est généralement pas recommandée (Drucker et al., 2018; Wollenberg et al., 2020).

5.3.2 Traitement d'entretien

Lorsque les poussées de DA sont fréquentes malgré une application adéquate des émoullients, ou lorsque les poussées sont rapidement sévères, un traitement anti-inflammatoire d'entretien peut être proposé. Les dermocorticoïdes tout comme le tacrolimus peuvent être appliqués deux à trois fois par semaine sur les zones de récurrence habituelles de l'eczéma (Axon et al., 2021; Williams, 2004). Dans cette indication, le tacrolimus pourrait avoir une efficacité supérieure aux dermocorticoïdes (Siegfried et al., 2016).

La photothérapie, dont il existe plusieurs types (UVA, UVB, association avec un photosensibilisant comme le psoralène...), a montré une efficacité mais certains effets indésirables, comme le risque carcinogène, sont possibles (Patrizi et al., 2015). Son utilisation varie selon les centres.

Dans les formes plus sévères ou plus étendues, un traitement systémique peut être proposé. Les traitements historiques sont la ciclosporine (Zonneveld et al., 1996), qui a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour la DA sévère, et le méthotrexate (Goujon et al., 2018), qui est utilisé hors AMM. Toutefois, des biothérapies arrivent dans le champ thérapeutique depuis 2017. Le dupilumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur commun de l'IL-4 et de l'IL-13, a l'AMM chez l'enfant de plus de 6 ans pour la DA sévère. Il a pris une place majeure dans la prise en charge de la DA sévère de l'enfant et de l'adulte du fait de son efficacité et de sa bonne tolérance (Ariëns et al., 2019; Beck et al., 2022; Blauvelt et al., 2017; Deleuran et al., 2020; Guttman-Yassky et al., 2019b; Simpson et al., 2016).

Les émoullients restaurent la barrière cutanée tandis que les dermocorticoïdes traitent l'inflammation cutanée. Ces deux traitements, associés à des soins cutanés adaptés et de l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage, sont la base de la prise en charge de la DA. Mais dans les formes les plus sévères, des traitements ciblés doivent permettre de traiter la DA. C'est tout particulièrement là que la médecine personnalisée doit trouver sa place.

Chapitre 3. Dysbiose à *Staphylococcus aureus* dans la dermatite atopique

Le phénomène de colonisation cutanée à *S. aureus* chez les patients atteints de DA est décrit depuis longtemps (Laborie and Laborie, 1961; Leyden et al., 1974). On parlait souvent alors d'infection ou de surinfection à *S. aureus*. Distinction est faite aujourd'hui entre colonisation et infection (souvent impétiginisation de lésions d'eczéma), même si la réponse immunitaire entre ces deux états peut se chevaucher : la colonisation cutanée à *S. aureus* ne s'associe pas aux signes d'infection habituels, au premier rang desquels on trouve l'écoulement mélicérique (Liu et al., 2005).

1. Description de la dysbiose cutanée à *Staphylococcus aureus*

1.1 Microbiote cutané chez les patients atteints de DA

Le microbiote cutané des patients atteints de DA se caractérise par une dysbiose²⁶, associant une altération de la diversité bactérienne cutanée et une prédominance inhabituelle des staphylocoques, notamment *S. aureus* (Chng et al., 2016). Selon les études, la prévalence de la colonisation cutanée à *S. aureus* chez les patients atteints de DA varie entre 60 et 100% (Guzik et al., 2005; Higaki et al., 1999; Leyden et al., 1974; Park et al., 2013; Totté et al., 2016). Cette dysbiose prédomine lors des poussées d'eczéma (Byrd et al., 2017; Chng et al., 2016; Kong et al., 2012). Les autres espèces de staphylocoques sont aussi retrouvées en plus grand nombre, notamment *S. epidermidis* (Byrd et al., 2017). Toutefois, ces espèces retrouvées sur la peau des patients souffrant de DA ont une faculté réduite à produire des PAM, en comparaison à celles retrouvées sur la peau normale, favorisant la dysbiose (Nakatsuji et al., 2017b). En revanche, les proportions des différents domaines microbiens (virus, champignons, bactéries) sont respectées (Chng et al., 2016).

La dysbiose cutanée pourrait apparaître avant même l'apparition clinique de la DA (Kennedy et al., 2017; Meylan et al., 2017), et la colonisation cutanée à *S. aureus* à l'âge de 2 mois pourrait être un facteur prédictif d'apparition ultérieure d'une DA (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020). Elle est entretenue par un partage des souches de *S. aureus* dans l'entourage familial des patients (Chia et al., 2022; Chiu et al., 2010).

²⁶ Une dysbiose est un état de déséquilibre du microbiote commensal : altération de la diversité microbienne, disparition d'une espèce ou au contraire émergence d'une autre.

1.2 Souches de *Staphylococcus aureus* dans la DA : quelle spécificité ?

Les études de génétique microbiologique n'ont, pour l'heure, pas mis en évidence de spécificité génotypique des souches de *S. aureus* colonisant la peau des patients atteints de DA (Ogonowska et al., 2021). Les études les plus récentes portaient notamment sur l'identification de complexes clonaux (CC)²⁷ colonisant spécifiquement la peau DA. Alors que chaque étude montrait des différences de CC entre les patients atteints de DA et les contrôles (Clausen et al., 2017; Harkins et al., 2018a; Rojo et al., 2014; Yeung et al., 2011), la comparaison entre les études ne permettait pas d'identifier des CC spécifiques de la DA. Par exemple, dans certaines études, le CC45 était parmi le plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de DA (Rojo et al., 2014; Yeung et al., 2011), alors que dans d'autres études, il était retrouvé uniquement chez les patients contrôles (Harkins et al., 2018a). Ces différences de résultats entre les études peuvent s'expliquer par des cohortes différentes : les CC colonisant la peau peuvent varier avec le temps, le phénotype de la DA (Clausen et al., 2017) ou encore l'endotype (Paternoster et al., 2015).

Pourtant, les patients ayant des DA sévères ont une colonisation cutanée singulière au cours de leurs exacerbations, caractérisée par l'émergence d'un clone unique de *S. aureus* (Byrd et al., 2017; Harkins et al., 2018a), suggérant des spécificités fonctionnelles. Certaines caractéristiques fonctionnelles ont d'ailleurs été mise en évidence à travers les études expérimentales. Ainsi, les souches isolées de patients atteints de DA sont davantage pro-inflammatoires que les souches issues de la population générale, lorsqu'elles sont appliquées sur une peau normale de souris (Byrd et al., 2017). Elles seraient également capables de s'accumuler dans les lysosomes des kératinocytes et d'induire la production d'IL-1 α *via* le TLR-9 (Moriwaki et al., 2019), ou encore d'activer les cellules de Langerhans pour induire une réponse T différente de souches contrôles de *S. aureus* (Iwamoto et al., 2017). Il a été proposé que les souches de *S. aureus* colonisant la peau des patients atteints de DA pouvaient avoir un métabolisme particulier, comme une propension à synthétiser le tryptophane (Fyhrquist et al., 2019), mais ces données issues d'analyses génomiques sont contredites par des études démontrant une réduction de la quantité de tryptophane dans la peau DA (Yu et al., 2019). Ces données contradictoires reflètent la diversité des données concernant le rôle du tryptophane dans la physiologie bactérienne. Certains auteurs ont ainsi proposé que le tryptophane pouvait favoriser la tolérance immunitaire à *S. aureus* (Schmidt et al., 2012) quand

²⁷ Les complexes clonaux sont déterminés par le séquençage de 7 gènes de ménage bactériens. Chaque bactérie se voit attribuer un type de séquence (ST pour *sequence type*) après comparaison à une base de données. Tous les ST comprenant au moins 5 des 7 gènes de ménage en commun sont regroupés dans un complexe clonal.

d'autres montrent que le tryptophane pourrait avoir au contraire une action anti-bactérienne (Bacalum et al., 2019; Paul et al., 2021).

Une autre hypothèse est que les souches de *S. aureus*, et même d'autres bactéries, produisent un ensemble de toxines (sécrétome) caractéristique de la DA et associé à des DA plus sévères (Damour et al., 2021; Merriman et al., 2016; Moran et al., 2019). On constate d'ailleurs que différents FV staphylococciques induisent des réponses adaptatives différentes, de types 1, 2 ou 17 (Mrochen et al., 2021), et également que d'autres espèces bactériennes, dont *S. epidermidis*, sécrètent des FV capables d'induire une inflammation cutanée (Cau et al., 2020). Ce constat, cohérent avec le concept de continuum entre les états de commensalité et de pathogénicité, souligne que, plus que *S. aureus* seul, c'est peut-être des sécrétomes particuliers qui pourraient aggraver la DA.

Une spécificité des souches de *S. aureus* colonisant la peau DA n'est donc pas à exclure, mais il faut certainement chercher au-delà de la simple identification d'une souche ou d'un complexe clonal particulier. Il faut probablement intégrer le phénotype et l'endotype des patients atteints de DA (dont, entre autres, l'ethnie, la qualité de la barrière cutanée, la durée d'évolution de la maladie), ainsi que les toxines produites par *S. aureus* et d'autres bactéries. Cela permettrait de définir de nouveaux endotypes prenant en compte la dysbiose cutanée.

2. Colonisation à *Staphylococcus aureus* : conséquence de la DA ? cause des poussées de DA ?

2.1 Mécanismes favorisant la colonisation cutanée à *Staphylococcus aureus* chez les patients atteints de DA

Les caractéristiques physiopathologiques de la DA (l'altération de la barrière cutanée et l'inflammation prédominante de type 2) favorisent la colonisation à *S. aureus* de la peau DA. Ces caractéristiques favorisantes sont explicitées dans la revue *The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis*, dont le lecteur trouvera une reproduction en fin de chapitre. Elles sont aussi schématisées dans la Figure 20.

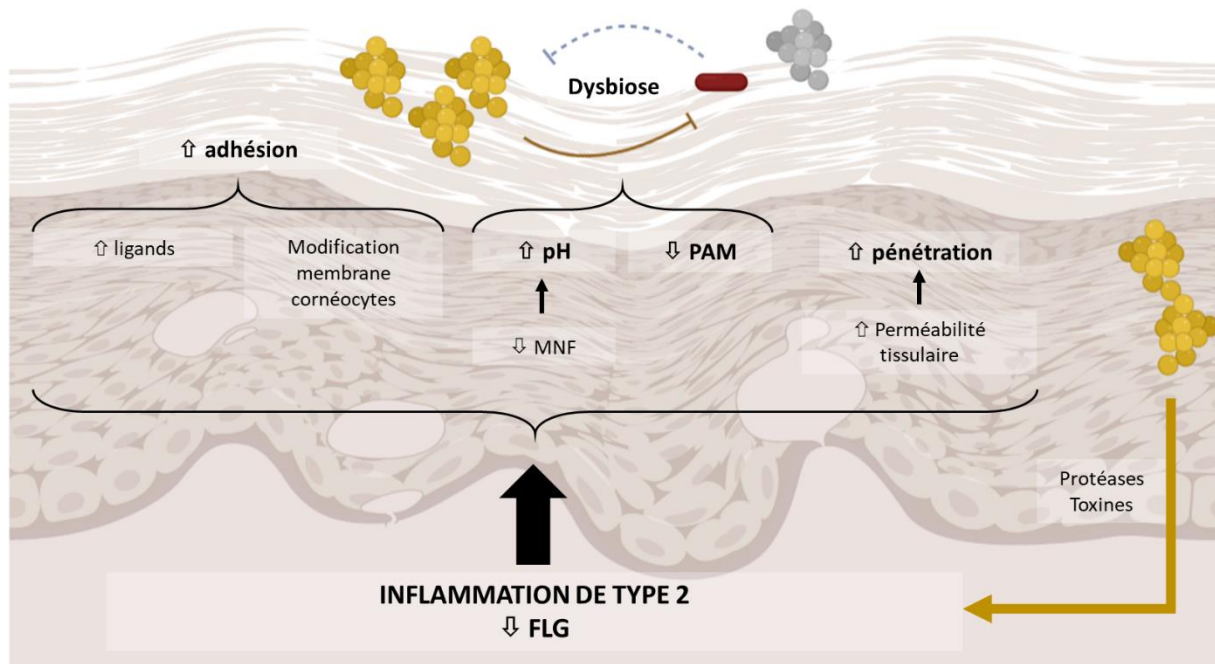


Figure 20. Principaux mécanismes décrits comme responsables de la colonisation cutanée à *S. aureus* dans la DA. FLG : filaggrine ; MNF : facteurs hydratants naturels ; PAM : peptides antimicrobiens.

Brièvement, dans la peau de DA, la perméabilité de la barrière cutanée (Wanke et al., 2013), l'augmentation du pH cutané (Tauber et al., 2016), la diminution de production de FLG (Howell et al., 2009; Kezic et al., 2011), l'augmentation de production de fibronectine (Cho et al., 2001; Clarke et al., 2007; Foster et al., 2014) et la modification de conformation des cornéocytes qui arborent des spicules à leur surface (Riethmuller et al., 2015) favorisent l'adhésion et la prolifération de *S. aureus*. L'IL-4 et l'IL-13 favorisent ces modifications et inhibent la production de PAM par les kératinocytes (Kim and Leung, 2018) ; le blocage de la voie IL-4/IL-13 par le dupilumab, un anticorps monoclonal anti-IL-4/13 récepteur, chez les patients atteints de DA, restaure d'ailleurs la diversité du microbiote cutané et réduit la colonisation à *S. aureus* (Callewaert et al., 2020). Par ailleurs, la grande majorité des souches de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA produisent des protéases, qui favorisent la pénétration de la bactérie dans la peau (Nakatsuji et al., 2016). Certaines souches produisent également une protéase, la staphopain B, capable de dégrader les PAM (Sonesson et al., 2017). Probable conséquence parallèle de la physiopathologie de la DA, les espèces commensales retrouvées sur la peau de DA ont une faculté réduite à produire des PAM, en comparaison à celles retrouvées sur la peau normale (Nakatsuji et al., 2017b).

La peau de DA a également une répartition différente du TLR-2 (Panzer et al., 2014), un acteur majeur de la protection vis-à-vis de *S. aureus*, au sein de son architecture, et dont l'activation par certains ligands pourrait favoriser la chronicisation de la maladie (Kaesler et al., 2014). Sa moindre expression à la surface des cellules de Langerhans dans la peau de DA

semble induire une fonction tolérogène vis-à-vis de *S. aureus* des LT activés par ces cellules dendritiques (Iwamoto et al., 2018).

2.2 Evidences cliniques d'une aggravation de la DA par *Staphylococcus aureus*

Il apparaît donc que la colonisation cutanée à *S. aureus* est une conséquence de la DA. Certaines données cliniques et expérimentales suggèrent fortement qu'en retour, *S. aureus* pourrait aggraver la DA.

La colonisation cutanée à *S. aureus* est corrélée à la sévérité clinique de la DA et à l'augmentation des marqueurs biologiques d'inflammation (Byrd et al., 2017; Hong et al., 2011; Simpson et al., 2018). Par ailleurs, la densité cutanée en *S. aureus* est corrélée à la sévérité de la maladie (Guzik et al., 2005; Tauber et al., 2016). Les patients *S. aureus*⁺ ont également fréquemment une réponse humorale spécifique de toxines staphylococciques, IgG (Totté et al., 2018) ou IgE (Bunikowski et al., 1999; Leung et al., 1993; Orfali et al., 2015; Reginald et al., 2011a; Wit et al., 2018), corrélée à la sévérité de la DA. Ces données seules sont cohérentes avec le fait que la colonisation à *S. aureus* est une conséquence de la DA : plus les anomalies de la DA (altération de la barrière cutanée, inflammation) sont marquées, plus le terrain est favorable à *S. aureus*.

Cependant, des données expérimentales ont renforcé l'hypothèse d'une aggravation de la DA par *S. aureus*. En effet, des souris modifiées génétiquement ayant un eczéma spontané (souris ADAM17^{ΔSox9}) ont également spontanément une dysbiose cutanée à *S. aureus* ; cette dysbiose est responsable d'une inflammation cutanée Th2/17 (Kobayashi et al., 2015). Dans des souris C57BL/6, l'exposition épicutanée sous occlusion, sur une peau rasée (donc sur une peau abîmée) de *S. aureus* induit une inflammation clinique (contrairement à *S. epidermidis*), la sécrétion de TSLP et IL-4 par les kératinocytes (Patrick et al., 2021) et l'infiltration de LTh2 et Th17 (Liu et al., 2017; Nakatsuji et al., 2016).

Par ailleurs, des données cliniques dans des cohortes pédiatriques ont rapporté que la colonisation cutanée à *S. aureus* pouvait précéder l'apparition de symptômes de DA (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020), suggérant un rôle de la bactérie et de la dysbiose (Kennedy et al., 2017) dans l'induction de l'eczéma. L'étude de Byrd et al. rapporte que l'application épicutanée sur une peau normale, sans occlusion ni effraction de la peau, de souches cliniques de *S. aureus* induit une inflammation cutanée avec l'infiltration de LTh17 et 2, renforçant cette hypothèse. Les mécanismes bactériens et immunologiques impliqués ici n'ont en revanche pas été explorés.

2.3 Mécanismes d'aggravation de la DA par *S. aureus*

2.3.1 Description des modèles expérimentaux d'inflammation induite par *S. aureus*

Les modèles expérimentaux sont indispensables à l'étude des mécanismes par lesquels *S. aureus* aggraverait la DA. Ces modèles incluent des modèles animaux, principalement murins, et des modèles *in vitro*.

2.3.1.1 Modèles animaux

Les modèles de colonisation cutanée à *S. aureus* dérivent des modèles d'infection cutanée à *S. aureus* (Figure 21). Ils consistent en l'application de *S. aureus* sur la peau de souris C57BL/6, BALB/c ou génétiquement délétées en une protéine (souris *Flg*^{-/-} ayant une mutation null sur le gène FLG) ou une population cellulaire (souris *Rag2*^{-/-} dépourvues de LT et B).

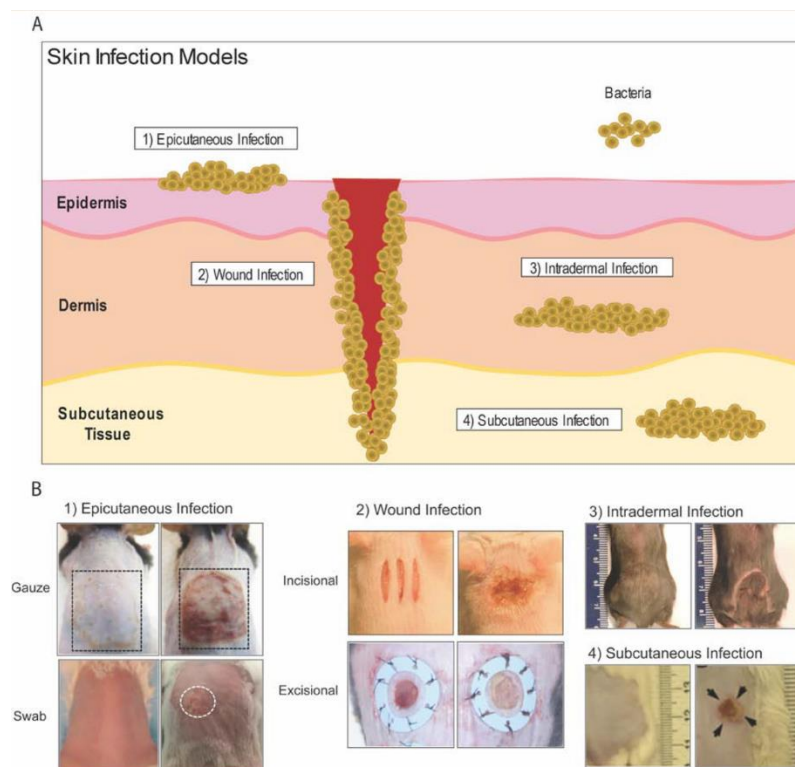


Figure 21. Différents modèles « d'infection cutanée » à *S. aureus*. En A, schéma de la peau montrant la localisation de *S. aureus* en fonction des modèles. En B, photographies illustrant les lésions induites dans les différents modèles. Les modèles de colonisation cutanée à *S. aureus* correspondent aux « infections épicutanées ». Issue de (Youn et al., 2020)

Dans la littérature, les modèles de colonisation cutanée à *S. aureus* correspondent à l'application épicutanée de *S. aureus*, que ce soit sous occlusion ou par badigeon ; que ce soit sur une peau normale ou abîmée. En réalité, la majorité des études sont réalisées sur des

modèles d'application épicutanée sur une peau abîmée (tape-strippée²⁸, rasée et/ou dépilée, sous occlusion ou sur une peau sensibilisée à un allergène), ce qui modifie très probablement la biologie de la peau (Schunck et al., 2005; Yamamoto and Kiyosawa, 2012) et de la bactérie (Fuchs et al., 2007; Masalha et al., 2001; Pallett et al., 2019). Par ailleurs, la majorité des études utilisent la souche de *S. aureus* de laboratoire USA300, isolée initialement d'infections cutanées et profondes, mais qui n'est pas retrouvée chez les patients atteints de DA. Or l'application cutanée de la souche USA300 n'induit pas la même inflammation que les souches isolées de patients atteints de DA (Byrd et al., 2017). Lorsque l'on analyse les lésions induites par l'application d'USA300 sous occlusion, la sévérité des lésions font davantage évoquer une impétiginisation qu'un eczéma (Figure 21, B1 en haut à droite). Ce sont les limites majeures de ces modèles *in vivo*.

2.3.1.2 Modèles *in vitro*

L'étude de l'inflammation induite par *S. aureus* profite également des techniques de cultures cellulaires (kératinocytes, mastocytes, lymphocytes), permettant de mettre en contact des cellules particulières et des bactéries ou des toxines. Il est également possible d'utiliser des épidermes reconstruits ou des explants de peau, pour mimer la colonisation cutanée à *S. aureus*. Les avantages de ces techniques sont : l'utilisation de cellules humaines ; la possibilité d'étudier l'impact de *S. aureus* sur des cellules sélectionnées ; la plus grande facilité d'étude des voies moléculaires impliquées. En contrepartie, il existe des inconvénients : l'*in vitro* ne remplacera jamais l'*in vivo*, une cellule en culture ne se comportant pas de la même manière que la même cellule dans son environnement naturel ; de même, les tissus sont formés d'un ensemble dynamique de cellules différentes, difficile à mimer *in vitro*, y compris dans les modèles d'épidermes reconstruits. Ainsi, même si les modèles *in vitro* apportent des informations cruciales sur les mécanismes détaillés pouvant entrer en jeu dans la réponse cutanée à *S. aureus*, la confirmation *in vivo* apparaît encore indispensable.

2.3.2 Mécanismes par lesquels *Staphylococcus aureus* induit une inflammation cutanée

Les mécanismes impliqués dans l'aggravation de la DA par *S. aureus* sont décrits dans la revue *The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis*, et les études majeures sur le sujet sont rapportées dans les tableaux 3 et 4.

Les FV jouent les premiers rôles dans ces mécanismes, en participant à l'altération de la barrière cutanée et en induisant une inflammation, souvent mixte de type 17/2. Les FV

²⁸ Le tape-stripping a pour objectif d'induire une altération de la barrière cutanée en retirant les premières couches de l'épiderme à l'aide de plusieurs applications-retraits d'adhésif sur la peau.

impliqués dans ces mécanismes sont globalement les mêmes que ceux impliqués dans les infections cutanées à *S. aureus* (voir Chapitre 1, partie 3.4). A la lecture des messages apportés par ces études, le lecteur se posera nécessairement la question fondamentale : ce qui est observé dans ces études, est-ce une inflammation aggravant la DA et/ou protégeant l'organisme de *S. aureus* ? En effet, certains mécanismes décrits s'inscrivent également dans le processus de défense de l'hôte face aux pathogènes. Ces études doivent nécessairement être lues avec un regard critique, en comprenant la subtilité du vocabulaire et les biais d'interprétation.

Les tableaux 3 et 4 proposent une liste non exhaustive des études expérimentales majeures utilisant les modèles *in vivo* et *in vitro* de colonisation cutanée à *S. aureus* ou d'exposition épicutanée à des FV staphylococciques. Cette liste illustre la multiplicité des mécanismes mis en évidence et la diversité des méthodologies.

Tableau 3. Etudes expérimentales *in vivo* rapportant des mécanismes d'inflammation de type DA induite par l'application épicutanée *Staphylococcus aureus*.

Référence	Souches bactériennes ou toxines utilisées	Modèle animal utilisé	Modèle d'application des bactéries utilisé	Message
(Nakatsuji et al., 2016)	Souche non-DA (ATCC 35556)	BALB/c et <i>Flg⁻</i> BALB/c	Application sur peau rasée, tape-strippée à plusieurs reprises et sensibilisée à l'ovalbumine, sous occlusion Suspension 2.10 ⁸ CFU/ml	Pénétration de <i>S. aureus</i> facilitée par l'altération de barrière cutanée. Permise par la production de protéases. Augmente la PIE. Induit IL-4, 13, 17A, 22 et TSLP et inhibe la cathélicidine.
(Hirasawa et al., 2010)	Protéase V8 synthétique	Skh:HR1 (souris dépourvues de poils)	Application sur peau dépourvue de poils naturellement. 5 µg de protéase, avec ou sans occlusion.	Protéase V8 induit une augmentation de la PIE, des anomalies de structure du <i>stratum corneum</i> . L'occlusion majore l'action de la protéase.
(Byrd et al., 2017)	Souches DA (AD04.E17, AD06.E13, AD03.A2, AD01.F1, AD11.B1, AD11.E17, AD07.B2, HC.B1) et non-DA (USA300)	C57BL/6	Étalement avec un écouvillon Suspension à 10 ⁸ CFU/ml.	Souches cliniques isolées de DA sévères induisent inflammations plus importantes que les autres souches. Infiltration de LT CD4 ⁺ produisant de l'IL-17A et de l'IL-13.
(Nakamura et al., 2013)	Souches non-DA (USA300, Newman...) et équivalents KO sur gènes codant pour des toxines.	C57BL/6 et BALB/c	Application une semaine sur peau rasée, tape-strippée 3 fois, sous occlusion. Suspension à 10 ⁹ CFU/ml.	δ-toxine ⁺ capable d'induire la dégranulation des MC cutanés et ainsi d'induire une inflammation de type 2 (production d'IgE et IL-4). Mécanisme indépendant de la liaison IgE-antigène ; impliquant différents récepteurs non spécifiques.
(Liu et al., 2017)	Souches non-DA (USA300, LAC4303...) et équivalents génétiquement modifiés	BALB/c et souris génétiquement modifiées sur fond C57BL/6	Application sur peau rasée et dépilée, sous occlusion. Suspension à 10 ⁹ CFU/ml. Ou injection intradermique sur peau rasée. Injection de 3.10 ⁷ CFU.	Inflammation type 17 induite par la PSMα IL-17A/22 produites par les LT CD4 ⁺ et γδ ; associée à infiltration de neutrophiles. Exposition épicutanée : médiée par IL-36α. Exposition intradermique : médiée par MyD88 et IL-1β.

(Patrick et al., 2021)	Souches non-DA (USA300, LAC4303...) et équivalents génétiquement modifiés	BALB/c et souris génétiquement modifiées sur fond C57BL/6	Application sur peau rasée et dépilée, sous occlusion. Suspension à 10 ⁹ CFU/ml. Ou injection intradermique sur peau rasée. Injection de 3.10 ⁷ CFU.	Exposition épicutanée : production par les kératinocytes d'IL-4, 33 et TSLP, promouvant la production d'IgE. Mécanisme dépendant de l'IL-36.
(Faßbender et al., 2017)	Entérotoxine staphylococcique B (SEB)	C57BL/6 et <i>MyD88</i> ^{-/-}	Application sur peau rasée, tape-strippée 3 fois, éventuellement sensibilisée à l'ovalbumine. 5 µg de SEB synthétique. 3 cycles d'applications espacés de 2 semaines.	SEB induit une inflammation cutanée de types 2 et 17 et aggrave l'inflammation de type DA induite par l'ovalbumine. Production de cytokines dépendante de MyD88.
(Saloga et al., 1996)	Toxine SEB	BALB/c, C3H/HeJ (souris déficientes en TLR-4), SCID et nude (déficientes en lymphocytes)	Application épicutanée sur peau nettoyée à l'alcool ou injection intracutanée. Entre 0,05 et 500 ng de SEB recombinante.	SEB induit une inflammation cutanée, une activation des LC et MC cutanés et l'expression de VCAM-1 et ICAM-1. Absence de lymphocytes = absence d'inflammation. Mécanisme indépendant de TLR-4.
(Al Kindi et al., 2021)	Surnageant de culture de souches non-DA	NC/Tnd (altération barrière cutanée et inflammation type DA spontanée), MSM/Ms	Application épicutanée quotidienne sur peau lésée (4% SDS). Surnageant faible dose (10 ⁷ CFU/ml) ou forte dose (10 ⁸ CFU/ml).	<i>S. aureus</i> induit inflammation cutanée, prurit, augmentation de la PIE ; altération d'expression et dégradation de cornéodermosine et de desmocoline-1. Traitement anti-IL-33 annihile l'inflammation.
(Syed et al., 2015)	Souches non-DA (USA300) et équivalents génétiquement modifiés	C57BL/6 et souris génétiquement modifiées sur fond C57BL/6	Application épicutanée sur peau rasée et dépilée, tape-strippée 3 fois, sous occlusion. Suspension à 10 ⁸ CFU/ml.	Application de <i>S. aureus</i> Δ <i>psm</i> induit faible inflammation cutanée et faible infiltration neutrophiles (alors que autres cellules sont autant présentes qu'avec <i>S. aureus</i> WT). IL-18 n'affecte pas l'infiltration de neutrophiles mais son absence majeure l'infiltration de LT et macrophages.

(Nakagawa et al., 2017)	Souches non-DA (USA300) et équivalents génétiquement modifiés	C57BL/6 et souris génétiquement modifiées sur fond C57BL/6	Application sur peau rasée, sous occlusion. Suspension 10 ⁹ CFU/ml. Ou injection intradermique de 10 ⁶ CFU.	<i>S. aureus</i> induit inflammation cutanée clinique et biologique (infiltration neutrophiles, production IL-1 α et IL-17A et F) impliquant MyD88, IL-1R, IL-36R et IL-17A et F, et des LT γ δ producteurs d'IL-17A. PSM α principalement en cause.
(Kim et al., 2014a)	Souche DA et entérotoxine A (SEA)	BALB/c	Application sur peau tape-strippée et sensibilisée DNCB [‡] + acariens. Deux fois par semaine pendant 21 jours. Suspension 10 ¹⁰ ou 10 ¹¹ CFU/ml Ou 5 μ g de SEA.	<i>S. aureus</i> majore l'inflammation de type DA (uniquement à forte dose), notamment l'infiltration cellulaire, l'accumulation de MC, production des cytokines IL-4, 13, 17A, 18 et IFN- γ . SEA induit une inflammation de type DA, induit la libération d'histamine et stimule la production d'IL-4, 13, 31, 17A, 18, TNF- α , IFN- γ
(Nakamura et al., 2021)	Souches non-DA (USA300) et équivalents génétiquement modifiés	BALB/c	Application une semaine sur peau rasée, tape-strippée 3 fois, sous occlusion.	Protéases de <i>S. aureus</i> augmentent la PIE et aggrave l'inflammation induite par <i>S. aureus</i> . Inflammation induite par <i>S. aureus</i> dépendante de l'Agr-QS. Lipases de <i>S. aureus</i> favorisent la pénétration de la bactérie dans les follicules pileux et participent à l'inflammation induite par <i>S. aureus</i> .
(Williams et al., 2019)	Souches non-DA (USA300) et équivalents génétiquement modifiés, et souche DA (AD38)	BALB/c	Application 48-72 heures sur peau rasée et dépilée, sous occlusion.	PSM α et protéases de <i>S. aureus</i> induisent inflammation cutanée et altération de la barrière cutanée. Co-application de <i>S. hominis</i> ou AIP isolé de <i>S. hominis</i> restaure la barrière et réduit l'inflammation.

Abréviations : voir sous le tableau 4. [†] δ -toxine = PSM γ . [‡] DNCB = haptène utilisé pour induire une sensibilisation cutanée de type eczéma allergique de contact ou DA.

Tableau 4. Etudes expérimentales *in vitro* rapportant des mécanismes d'inflammation de type DA induite par l'application épicutanée *Staphylococcus aureus*.

Référence	Modèle <i>in vitro</i> utilisé	Message
(Al Kindi et al., 2021)	Souches de <i>S. aureus</i> non-DA et toxine Sbi sur KC primaires DA ou contrôles et explants cutanés humains	<i>S. aureus</i> induit IL-33 et TSLP par KC, y compris souches délétées en Hla ou en FnBP ; <i>via</i> toxines sécrétées (surnageant) ; indépendamment de TLR-2 ; en quantité similaire par KC DA ou contrôles. Toxines sécrétées induisent diminution de l'expression de la cornéodesmosine. Application de Sbi induit IL-33 et TSLP.
(Claßen et al., 2011)	Protéine A sur KC humains	Protéine A se lie au récepteur I du TNF α (TNF RI), induisant l'activation des voies NF- κ B et AP-1 et la production d'IL-8 et de Cox-2.
(Nakatsuji et al., 2016)	Souche de <i>S. aureus</i> non-DA sur équivalent organotypique de peau humaine	<i>S. aureus</i> pénètre profondément dans la peau, jusque dans le derme. La bactérie doit être vivante.
(Lee et al., 2013)	Toxine SEA sur KC humains	SEA induit l'expression de ligands de <i>S. aureus</i> (E-selectine et ICAM-1), et l'expression de MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10 et IL-18 par les kératinocytes.
(Kasraie et al., 2010)	Toxines SEB et Hla sur monocytes et macrophages issus de PBMCs humains	SEB et Hla induisent surexpression d'IL-31RA sur monocytes et macrophages, et plus grande sensibilité à l'IL-31 (production IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-18). Pas de différence entre patients atteints de DA et patients contrôles.
(Breuer et al., 2005)	Toxines SEB et Hla sur PBMCs, ou monocytes et LT CD4 ⁺ issus de PBMCs	Hla induit la nécrose et l'apoptose des PBMC de manière dose-dépendante. Aux doses non létales pour les cellules, Hla induit prolifération des PBMC, notamment LT CD4 ⁺ , et expression principalement d'IFN γ , IL-2 et CXCL10. Production d'IFN- γ induite par Hla par LTh1 > induite par SEB.
(Brauweiler et al., 2014)	Hla sur KC primaires DA ou contrôles	Hla induit mort cellulaire plus importante sur KC DA, notamment KC non différenciés ; phénomène majoré en présence d'IL-4 et IL-13 qui inhibent la différenciation des KC selon un mécanisme dépendant de STAT6 et inhibé en présence d'IFN- γ . Céramides et acide sphingomyélinase* inhibent la fixation de Hla sur KC, IL-4 et 13 inhibent l'acide sphingomyélinase des KC <i>via</i> STAT6.
(Brauweiler et al., 2013)	Hla sur KC primaires ou explants cutanés de souris <i>Flg</i> ^{-/-} ou BALB/c	Différenciation des KC protège de la toxicité d'Hla. KC déficients en FLG plus sensibles à Hla, en lien avec production moindre d'acide sphingomyélinase. Acide sphingomyélinase empêche la fixation de Hla sur KC.
(Syed et al., 2015)	Surnageants de souches de <i>S. aureus</i> non-DA, WT et délétées pour PSM, ou PSM sur KC primaires humains	<i>S. aureus</i> (mais également bactéries commensales) induit sécrétion d'IL-1 β , IL-18 et LDH par les KC ; due à PSM α et δ -toxine principalement. Sécrétion d'IL-18 indépendante de l'inflammasome.

(Hanzelmann et al., 2016)	<i>S. aureus</i> non-DA, surnageants ou PSM sur lignées de KC transfectées avec gènes de TLR-2, TLR-1/2 et TLR-2/6 humains ou PBMC humains	Les PSM, notamment PSM α , stimule TLR-2 indirectement, en libérant des lipoprotéines bactériennes et lysant les cellules humaines.
(Williams et al., 2017b)	<i>S. aureus</i> non-DA sur KC primaires humains	<i>S. aureus</i> stimule l'activité de certaines protéases produites par les KC. <i>S. aureus</i> dégrade la desmogléine-1 et la FLG indirectement, en stimulant l'expression des protéases des KC

Abréviations communes tableaux 3 et 4.

DA : dermatite atopique ; DNCB : 2,4-dinitrochlorobenzène ; FnBP : *fibronectin-binding protein* ; Hla : hémolysine- α ; KC : kératinocyte ; LT : lymphocyte T ; MC : mastocyte ; PBMC : cellules mononuclées du sang périphérique ; PSM : *phenol-soluble moduline* ; SEA et SEB : *staphylococcal enterotoxin A et B* ; Sbi : *staphylococcal second immunoglobulin-binding protein*

*Acide sphingomyélinase : clive la sphingomyéline en céramide.

2.3.3 L'hypothèse microbio-allergique : *S. aureus* agit comme un allergène cutané.

Les tableaux 3 et 4 offrent une vue d'ensemble des mécanismes par lesquels *S. aureus* pourrait aggraver la DA. Il s'agit, le plus souvent, de mécanismes impliquant l'immunité innée, notamment la production de cytokines par les kératinocytes. En faisant le parallèle avec les eczémas de contact, au sein desquels on distingue les eczémas irritatifs de contact, où l'immunité non spécifique est responsable de la maladie, et les eczémas allergiques de contact, où l'immunité spécifique, principalement les LTrm, sont en cause, on peut donc considérer *S. aureus* a un effet irritatif sur la peau en induisant une inflammation innée. Cependant, à la réponse innée à *S. aureus* s'ajoute une réponse adaptative, volontiers de type 17 et médiée par les LT CD4⁺ et/ou les LT $\gamma\delta$, dont le rôle dans les exacerbations de DA n'est pas évident. En faisant un parallèle avec la physiopathologie de la DA, et le rôle connu des LT dans la réponse immunitaire à *S. aureus*, il est couramment accepté, par excès, que la présence des LT indique qu'ils ont un rôle dans l'aggravation de l'eczéma de la DA.

Une hypothèse complémentaire est donc l'hypothèse microbio-allergique : *S. aureus* agirait également comme un allergène cutané, responsable de réactions d'hypersensibilité spécifique, aboutissant à l'activation d'effecteurs de l'immunité adaptative (Ig ou LT). Cette hypothèse est née du constat que les patients atteints de DA et colonisés à *S. aureus* peuvent avoir une sensibilisation IgE à des FV staphylococciques (Nordengrün et al., 2018) ; cette sensibilisation IgE est corrélée à la sévérité de la maladie. Parmi les FV capables d'induire une réponse IgE, les superantigènes²⁹ SEA, SEB et TSST-1 sont les plus fréquemment décrits (Bunikowski et al., 1999; Leung et al., 1993; Orfali et al., 2015; Wit et al., 2018) ; ils sont aussi capables d'induire la dégranulation des basophiles circulants, uniquement chez les patients atteints de DA ayant une sensibilisation IgE vis-à-vis de ces toxines, suggérant une authentique réaction spécifique IgE-médiée (Leung et al., 1993; Wehner and Neuber, 2001). Les superantigènes peuvent également induire une réponse T sans nécessité d'une présentation antigénique conventionnelle ; ils activent ainsi un pool plus important de LT, mais cette hyperactivation mène une anergie lymphocytaire permettant à *S. aureus* de contourner la réponse immunitaire (Fraser and Proft, 2008; Skov et al., 2000).

D'autres FV n'ayant pas de propriété superantigène peuvent induire une immunisation IgE (Reginald et al., 2011b) et parmi eux, la FnBP (Reginald et al., 2011a) induit également une réponse Th2/Th17 dans le sang des patients atteints de DA, suite à une présentation

²⁹ Les superantigènes sont des antigènes qui forcent l'interaction entre une cellule présentatrice de l'antigène et un LT en se liant d'une part au CMH-II et d'autre part à la chaîne β du domaine variable du TCR. Cette activation non conventionnelle induit une stimulation polyclonale des LT et un relargage massif de cytokines pro-inflammatoires.

antigénique classique (Farag et al., 2022). Cela renforce l'hypothèse d'un possible mécanisme allergique. Toutefois, les arguments actuels restent indirects.

En effet, les IgE n'ont pas montré de rôle majeur dans la physiopathologie de la DA, mais suggèrent des réponses Th2 spécifiques de *S. aureus* sous-jacentes pouvant intervenir dans un mécanisme allergique ; d'autre part, les hypersensibilités cutanées médiées par les LT sont le fait de lymphocytes cutanés et non circulants, notamment des LTrm, comme démontré dans les modèles d'eczéma allergique de contact (Gamradt et al., 2019; Vocanson et al., 2009). La figure 21 illustre l'hypothèse allergique, en se basant sur les mécanismes d'hypersensibilité cutanée de contact.

L'hypothèse allergique est intéressante, mais les arguments en faveur d'un rôle de *S. aureus* dans la DA sont indirects. La confirmer apporterait des informations sur la physiopathologie de la DA ainsi qu'une nouvelle vision du rôle de la réponse immunitaire à *S. aureus*.

3. Revue *The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis*

Dans la revue *The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis*, acceptée pour publication dans le journal *European Journal of Dermatology*, nous tentons de donner une vue globale de l'interaction entre la dysbiose cutanée et la DA. Nous abordons également la question du ciblage de la dysbiose cutanée pour le traitement de la DA.

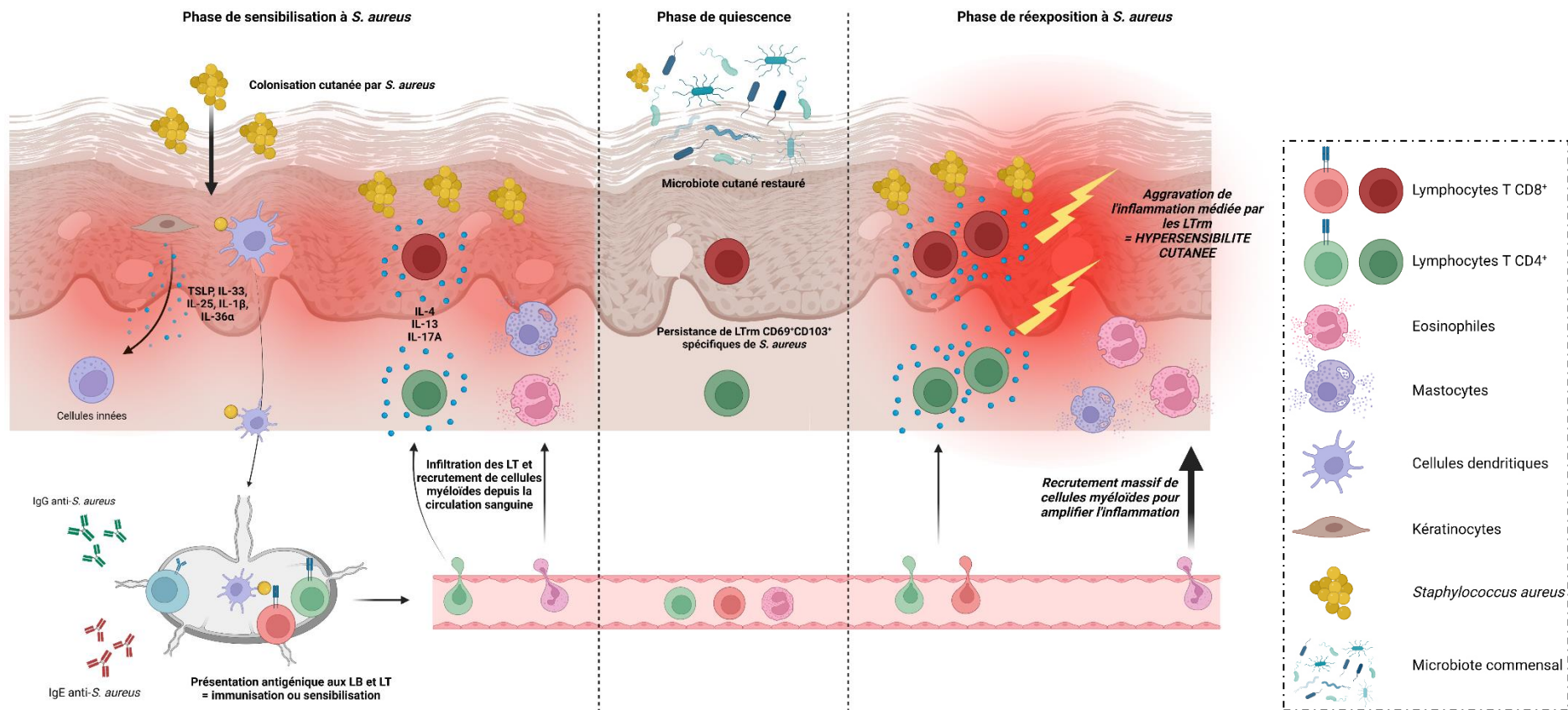


Figure 22. Schématisation de l'hypothèse allergique dans l'exacerbation de DA induite par *S. aureus*. La peau des patients atteints de DA est exposée à *S. aureus* et ses facteurs de virulence. A leur contact, les kératinocytes sont activés et entraînent l'immunité innée dans un processus pro-inflammatoire. En parallèle, les cellules dendritiques présentent les antigènes staphylococciques aux lymphocytes B naïfs, qui vont produire des IgG et des IgE spécifiques d'antigènes staphylococciques, et aux lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ qui vont infiltrer la peau, produire des cytokines de types 2 et 17 et amplifier l'inflammation. Après résolution de l'exacerbation, certains lymphocytes T persistent sous la forme de lymphocytes T résidents mémoires (LTrm). Lors d'une réexposition à *S. aureus*, ceux-ci se réactivent de manière plus rapide et intensive, amplifiant rapidement l'inflammation.

Camille BRAUN^{1,2}
 Vijeykumar PATRA¹
 Gérard LINA^{1,3}
 Jean-François NICOLAS^{1,4}
 Marc VOCANSON¹
 Audrey NOSBAUM^{1,4}

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

² Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme Mère Enfant, Service de Pédiatrie, pneumologie, allergologie, mucoviscidose, Bron, France

³ Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, Centre de Biologie Nord, Institut des Agents Infectieux, Laboratoire de Bactériologie, Lyon, France

⁴ Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'Allergologie et Immunologie clinique, Pierre-Bénite, France

Reprints: Camille Braun
 <camille.braun01@chu-lyon.fr>
 Article accepted on 19/03/2022

The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis

The cutaneous microbiota contributes to skin barrier function, ensuring effective protection against pathogens and contributing to the maintenance of epidermal integrity. Dysbiosis is frequently present in atopic dermatitis (AD), a chronic inflammatory disease associated with skin barrier defects. Dysbiosis is associated with reduced bacterial diversity and marked *Staphylococcus aureus* colonization, which is favoured in the case of certain local AD-specific properties such as reduced skin acidity, eased bacterial adhesion and decreased antimicrobial peptide production. Furthermore, *S. aureus*-associated skin dysbiosis, via the production of staphylococcal virulence factors, may also participate in the immunopathology of AD by altering the epidermal barrier and inducing an inflammatory response. However, there are currently no arguments for recommending screening for, and treatment of *S. aureus*-associated dysbiosis outside the setting of cutaneous superinfection. Nonetheless, modulation of the skin microbiota may hold promise for AD management. Here, we describe the relationships that exist between the skin microbiota and AD.

Key words: cutaneous microbiota, skin barrier, dysbiosis, atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*

The microbiome living in the skin is composed of bacteria, viruses, fungi, archaea and skin mites. During homeostasis, human skin contains anywhere between 10^8 to 10^{10} microbes at densities ranging from $10^2/\text{cm}^2$ (fingertips, back) to $10^9/\text{cm}^2$ (forehead, axillae) [1]. Beyond differences in density, the diversity and composition of the microbiota also vary across various skin sites, due to its different physical, chemical and biological characteristics. For example, sebum-rich zones (*e.g.* glabella) are colonized mainly by *Propionibacteria* and *Staphylococci*, humid zones (*e.g.* antecubital fossae) by *Corynebacteria*, and dry zones (*e.g.* the volar forearm) by a more diverse population including predominately *Proteobacteria* and *Flavobacteriales* [1]. The skin microbiota also varies from person to person depending on gender, genetics, the use of cosmetics, personal hygiene practices, physical activity and geographic location.

Bacteria are both the most abundant and the most studied members of the skin microbiota population. Recent advances in sequencing technology have considerably increased current knowledge of microbes. In particular, targeted sequencing of the highly conserved 16S rRNA gene (encoding 16S ribosomal RNA) enables taxonomic differentiation of bacterial populations, and high throughput or shotgun metagenomic sequencing is used to analyse bacterial genomes, leading to an accumulation of information on the functional capacities of bacteria [2]. In regard to this, sample collection based on this technology can be performed non-invasively (tape test, swabbing, *etc.*), which aids skin microbiota assessment during the course of the disease. In the present update, we describe the microbiota's primordial role in skin immunity, illustrate the links between skin microbiota and atopic dermatitis (AD), and finally discuss

perspectives for therapies targeting the skin microbiota of patients with AD.

The dynamics between skin microbiota and immunity

Historically considered as an unwanted invader, the microbiota of the skin is now seen as a functional partner. For example, commensal bacteria participate in the barrier function of the skin, protecting the host from its pathogenic counterparts [3]. The maintenance of skin acidity, the secretion of antimicrobial substances, and interactions with the skin immune system have been identified as protective mechanisms by which commensal bacteria are able to interact synergistically with the skin.

Maintenance of skin acidity

The acidic nature of the skin ($\text{pH} \approx 5$) is necessary for the selective permeability of the stratum corneum and the cohesion of its corneocytes [4]. It also favours the colonization of commensal bacteria and limits growth of potentially pathogenic bacteria such as *Staphylococcus aureus* [5]. Therefore, acidity is an essential factor for cutaneous homeostasis, and numerous mechanisms have been described for its functions [6]. Several commensal facultative anaerobes, such as *Cutibacterium acnes*, ferment glycerol in sebum to liberate short-chain fatty acids [7]. The production of free fatty acids by phospholipase hydrolysis in the stratum corneum is a major contributor to the skin's acidity [6].

Secretion of antimicrobials

The commensal and frequently detected coagulase-negative staphylococci (CoNS), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* and *Staphylococcus hominis*, secrete antimicrobial peptides themselves, including phenol-soluble modulins (PSMs) that selectively inhibit the growth of certain skin pathogens such as *S. aureus* and Group A *Streptococcus* [8-10]. Additionally, *S. epidermidis* can thwart *S. aureus* biofilms. Biofilms are polymeric matrices englobing a mass of bacteria. They ensure the survival of the bacteria in a hostile environment and provide protection from the immune system [11]. Biofilms thus confer increased pathogenicity for bacteria. This is the case for *S. aureus*, a species found in AD lesions [12]. In healthy subjects, *S. epidermidis* secretes a serine protease that inhibits the production of biofilm by *S. aureus* and lyses existing biofilms [13].

Interactions with the skin immune system

The commensal bacteria of the skin play a role in the regulation of both innate and adaptive skin immunity. Some *S. epidermidis* strains influence innate immunity via toll-like receptors (TLRs) and can thus stimulate keratinocytes to produce antimicrobial peptides. For example, they can increase human β -defensin expression through a mechanism involving TLR-2 [14]. Also, lipoteichoic acid of certain strains inhibits the production of proinflammatory cytokines by keratinocytes through a mechanism involving TLR-3 [15]. *S. epidermidis* also interacts with adaptive immunity. A study performed in a neonatal murine model showed that *S. epidermidis* favours an influx of regulatory T cells [16], which are indispensable for tolerance to other bacterial strains that may colonize the skin. In adult mice, this favours the migration of $\alpha\beta^+$ T cells (which produce interferon- γ (IFN γ) and interleukin-17A (IL-17A) indirectly), and $\gamma\delta$ T cells (which also produce IL-17A), both involved in parasite resistance [17].

Finally, *S. epidermidis* participates in skin healing by recruiting commensal-specific CD8 $^+$ T cells, producing IL-17A or IFN γ , and promoting keratinocyte proliferation and cutaneous reepithelialization [18].

The skin microbiota thus interacts with the immune system and plays a role in skin homeostasis. Dysbiosis of the skin microbiota is associated with certain pathologies, including AD.

Atopic dermatitis and *S. aureus* dysbiosis of the skin

Atopic dermatitis: general information

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory skin disease, characterized clinically by recurrent eczema. It is associated with skin barrier defects (which permit the penetration of environmental molecules, e.g., dust mite proteins, pollen, xenobiotics, pollutants) and type 2 inflammation (Th2 lymphocytes, Group 2 innate lymphoid cells (ILC2), production of IL-4, 5 and 13) [19].

In patients with AD, skin dysbiosis frequently occurs and worsens during flare-ups. It involves a decrease in bacterial

diversity which is favourable to staphylococcal colonization (particularly *S. aureus*) and detrimental to streptococci, *Corynebacterium* and *Propionibacterium* [20]. Effective treatment comprising emollients and topical corticosteroids does restore bacterial diversity [21]. Interestingly, systemic treatment with biologics such as dupilumab is also known to reduce disease severity and improve microbial diversity in the skin [22].

During AD, the cutaneous density of commensal bacteria -and thus their anti-*S. aureus* function- is reduced [10]. In the literature, *S. aureus* colonization is present in 70-100% of acute [23-27] and about 40% of chronic AD lesions [25]. There is also an epidemiological association between AD and *S. aureus*-favourable dysbiosis: first, patients who show *S. aureus* colonization have higher severity scores and more inflammation markers than those who do not [27], and second, in colonized patients, the cutaneous burden of *S. aureus* correlates with AD severity [24, 28]. Interestingly, severe eczema lesions have been shown to be associated with monoclonal *S. aureus* colonization [20]. Considering these observations, *S. aureus* appears to be the principal pathogen involved in AD-associated skin dysbiosis.

Factors favouring *S. aureus* colonization in AD

There are several aspects underlying the high susceptibility of AD patients to *S. aureus* colonization.

The pH of AD-prone skin is higher (less acid) than that of healthy skin and thus less hostile to *S. aureus* proliferation [28]. This aspect is likely due to the reduced amount of free fatty acids produced by AD skin. Furthermore, the degradation products of filaggrin (urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid) participate in the normalization of skin pH. In AD, loss-of-function mutations in the filaggrin gene or the inhibition of its expression (by IL-4 and IL-13) is associated with reduced amounts of those degradation products available to the skin [29, 30].

S. aureus also adheres more effectively to the skin of AD patients (including unaffected skin) than that of healthy people. The *stratum corneum* of people with AD is rich in ligands recognized by *S. aureus*, particularly fibronectin, which is recognized by fibronectin-binding proteins (FnBP) A and B, present on the bacterial surface [31-33]. Additionally, corneocytes of AD patients may present an increase in villi, which further favours *S. aureus* adhesion [34].

Finally, AD-prone skin has fewer antimicrobial peptides than normal skin, which allows for the growth of pathogenic bacteria such as *S. aureus* Type 2 (IL-4 and IL-13), and other (IL-17 and IL-22) cytokines inhibit the production of antimicrobials by keratinocytes, which furthermore raises skin pH, both aspects being advantageous for colonization by *S. aureus* [35]. The latter also leads to the production of proteases that inhibit the production of antimicrobial peptides by keratinocytes [36]. Moreover, in such type of skin, extracellular DNA appears to form complexes with skin antimicrobial peptides, limiting their ability to fight against *S. aureus* [37]. Nonetheless, it remains unclear whether *S. aureus* should be considered as a commensal in AD skin, simply taking advantage of an environment that is favourable for colonization, or whether it actively participates in the immunopathology of the disease.

Role of *S. aureus* in the immunopathology of AD

The idea wherein *S. aureus* is a causal factor for AD flare-ups arising from clinical correlations lacks formal demonstration. Two aspects do, however, lend it credence: first, *S. aureus* can alter the skin barrier, and second, it can induce a skin immune response that may participate in the inflammatory characteristic of AD. These aspects may be associated with a quorum-sensing-dependent production of virulence factors by *S. aureus*. Quorum sensing is a bacterial autoinduction system for the self-regulation of proliferation, toxin production and other processes. Quorum sensing is widespread in bacteria, but differs in specificity according to the species and even the strain.

Skin barrier alteration by *S. aureus*.

S. aureus contributes to the alteration of barrier function of skin it has colonized. Indeed, AD patients with *S. aureus* colonization show more severe barrier defects compared to those without [27]. The mechanisms underlying *S. aureus*-driven barrier defects have been studied mostly in mice and generally involve direct action against the skin. Proteases secreted by *S. aureus* act directly on the epidermal tissue [38]. Deletion of the genes encoding these proteases reduces *S. aureus*'s ability to penetrate the skin, as does inhibition of its quorum sensing (*e.g.*, by other bacteria) [38, 39]. *S. aureus*'s PSMs also cause direct damage to keratinocytes [38, 40], and its production of lipoteichoic acid leads to alterations in keratinocyte differentiation, with reductions in such markers as keratins 1 and 10 and desmocollin 1 [35]. Furthermore, type-2 cytokines, which favour *S. aureus* colonization, also inhibit the synthesis of filaggrin, loricrin and keratins 1 and 10, and thus participate in a pathological vicious circle that leads to barrier defects in AD patients [35]. Of note also, AD patients with *S. aureus* colonization are more likely to be sensitized to environmental proteins (based on multiallergen IgE assay results), which indirectly suggests greater skin permeability compared to AD patients without *S. aureus* colonization [41].

The role of immunity against *S. aureus* in AD inflammation

In addition to its role in barrier defects, *S. aureus* colonization also provokes an immune response, both in murine AD models and in AD patients. The application of *S. aureus* isolated from AD skin to mice with functional skin barriers is associated with the production of IL-13 and IL-17 [20], and its application to mice with disrupted skin barriers is associated with the production of IL-4, IL-13, IL-22, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in the skin and an increase in total IgE in blood [39, 42]. The mechanisms in this setting are beginning to be elucidated and may involve staphylococcal virulence factors known to play a role in *S. aureus* pathogenicity. These virulence factors may be expressed on the surface of the bacteria (*e.g.*, FnBP), where they contribute to bacterial adhesion, or secreted in the surrounding tissue to induce lesions and ease bacterial proliferation (*e.g.*, proteases). Some virulence factors produced by *S. aureus* interact with the immune system.

In experimental models, δ -toxin has been shown to induce the degranulation of skin mast cells and the development of atopic inflammation [42]. In mouse models, the topical application of *S. aureus* staphylococcal enterotoxins A (SEA) and B (SEB), which are known superantigens, has been shown to provoke cutaneous infiltration of mast cells and eosinophils and cutaneous production of IL-4, IL-5, IFN γ and IL-17 by T lymphocytes and ILCs [41]. In humans, *S. aureus* superantigens also cause type-2 immune responses. The application of SEB to atopic skin induces the infiltration of T lymphocytes expressing β -12 and β -17 chains which specifically interact with it [43]. In a meta-analysis, 33% of 2,369 AD patients showed anti-SEA IgE and 35% of them anti-SEB IgE. The prevalence of these specific antibodies was significantly higher in AD patients compared to healthy controls [44]. The presence of anti-SEA IgE, anti-SEB IgE and anti-FnBP IgE all correlated with AD severity [45-47]. More generally, AD patients with greater *S. aureus* abundance have higher concentrations of serum type 2 inflammation markers (CCL17, periostin and CCL26) compared to AD patients with lower abundance of *S. aureus* [41].

An immune response to *S. aureus* colonization is logically expected. What is less expected, however, is that the immune response can polarize towards type 2 inflammation instead of type 17 inflammation, for example. It remains unknown whether this immune response contributes to skin inflammation (initiation of AD flare-up, symptom aggravation, *etc.*) in AD patients.

Bacterial management in atopic dermatitis

Treatment of bacterial superinfection in AD lesions

Superinfection due to *S. aureus* is the only situation necessitating anti-bacterials in AD. It may be diagnosed clinically based on association with lesion exacerbation and discharge or meliceric crusting. Topical antiseptics and antibiotics are sufficient for localized infections. Systemic antibiotics are indicated only for severe or widespread infections after bacteriological culture [48]. Such therapy, targeting both pathogenic and commensal bacteria and inducing a kind of dysbiosis, is not a treatment for AD itself.

Ineffectiveness of antimicrobials in AD management

Although the role of *S. aureus* in the pathophysiology of atopic eczema remains unclear, antiseptic agents continue to figure in AD treatment guidelines [49]. This state of affairs should, however, be reconsidered in the light of recent studies. For example, the authors of a five-study meta-analysis performed in 2017 assessed 0.005% bleach baths compared to normal water baths for the treatment of AD, and found no differences in effectiveness between them in terms of severity scores at four weeks of treatment. They concluded that any beneficial effect was

more likely attributable quite simply to the water [50]. Indeed, baths with bleach diluted at that level appear to have no effect on *S. aureus* [51]. Furthermore, a systematic review found that antibiotic strategies (oral or topical) provided no benefit in clinically uninfected eczema, despite the observation that they did reduce *S. aureus* burden in that setting [52]. Considering that *S. aureus* rapidly recolonizes lesions, long-term antibiotics might improve effectiveness, but the deployment of such a strategy would have to be weighed against the risk of antimicrobial resistance.

Thus, AD therapy, emollients and topical corticosteroids, as of the time of writing this review, remain the most effective treatments for dysbiosis. Topical corticosteroids can reduce bacterial density -especially of *S. aureus*- on the skin [53, 54] and this does not appear to be increased by bleach baths [53] or phototherapy [54, 55]. The application of emollients has been shown to decrease *S. aureus* penetration in filaggrin-deficient mice [39]. However, whether these treatments modify *S. aureus* colonization in the long term cannot be assessed currently.

Modulating *S. aureus* dysbiosis to treat AD

There are currently a number of studies underway, most in the preclinical modelling stage, to explore therapies specifically targeting *S. aureus* virulence factors, as these may play a role in the immunopathology of AD (see above). These studies are investigating a number of approaches, including vaccines, antibodies against staphylococcal toxins (e.g., alpha toxin) [56] or the ability of certain commensal bacteria (e.g., CoNS) to inhibit *S. aureus* quorum sensing [38, 57].

The application of non-pathogenic living bacteria (probiotics) or their derivatives on AD skin is also garnering an increasing amount of attention. For example, topical application of a *Vitreoscilla filiformis* lysate has shown efficacy as AD treatment, including a reduction in *S. aureus* colonization and improvement of barrier function [58]. Staphfect SA.100, a bacteriophage endolysin, is also currently being evaluated as a topical treatment for AD [59]. Furthermore, a recent Phase I/II study evaluated the efficacy and tolerability of a commensal biotherapeutic approach involving the transplantation of *Roseomonas mucosa* harvested from healthy volunteers to adults and children with AD. The authors of this study reported improved severity scores, reduced use of topical corticosteroids, and reduced *S. aureus* burden [60]. Another team showed that a similar transplantation tactic using CoNS was efficacious on AD lesions [10]. A different approach consisting of bacteriotherapy with autologous CoNS and a randomized double-blind clinical trial showed interesting results [57].

These therapeutic approaches hold great promise for AD management when combined with currently irreplaceable traditional treatments, i.e., emollients and topical corticosteroids. Conversely, another study showed that the application of a CoNS (i.e. *S. hominis* A9) did not modify the severity of eczema lesions. However, efficacy was apparent in certain subgroups, suggesting that bacteriotherapy could be of interest in a targeted way, towards personalized medicine [61].

Conclusion

The dysbiosis of AD worsens during flare-ups, associated with a reduction in diversity of commensal bacteria and a marked increase in *S. aureus* colonization. However, the specific role of *S. aureus* in the immunopathology of AD, involving innate and adaptive inflammatory responses and numerous bacterial mechanisms including virulence factors, remains largely less understood. Novel therapeutic perspectives to improve disease severity and long-lasting efficacy of treatment may, in part, be related to targeting microbial dysbiosis in AD.

References

1. Egert M, Simmering R. The microbiota of the human skin. In: Schwartz A, editor. *Microbiota of the human body: implications in health and disease*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016.
2. Ranjan R, Rani A, Metwally A, McGee HS, Perkins DL. Analysis of the microbiome: advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 469: 967-77.
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 143-55.
4. Hachem J-P, Debra Crumrine J-P, Joachim Fluhr J-P, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 345-53.
5. Lambers H, Piessens S, Bloem A, Pronk H, Finkel P. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci* 2006; 28: 359-70.
6. Proksch E. pH in nature, humans and skin. *J Dermatol* 2018; 45: 1044-52.
7. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9: 24-253.
8. Cogen AL, Yamasaki K, Sanchez KM, et al. Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 192-200.
9. Zipperer A, Konnerth MC, Claudia laux MC, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature* 2016; 535: 511-6.
10. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaah4680.
11. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms. *Virulence* 2011; 2: 445-59.
12. Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal biofilms in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 81.
13. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature* 2010; 465: 346-9.
14. Lai Y, Cogen AL, Radek KA, et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2211-21.
15. Lai Y, Nardo AD, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nat Med* 2009; 15: 1377-82.

16. Scharschmidt TC, Vasquez KS, Truong H-A, *et al.* A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity* 2015; 43: 1011-21.
17. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, *et al.* Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science* 2012; 337: 1115-9.
18. Linehan JL, Oliver JH, Han S-J, *et al.* Non-classical immunity controls microbiota on skin immunity and tissue repair. *Cell* 2018; 172: 784-796.e18.
19. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2018; 4: 1.
20. Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, *et al.* Staphylococcus aureus and S. epidermidis strain diversity underlying human atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaal4651.
21. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2021; 22: 850-9.
22. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, *et al.* IL-4R(blockade by dupilumab decreases staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020; 140: 191-202.e7.
23. Higaki S, Morohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *Int J Dermatol* 1999; 38: 265-9.
24. Guzik TJ, Bzowska M, Kasprowicz A, *et al.* Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 448-55.
25. Park H-Y, Kim CR, Huh IS, *et al.* Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2013; 25: 410-6.
26. Totté JEE, der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016; 175: 687-95.
27. Simpson EL, Villarreal M, Jepsen B, *et al.* Patients with atopic dermatitis colonized with staphylococcus aureus have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 2224-33.
28. Tauber M, Balica S, Hsu C-Y, *et al.* Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1272-1274.e3.
29. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, *et al.* Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* 2011; 66: 934-40.
30. Howell MD, Eui Kim B, Gao P, *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: R7-12.
31. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269-74.
32. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of Staphylococcus aureus. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 49-62.
33. Clarke SR, Mohamed R, Bian L, *et al.* The Staphylococcus aureus surface protein IsdA mediates resistance to innate defenses of human skin. *Cell Host Microbe* 2007; 1: 199-212.
34. Riethmuller C, McAleer MA, Koppes SA, *et al.* Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1573-1580.e2.
35. Kim BE, Leung DY. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 207-15.
36. Sonesson A, Przybyszewska K, Eriksson S, *et al.* Identification of bacterial biofilm and the Staphylococcus aureus derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep* 2017; 7: 8689.
37. Kopfnagel V, Dreyer S, Zeitvogel J, *et al.* Free human DNA attenuates the activity of antimicrobial peptides in atopic dermatitis. *Allergy* 2021; 76: 3145-54.
38. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, *et al.* Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2019; 11: eaat8329.
39. Nakatsuji T, Dreyer S, Zeitvogel J, *et al.* Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 2192-200.
40. Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, *et al.* Staphylococcus aureus virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate il-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe* 2017; 22: 667-677.e5.
41. Hong S-W, Kim M-R, Lee E-Y, *et al.* Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 2011; 66: 351-9.
42. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, *et al.* Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013; 503: 397-401.
43. Skov I, Olsen JV, Giorno R, *et al.* Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-6.
44. de Wit J, Totté JEE, van Buchem FJM, Pasmans SGMA. The prevalence of antibody responses against Staphylococcus aureus antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018; 178: 1263-71.
45. Leung DY, Harbeck R, Bina P, *et al.* Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-80.
46. Orfali RL, Sato MN, Santos VG, *et al.* Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2015; 54: 898-904.
47. Reginald K, Westritschnig K, Linhart B, *et al.* Staphylococcus aureus fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 82-91.e8.
48. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: e10-52.
49. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, *et al.* European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *JEur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1644-59.
50. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JL. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 435-40.
51. Sawada Y, Tong Y, Barangi M. Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial *in vitro*. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1946-8.
52. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010; 163: 12-26.
53. Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlov SJ, *et al.* Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 481-493.e8.
54. Kwon S, Young Choi J, Shin J-W, *et al.* Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 284-90.
55. Lossius AH, Olav Sundnes O, Ingham AC, *et al.* Shifts in the skin microbiota after UVB treatment in adult atopic dermatitis. *Dermatol Basel Switz* 2021; 238: 1-12.

56. Hepburn L, Hijnen DJ, Sellman BR, *et al.* The complex biology and contribution of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis, current and future therapies. *Br J Dermatol* 2017; 177: 63-71.
57. Nakatsuji T, Gallo RL, Faiza Shafiq, *et al.* Use of autologous bacteriotherapy to treat *staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: a randomized double-blind clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021; 157(8): 978-82.
58. Gueniche A, Knaut B, Schuck E, *et al.* Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1357-63.
59. Totté J, Jill de Wit J, Luba Pardo J, *et al.* Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial). *Trials* 2017; 18: 404.
60. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, *et al.* First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* 2018; 3: e120608.
61. Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, *et al.* Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med* 2021; 27: 700-9.

Conclusion de la recherche bibliographique et questions soulevées

Le système immunitaire cutané participe à l'homéostasie cutanée grâce, notamment, à son interaction continue avec le microbiote cutané commensal (Nakamizo et al., 2015). Il protège également l'organisme contre les infections à *S. aureus*, grâce notamment aux PNN, aux macrophages et à l'immunité de type 17 (LTh17 et LT $\gamma\delta$) (Liu et al., 2018). Côté bactérie, il existerait un continuum entre le comportement commensal et le comportement pathogène, avec des bactéries ayant spontanément une propension à se comporter d'une manière plutôt qu'une autre (Chen et al., 2018b). C'est le cas de *S. aureus*, qui exprime des FV lui permettant d'adhérer et pénétrer dans l'épiderme. Il sécrète des toxines induisant des lésions du tissu cutané et cible les cellules de l'immunité pour échapper à la réponse immunitaire (Lacey et al., 2016).

A l'inverse, le système immunitaire est en cause dans des maladies inflammatoires comme la DA, une maladie complexe médiée principalement par les LTh2, mais à laquelle participent l'immunité innée et d'autres populations de lymphocytes (Langan et al., 2020). Les facteurs initiant les symptômes, tout comme ceux aggravant la maladie, sont aujourd'hui partiellement décrits. Leur identification est pourtant majeure pour déterminer les endotypes/phénotypes des patients atteints de DA, afin d'établir leur trajectoire dans la maladie atopique et leur offrir des stratégies thérapeutiques personnalisées (Kim and Ahn, 2022).

La colonisation cutanée à *S. aureus* est un phénomène fréquent chez les patients atteints de DA (Clausen et al., 2017; Guzik et al., 2005) et est distincte de l'impétiginisation, la forme la moins sévère de surinfection bactérienne, qui associe un écoulement mélicérique voire purulent. Cette bactérie, souvent associée à des infections cutanées ou profondes, aggrave la DA selon des mécanismes impliquant ses FV (Seiti Yamada Yoshikawa et al., 2019). Jusque-là, la plupart des études visant à mieux comprendre le rôle de *S. aureus* dans le développement des lésions de DA ont porté sur les mécanismes par lesquels la bactérie pouvait aggraver la DA, grâce à des modèles d'application sur une peau déjà abîmée (*tape-stripping*, co-application d'allergènes ou application de *S. aureus* sous occlusion) (Faßbender et al., 2017; Hirasawa et al., 2010; Kim et al., 2014a; Liu et al., 2017; Nakagawa et al., 2017; Nakamura et al., 2013; Patrick et al., 2021; Syed et al., 2015; Williams et al., 2019).

Or des études observationnelles suggèrent que *S. aureus* pourrait coloniser la peau des (futurs) patients atteints de DA, avant même l'apparition des symptômes de la maladie (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020). Par ailleurs, chez des souris C57BL/6, l'application épicutanée sur peau intacte (en l'absence d'altération de l'épiderme par des *tape-stripping*,

co-application d'allergènes ou occlusion) de souches cliniques de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA induit une inflammation cutanée de type DA, avec l'infiltration de LT de types 2 et 17 (Byrd et al., 2017). Cependant, les mécanismes par lesquels *S. aureus* pourrait initier les lésions de DA ne sont pas connus, de même que le rôle des LT dans ce phénomène.

Les questions posées sont donc les suivantes :

- Quels mécanismes sont impliqués dans l'initiation de l'inflammation cutanée de type DA induite par *S. aureus* ?
- *S. aureus* est-il un allergène cutané, capable d'amplifier l'inflammation de DA *via* une activation de LTrm cutanés, ou a-t-il un effet irritatif uniquement, aggravant l'inflammation de DA induit par d'autres facteurs comme les allergènes environnementaux ?

L'objectif de ce travail de thèse était donc de caractériser la réponse immunitaire dans un modèle murin d'exposition épicutanée sur une peau intacte (i.e. non inflammée et à fonction barrière préservée) de souches cliniques de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA de, afin de déterminer (i) le rôle respectif de l'immunité innée et de l'immunité adaptative dans l'inflammation induite par *S. aureus* et (ii) la capacité de *S. aureus* à induire des LTrm responsables de réactions d'hypersensibilité cutanée lors d'une réexposition à la bactérie (article *Intact skin colonization by Staphylococcus aureus clinical strains induces an atopic dermatitis-like innate inflammation with the generation of non-pathogenic resident memory T cells*, Braun et al., manuscrit en préparation). Nous avons également cherché à évaluer si le microenvironnement cutané (inflammation sous-jacente, altération de la fonction barrière de la peau) lors d'une primo-exposition à *S. aureus* pouvait modifier la réponse mémoire à distance de la primo-exposition, afin de mimer des conditions cutanées pathologiques (données complémentaires).

**TRAVAIL DE RECHERCHE :
ARTICLE**

Intact skin colonization by *Staphylococcus aureus* clinical strains induces an atopic dermatitis-like innate inflammation with the generation of non-pathogenic resident memory T cells

Camille Braun^{1,2}, Cédric Badiou¹, Aurélie Guironnet-Paquet¹, Vanina Lenief¹, Amandine Mosnier¹, Charlotte Beauclair¹, Emilie Renucci¹, Pauline Bouschon¹, Roxane Cuzin¹, Yoann Briend¹, Vijaykumar Patra¹, Sabine Patot¹, Willem van Wamel³, Nicole Lemmens³, Masashi Iwata⁴, Saeko Nakajima⁴, Thomas Henry¹, François Vandenesh^{1,5,6}, Jean-François Nicolas^{1,7}, Gérard Lina^{1,5,6}, Audrey Nosbaum^{1,7}, Marc Vocanson¹

Affiliations:

¹Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI); INSERM, U1111; Université Lyon 1; Ecole Normale Supérieure de Lyon; CNRS, UMR 5308, Lyon, France

²Service de Pédiatrie, Pneumologie, Allergologie, Mucoviscidose, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

³Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

⁴Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

⁵Service de Microbiologie Clinique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁶Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁷Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France

Corresponding author:

Marc Vocanson, CIRI-INSERM U1111, 21 avenue Tony Garnier 69007 Lyon, France

Tel: +33 437 28 23 48; e-mail address: marc.vocanson@inserm.fr

Running title: Pathogenic *Staphylococcus aureus* induces an atopic dermatitis-like innate inflammation.

Conflict of Interest: The authors declare no competing financial interests.

Funding:

This study was supported by institutional grants from the Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) and by the ASPIRE 2019 grant from Pfizer.

Word count= 5111 words

Figure count= 6 main figures

Abbreviations

AD: Atopic dermatitis

Agr-QS: Accessory gene regulator (agr) quorum sensing

CFU: Colony forming units

DC: Dendritic cell

Ig: Immunoglobulin

IL: Interleukin

ILC: Innate lymphoid cell

mAb: monoclonal antibody

PSM: Phenol-soluble-modulin

QS: Quorum-sensing

TSLP: Thymic stromal lymphopoietin

Trm cell: resident memory T cells

S. aureus: *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis: *Staphylococcus epidermidis*

WT: Wild-type

Abstract

Background. The contribution of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) to the exacerbation of atopic dermatitis (AD) is widely documented, but its role as the primary trigger of cutaneous symptoms of AD remains poorly explored.

Objective. To reappraise the main bacteria factors and underlying immune mechanisms by which *S. aureus* triggers AD-like inflammation in mice.

Methods. We capitalized on a model of AD-like inflammation induced by repeated epicutaneous applications of different clinical *S. aureus* isolates to the intact skin of C57BL/6 animals.

Results. The development of skin inflammation depended on the nature of the *S. aureus* strain, its viability, the concentration of the applied bacteria suspension, the production of secreted and non-secreted factors, as well as the activation of accessory gene regulatory quorum-sensing system. In addition, the dermatitis displayed the well-documented AD cytokine signature and was significantly inhibited in inflammasome adaptor protein ASC- and monocyte/macrophage-deficient animals, but not in T- and B-cell-deficient mice, suggesting a major role for innate immunity in this reaction. Of note, the bacteria exposure in this setting generated a robust antibody and T-cell memory response against *S. aureus* toxins and adhesion factors, as well as an accumulation of resident memory T (Trm, mostly IL-17⁺GM-CSF⁺ CD4⁺ Trm and $\gamma\delta$ Trm) cells, at the site of previous dermatitis. However, the latter failed to induce an AD flare-up upon new bacteria exposures.

Conclusion. These data thus highlight the induction of unique AD-like innate inflammation, with the generation of non-pathogenic Trm cells in a context of exposure of intact skin to pathogenic *S. aureus* strains.

Key messages:

- ✓ *S. aureus*-induced dermatitis harbors features of atopic dermatitis.
- ✓ Savirin, a well-known inhibitor of *S. aureus* accessory gene regulatory quorum-sensing, inhibits the development of skin inflammation.
- ✓ *S. aureus*-induced dermatitis is mediated by innate immunity.
- ✓ *S. aureus* exposure triggers the accumulation of non-pathogenic specific Trm cells.

Capsule summary:

Our results provide major insights to better understand the phenotype and the specificity of *S. aureus*-induced AD inflammation.

Keywords:

Staphylococcus aureus, Natural exposure, Atopic dermatitis, Innate immunity, T resident memory cells, Skin colonization.

Introduction

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is a multifaceted bacterium. It is a human commensal but also a leading cause of infections, ranging from mild skin and soft tissue infections to severe invasive infections.¹ *S. aureus* commonly infects the skin of healthy individuals following trauma, burns or surgical interventions. In addition, this bacterium has long been associated with the development of certain inflammatory skin diseases, notably atopic dermatitis (AD).² *S. aureus* dominantly colonizes the lesional skin in 60% to 100% of patients with AD,²⁻⁵ in which it is responsible for flare exacerbations, with increased skin erythema, edema, oozing, excoriation or pruritus, and in a few patients for overt infection.⁶ In comparison, 5 to 30% of healthy individuals carry *S. aureus*.⁷

AD, which affects up to 20% of children and up to 7% of adults worldwide,⁸⁻¹¹ poses serious risks of comorbidities and a major burden to patient quality of life.¹² So far, no definitive etiology has been identified, despite the large number of studies to identify host-genetic, environmental, immunological and microbial factors that may cause AD.¹³ AD is frequently characterized by an altered skin barrier function,¹⁴ with a rising skin inflammation provoked by type-2/type-17 cytokines secreted from both innate (particularly innate lymphoid cells (ILC)2 and mast cells) and adaptative immune cells (CD4⁺ and CD8⁺ T cells)¹⁵⁻¹⁷. The latter are activated in response to the increase penetration of environmental antigens (including antigens from skin microbiota) into AD skin, and the release of multiple alarmins by keratinocytes, including thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin (IL)-1, IL-18, IL-33 and IL-25.^{15,18-20}

Whether *S. aureus* only aggravates AD,^{5,21} or is also one of the main triggers that initiates AD symptoms, still remains an open question. A previous prospective birth study suggested that prevalent *S. aureus* skin colonization predates symptom onset in young infants,^{22,23} even if it was not confirmed by others.²⁴ Multiple experiments on murine models also provided strong support to a causal relationship between *S. aureus* and AD onset.^{5,25-32} Hence, it was shown that epicutaneous *S. aureus* disrupts the epidermal barrier and promotes inflammation via the production of many virulence factors, including adhesion proteins, proteases, superantigens, pore-forming toxins and toll-like receptor ligands.³³ Numbers of these factors are under the regulation of the accessory gene regulatory quorum-sensing (Agr-QS) system, and the use of small molecules,³⁴ or bacteria producing autoinducing peptides inhibiting *S. aureus* Agr-QS, protects against epidermal injury induced by *S. aureus*.^{27,35} However, in all these experimental models,²⁵⁻³² except the study from Byrd et al.,⁵ the activity of *S. aureus* strains was studied after their applications on an inflamed and/or defective skin barrier, via the use of occlusive patches, tape-stripping and/or allergen co-administration. This has obviously maximized the quantity of bacteria penetrating the tissue, and modified in consequence the understanding of

underlying immune mechanisms.^{25–31,36} Mechanisms described in these works are therefore more probably closed of the overt *S. aureus*-induced infections reported in some AD patients, than the eczematous reactions described in all of them.

In this study, we then reappraised the immune mechanisms by which pathogenic *S. aureus* strains trigger AD-like inflammation. To this end, we capitalized on a mouse AD model induced by repeated applications of different clinical *S. aureus* isolates on intact skin of C57BL/6 animals.^{5,37,38}

Our results highlight the induction of unique AD-like innate inflammation, with the generation of non-pathogenic resident memory T (Trm) cells.

Methods

A brief description of the Methods is provided below. For additional details, see the Supplementary Methods section.

Bacteria strains

S. aureus strains AD04.E17 and AD03.A2 strains were obtained from H. H. Kong (National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda, USA)⁵ and stored at the Centre National de Référence des Staphylocoques (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France). *S. aureus* AT1446 strain was provided by Pierre Fabre Pharmaceuticals. AD04.E17, AT1446 and AD03.A2 strains were isolated from patients with severe AD (defined by objective SCORAD > 40 at time of collection).

S. aureus USA300 SF8300 strain and *S. epidermidis* strain CCM2124 were provided by the Centre National de Référence des Staphylocoques (Hospices Civils de Lyon, Lyon, France).

Model of S. aureus-induced skin inflammation

Bacteria were applied by painting both sides of the ears with a swab. The swab was soaked in the bacteria suspension and rubbed against both sides of mouse ears until they were visibly moistened. Topical bacteria application was achieved 4 times at indicated days. Skin inflammation was assessed by measurement of the ear thickness using a micrometer (Käfer, Villingen-Schwenningen, Germany), and ear swelling was calculated according to the following formula: ear thickness at day X – ear thickness at day 0.

Results

Clinical strains of Staphylococcus aureus induce strain-, dose- and Agr quorum sensing-dependent skin inflammation upon topical applications.

Three different *S. aureus* strains, isolated from the lesional skin of patients with severe AD, were applied topically to the non-inflamed and uncompromised skin of C57BL/6 mice: *S. aureus* AD04.E17 and AD03.A2 already tested by Byrd et al.,⁵ and also *S. aureus* AT1446. Bacteria suspensions, at a concentration of 10^9 colonies forming units (CFU)/ml, were gently rubbed onto the skin of mouse ears, at days 0, 2, 5 and 7, and skin inflammation was followed by measuring ear swelling throughout the protocol (**Fig.1A**).³⁹ The 3 bacteria induced a progressive increase in ear swelling, when compared to their control vehicle (BHI medium), but with variable intensity depending on the strain: AD04.E17 induced the strongest reaction, reaching 100 ± 20 μm of ear swelling at day 9, after 4 topical applications, whereas the two others induced a 2-fold-milder inflammation (**Fig.1B&C**). Differential inflammation induced by the clinical strains was not due to differential levels of skin colonization, since the amounts of live bacteria detected on/into the skin at day 9 were similar between the 3 groups (**Fig.1D**). Of note, in this model, the bacteria, which penetrated into the epidermis (**Fig.1E**), were progressively eliminated from the tissue. We detected respectively 10^7 of AD04.E17 CFU/g of tissue, 2 days after the first (day 2) or the last (day 9) application, and 10^5 and 10^4 CFU/g, respectively one (day 16) and four weeks (day 36) after the last application (**Fig.S1**). Skin colonization by *S. aureus* strain was definitely cleared after 2 months (day 65) (**Fig.S1**).

We next focused on the strong reaction induced by AD04.E17 isolate to determine the importance of its Agr-QS program in the capacity of this bacterium to trigger skin inflammation upon repeated swabbing. The Agr-QS program is activated notably in response to bacteria density and controls the expression of a wide array of secreted virulence factors, including toxins and enzymes.⁴⁰ AD04.E17 strain harbored Agr-II-QS, and encoded numerous toxin genes regulated by the Agr-QS system: including the pore-forming phenol-soluble modulins (*psm*, *hld* (δ -toxin)), hemolysins (*hla*, *hlb*, *hlg*) or leukocidins E/D (*lukE*, *lukD*) (**Fig.S2A**). Most of these toxins were then detected in the supernatant of AD04.E17 cultures (**Fig.S2B**).

We first confirmed that the capacity of the bacteria to induce inflammation was dependent on the concentration of bacteria suspensions applied on the skin, as respectively no and exaggerated ear swellings were detected at concentrations of 10^8 CFU/ml and 10^{10} CFU/ml (**Fig.2A**). Furthermore, we observed that the skin reaction was partially dependent on the factors secreted during the culture, because when the bacterium devoid of its culture supernatant, i.e. when it was resuspended in PBS medium, was applied to the skin, it induced a reduced skin inflammation of about 50% (**Fig.2B**). Of note, no inflammation was induced by

the application of a concentrated culture supernatant (10-fold) alone, nor when the latter was concomitantly applied with the non-inflammatory *S. aureus* USA300 SF8300 and *S. epidermidis* CCM2124, indicating the parallel contribution of AD04.E17 non-secreted factors in this reaction (**Fig.2B**). We also established that the reaction was dependent on the viability of the bacteria and thermo-sensitive factors, as mice rubbed with heat-killed AD04.E17 suspensions failed to mount ear swelling (**Fig.2C**). Finally, to demonstrate the contribution of the Agr quorum-sensing of *S. aureus* AD04.E17 in this reaction, we used savirin, a well-known inhibitor of the *S. aureus* Agr virulence system.³⁴ We firstly cultured the bacteria in presence of savirin or its vehicle (BHI/DMSO (2%)), and assessed the expression of AgrA gene, the response regulator of Agr system, by RT-qPCR, as well the production of one of the major QS-related toxins: α -hemolysin (Hla) by ELISA, and of several other toxins by mass spectrometry performed on culture supernatants. Savirin did not modify the kinetic of bacteria proliferation (**data not shown**), but strongly inhibited the expression of AgrA gene (> 60% inhibition) (**Fig.2D**) and the production of Hla (> 90% inhibition after 8 hours of culture) (**Fig.2E**) and of different other toxins (**Fig.2F**). Finally, *in vivo* topical applications of *S. aureus* AD04.E17 cultured in savirin, associated with topical applications of savirin, also resulted in decreased ear swelling response (**Fig.2G**). Of note, the amounts of bacteria colonizing the skin at day 9, was similar in savirin- or vehicle-treated mice (**Fig.2H**), confirming that the difference in skin inflammation was not due to differences in bacteria colonization.

Altogether, these results demonstrated and confirmed that skin exposure to *S. aureus* strains isolated from the severe AD patients caused a strain-, dose- and Agr-QS-dependent skin inflammation in mice.

***S. aureus* AD04.E17-induced dermatitis harbors features of AD-like inflammation.**

We then characterized the immune features of skin inflammation induced by *S. aureus* AD04.E17. Histological analysis (HPS staining), at the peak of inflammation (day 9), revealed an increased epidermal thickness associated with polymorphic cell infiltration and edema in the dermis, in comparison with vehicle-applied skin (**Fig.3A**). The cell infiltration, assessed by flow cytometry at day 9 (**Fig.S3**), associated many different cell populations, including conventional $\alpha\beta$ T cells (mainly CD4⁺ T cells), $\gamma\delta$ T cells (both TCR $\gamma\delta^{\text{int}}$ dermal $\gamma\delta$ T cells and TCR $\gamma\delta^{\text{hi}}$ dendritic epidermal T cells [DETC]) and innate cells (macrophages, neutrophils, and NK and ILCs) (**Fig.3B**). Molecular analyses performed 2 days after the first (day 2) and last (day 9) bacteria applications, showed gradual expression of many different cytokine genes, including primary (*Il1b* and *Il6*), type-2 (*Il4*, *Il13*), type-17 (*Il17a*, *Il22*), and to a less extent type-1 (*ifng*) cytokines (**Fig.3C**). Such gene expression was concordant with previous data on cytokine expression at the protein level, after topical exposure to *S. aureus* AD04.E17.⁵ Of

note, an increased expression of *Il5*, *Il25* and *Il33*, but not of *Il36b*, *Il36g* and *tslp* (not detected here), was also found in this model, but at day 2 only (**Fig.S4**). Interestingly, savirin-treatment significantly inhibited the expression of *Il4*, *Il17a* and, to a less extent, *Il22* genes (**Fig.S5**), confirming the capacity of the drug to block the development of the skin inflammatory reaction.

Different studies used BALB/c mice instead of C57BL/6 mice, for their predisposition to type-2 inflammation.⁴¹ Topical applications of AD04.E17 suspensions at the same 10⁹ CFU/ml concentration (**Fig.S6A**), induced a mild inflammation in BALB/c mice, with an ear swelling peak reaching 30 μ m only at day 8 (9? See also Figure) (**Fig. S6B&C**). Molecular analysis revealed a similar mix of type-2 and type-17 cytokine genes in inflamed skin (**Fig.S6D**).

Collectively, these results indicated that natural exposure to *S. aureus* AD04.E17 induced an AD-like dermatitis, reinforcing previous results using similar model.⁵

Respective role of adaptive and innate immunity in S. aureus-induced AD-like skin inflammation.

Multiple immune cell population infiltrated the skin upon *S. aureus* AD04.E17 topical applications. We then sought to determine the respective role of infiltrating cells in the development of this reaction. Because, AD is generally considered as a T cell-mediated skin disease⁴² and *S. aureus* superantigens cause non-specific activation of T cells and subsequent inflammatory cytokine release,⁴³ we wondered whether T and also B cells could be involved in the bacteria-induced inflammation. For this purpose, we topically applied *S. aureus* AD04.E17 in mice defective in T and B cells (**Fig.S7A**), i.e. in *Rag2*^{-/-} mice. In these mice, *S. aureus* AD04.E17 induced skin inflammation with similar intensity than in wild-type C57BL/6 (**Fig.4A, left**). Because *Rag2*^{-/-} mice harbor increased cutaneous ILCs (personal data and ⁴⁴) and are also defective in $\gamma\delta$ T cells (**Fig.S7A**), we reconstituted *Cd3e*^{-/-} mice with CD4⁺ and CD8⁺ T cells purified from naïve CD4^{cre} x iDTR donors, in which injections of diphtheria toxin selectively depleted $\alpha\beta$ T cell subsets (**Fig.S7B**), or from WT donors. Topical applications of *S. aureus* AD04.E17 induced equivalent inflammation in recipients depleted or not in $\alpha\beta$ T cells (**Fig.4A, center**). Besides, conversely to models of epicutaneous or intradermal infection,^{27,43,44} the selective depletion of $\gamma\delta$ T cells in GDL-DTR mice (**Fig.S7C**) did not reduce the skin inflammation induced by topical applications of *S. aureus* AD04.E17 (**Fig.4A, right**).

Taken together, these results thus demonstrated that the adaptive cell subsets had only a minor role in skin inflammation induced after natural exposure to *S. aureus*, and this, despite the strong accumulation of both $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in the inflamed skin.

Monocytes and macrophages, as well as neutrophils (albeit in weak proportion), also infiltrated the skin upon *S. aureus* exposure (**Fig.3B**). These cell populations have been described to work together to protect the organism against deep *S. aureus* infection.^{47,48} but their role in the modulation of bacteria skin colonization is poorly described. Thus, we wondered whether such cells were involved in both skin inflammation and protection against skin colonization upon exposure to *S. aureus* AD04.E17. Monocytes and macrophages were depleted by injecting clodronate-liposomes (**Fig.S7D**), whereas neutrophils were depleted by treating the mice with anti-Ly6G antibodies (**Fig.S7E**). Monocytes/macrophages depletion inhibited the *S. aureus*-induced skin inflammation (**Fig.4B**) but did not modify the amount of bacteria persisting on/into the skin at day 9. It even tended to increase it ($p = 0.06$) (**Fig.4C**). Conversely, neutrophil depletion did not modify the magnitude of *S. aureus*-induced skin inflammation (**Fig.4B**) but increased the bacteria density on the skin at day 9 (**Fig.4C**), meaning that neutrophils were involved, at least in part, in controlling *S. aureus* skin colonization.

Using a *S. aureus* AD04.E17 strain tagged with a green-fluorescent protein (GFP), we demonstrated that the bacteria penetrating the skin were captured in large part by hematopoietic CD45⁺ cells (70%), and notably by pro-IL-1 β ⁺CD24^{int}CD64^{high} neutrophils and at far less extent by pro-IL-1 β ^{+/-}CD24^{int}CD64^{high} monocytes/macrophages (**Fig.4D-E** and **Fig.S8**). We then wondered whether IL-1 β was involved in *S. aureus*-induced skin inflammation, and applied the bacteria onto the skin of *Asc*^{-/-} mice,⁴⁹ which are deficient in ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain*) an adaptor protein involved in activation of inflammasome. In these mice, *S. aureus* AD04.E17 induced a milder inflammation than in WT mice, indicating a role of the inflammasome complexes in such reaction (**Fig.4F, left**). Nevertheless, by treating mice with anti-IL-1 β monoclonal antibodies (mAbs), we failed to validate the importance of IL-1 β in triggering a potent skin reaction in this context (**Fig.4F, right**).

Altogether, these results thus demonstrated that innate immunity, and monocytes/macrophages and ASC protein, were strongly involved in *S. aureus* AD04.E17-induced AD-like skin inflammation. Conversely, T lymphocytes played minor role in such inflammation, and while neutrophils were not involved in clinical inflammation, they participated to limit *S. aureus* colonization.

***S. aureus* skin colonization induces a systemic toxin-specific memory response.**

Clinical studies have demonstrated that AD patients harbor staphylococcal toxin-specific immunoglobulin (Ig)G and IgE responses, which correlated with the disease severity.^{50,51}

Alternatively, T-cell sensitization against microbial antigens have been discussed as possible trigger factors of AD, by inducing cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions.⁴² We then wondered whether a natural exposure to AD04.E17 isolate also led to the induction of robust *S. aureus*-specific antibody and T-cell memory responses. For this purpose, we topically applied *S. aureus* AD04.E17 or vehicle as previously described, and collected blood and lymph node cells, > 30 days after topical exposure to the bacteria, to perform in one hand toxin-specific IgG measurements, using a specific toxin- and binding protein-library⁵² as well as standard lympho-proliferation assay on the other hand, using heat-killed *S. aureus*- and toxin-pulsed bone-marrow-dendritic cells (BMDCs).

In the serum of mice previously exposed to *S. aureus* AD04.E17 we detected significant IgG levels against several Agr-QS-induced toxins, mostly LukE and LukD, and also Hla and γ -hemolysin B (HlgB), but rarely against the proteins of the *S. aureus* superantigen family (**Fig.5A** and **Fig.S9**). A positive IgG response was also recorded against some key adhesion proteins like fibrinogen-/fibronectin-binding proteins, FnBPB4 and FnBPB7, and clumping factors A & B (N2 and N3 subdomains) (**Fig.5A** and **Fig.S9**). Of note, we detected no LukE- or LukD-specific IgGs in mice applied with Δ LukE *S. aureus* AD04.E17 (**Fig.S10**), confirming the specificity of the titration. Moreover, if the detected IgG levels proved variable depending on mice, they were reproducible according to experiments.

In parallel, we performed co-cultures using lymph node cells isolated from *S aureus*- applied mice, and BMDCs stimulated with heat-killed *S. aureus* AD04.E17, or with the 2 staphylococcal antigens which induced predominant IgG responses, LukE and LukD. After 3 days, we observed a strong lymphoproliferation in co-cultures stimulated with heat-killed bacteria, when compared to cultures stimulated with un-pulsed BMDCs. Interestingly, lymphoproliferations were significantly higher, compared to cultures performed with LN cells isolated from naive mice, indicating that potent T cell responses were primed in response to bacteria exposure (**Fig.5B**). T cell proliferations were associated with IL-17A, and to a less extent to IFN- γ and IL-5 secretion in the culture supernatant (**Fig.5C**). Proliferating and IL-17A-producing cells turned out to be mainly CD4⁺ and $\gamma\delta$ T cells (**Fig.5D** and **Fig.S11**), whereas their IFN- γ -producing counterparts were equally CD4⁺ and CD8⁺ T cells (**Fig.5E**). Of note, similar profiles were detected in co-cultures stimulated with recombinant LukD or LukE toxins, with the induction of IL-17A⁺ and IFN- γ ⁺ memory $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells (**Fig.5D-E**).

Importantly, despite the induction of strong LukED-specific T-cell and antibody responses, the bi-component pore-forming toxin alone was not involved in *S. aureus*-induced skin inflammation, as demonstrated by the application of Δ LukE *S. aureus* AD04.E17, which induced the same response than its wild-type counterpart (**Fig.S12**).

Collectively, these results thus showed that a natural exposure to a pathogenic *S. aureus* strain induced a strong toxin-specific T-cell and IgG memory responses, at the systemic level.

***S. aureus* exposure triggers the accumulation of non-pathogenic *S. aureus*-specific Trm cells to the site of previous inflammation**

Resident memory T cells (Trm), notably CD8⁺ Trm cells, have been described as major actors of hypersensitivity responses in models of allergic contact dermatitis.³⁹ Those cells are responsible for eczema flares (also referred to as exacerbations), which consist in the worsening of skin inflammation upon new exposures.

Capitalizing on the fact that *S. aureus* AD04.E17 exposure induced a robust antibody and T-cell memory responses at the systemic level, we then sought to determine whether such exposure also lead to the accumulation of pathogenic bacteria-specific Trm to the sites of previous dermatitis, susceptible to exacerbate the development of AD-like flares upon new exposures. In this view, we topically applied *S. aureus* AD04.E17 or the vehicle as previously described, and collected ears > 30 days after the topical bacteria exposure to characterize the cutaneous cell infiltrate. Using flow cytometry analysis (**Fig.S13**), we showed that $\alpha\beta$ T cells persisted in the skin, mainly in the dermis, and mainly CD4⁺ T cells as well as $\gamma\delta$ T cells (**Fig.6A**). Persistent lymphocytes expressed a canonical phenotype of resident memory lymphocytes, i.e. CD69 and CD103 cell surface marker expression (**Fig.6B**). In order to assess the specificity of resident lymphocytes regarding *S. aureus*, we performed *S. aureus* AD04.E17 applications on Nur77-GFP mice, in which T cells specifically express the GFP reporter upon TCR-mediated stimulation. Once the primary response to *S. aureus* was resolved (60 days later), we reapplied the bacteria on the healed skin and collected the ears 18 hours later to perform FACS analysis (**Fig.S13**). We observed that 15 to 20% of $\alpha\beta$ T cells present in healed skin were GFP⁺, i.e. *S. aureus*-specific (**Fig.6C, left**), including > 3/4 of CD4⁺ T cells (**Fig.S13**). The part of *S. aureus*-specific $\gamma\delta$ T cells was even higher, up to 40%. (**Fig.6C, right**). In comparison, a very weak GFP expression was detected in $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells colonizing the skin of naive C57BL/6 mice, when stimulated with AD04.E17 bacteria. Of note, the vast majority of GFP⁺ lymphocytes detected in healed skin expressed CD69 marker (**Fig.6C**), suggesting that they were resident memory lymphocytes, even if we cannot note exclude that the GFP⁺ CD69⁺ subsets could also comprised activated T effector memory cells, newly recruited from the circulation. Finally, we observed that significant percentages of $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells expressed IL-17A and/or GM-CSF, as well as IFN- γ (**Fig.6D**).

We next wondered whether these resident memory lymphocytes could be pathogenic and responsible for hypersensitivity reactions. We thus reexposed the mice to *S. aureus* AD04.E17

(using a single application as shown in **Fig.6E**, or 4 different applications every other days (**data no shown**)) and followed flare development. We observed that both the course and the magnitude of flare-up reaction was similar to the primary reaction recorded in animals applied for the first time with the bacteria, indicating that the accumulation of *S. aureus*-specific Trm cells had no influence on the recurrences of the AD-like reaction (**Fig.6E**). We also examined whether this could have impacted the level of bacteria colonization. However, the amount of *S. aureus* colonizing the skin 7 days after reexposure was similar in both groups (**Fig.6E**).

Altogether, these results therefore indicated that a natural exposure to *S. aureus* AD04.E17 induces the accumulation of *S. aureus*-specific resident lymphocytes (both CD4⁺ T cells and $\gamma\delta$ T cells), but those cells are neither pathogenic to induce hypersensitivity reactions, nor protective to limit skin colonization.

Discussion

The primary objective of our work consisted to better understand the contribution of *S. aureus* to the initiation of AD-like inflammation in mice, and this, in a context of natural exposure, i.e. by applying the bacteria in absence of any experimental injury or other skin barrier defect. Our results demonstrated that the development of the inflammatory reaction depends on (i) the *S. aureus* strain, (ii) its viability, (iii) its concentration, (iv) the production of secreted and non-factors factors, as well as (v) the expression/activation of Agr-QS system. Besides, we demonstrated that the AD-like reaction is mediated, at least in part, by monocytes/macrophages and the inflammasome-related protein ASC, but not by neutrophils or T and B cell subsets. Of note, bacteria exposure in this setting generated robust IgG and T cell responses against several of toxins and adhesion factors produced by the bacteria, as well as the accumulation of specific IL-17⁺GM-CSF⁺ CD4⁺ Trm and $\gamma\delta$ Trm cells, at the site of previous dermatitis. However, these cells are devoid of pathogenic activities, as they failed to induce hypersensitivity reaction upon new bacteria exposures. Finally, we observed that bacteria skin colonization in this model is transient, unrelated to the magnitude of the rising dermatitis, but partially modulated by the recruitment of neutrophils, and not by the persistence of Trm cells into the skin.

How to integrate the notion of bacteria concentration/density to better understand the initiation of AD symptoms in patients?

Reminiscent to a recent work that showed that the density (CFU/skin cm²) of pathogenic *staphylococci* on inflamed AD skin correlated with the severity of targeted AD lesions,⁵³ we report in this study the importance of bacteria concentration in the induction of AD-like dermatitis in mice. A one-log decrease in the concentration of *S. aureus* suspension applied to the skin failed to induce inflammation (**Fig2.A**), indicating that bacteria acquire pro-inflammatory activities in a short concentration range only. But more than the concentration or density of bacteria on the skin (we observed similar bacteria colonization in several of our experiments with clear differences of skin inflammation (**Fig.1C&D, Fig.2G&H**)), the expression of functional Agr-QS and the production of virulence factors appears to be a better correlate with the development and severity of the disease.^{23,53} Here, we assessed several strains characterized by diverse Agr-QS systems and different profiles of toxin production (**Fig.S2A&B**). We confirmed that the inhibition of the Agr-QS, which critically depends on bacteria concentration,⁴⁰ reduced the intensity of the skin reaction triggered by the most pro-inflammatory strain (AD04.E17, **Fig.2G**). Therefore, it will be interesting to determine whether the increased *S. aureus* carriage that predates the development of AD in young infants,^{22,23}

also correlates with an increase in strain density on the skin and amounts of total or specific virulence factors produced.

Interestingly, we observed that the addition of *S. aureus* AD04.E17 culture supernatants to *S. aureus* USA300 SF8300 or *S. epidermidis* CCM2124, was not sufficient to boost the pro-inflammatory properties of these bacteria, whereas it restored those of washed *S. aureus* AD04.E17. Although we cannot rule out that the activity of *S. aureus* USA300 SF8300 could have been inhibited by the autoinducing peptide of different Agr-QS (*S. aureus* AD04.E17 and *S. aureus* USA300 SF8300 harbored respectively Agr II and Agr I QS (**Fig.S2**)), this observation illustrates the importance of strain-specific and complementary secreted and non-secreted triggers in the induction of skin inflammation. This also suggests that the pro-inflammatory properties of a specific strain on AD skin do not necessarily benefit other strains colonizing the microenvironment, supporting the observation that massive expansion of strain-specific clusters is more frequently associated to severe lesions in AD.^{5,54}

Immune mechanisms associated to AD-like dermatitis: the impact of the mode of exposure

In addition, we sought in this study to decrypt the immune mechanisms associated with the development of *S. aureus*-induced dermatitis. We show that *S. aureus* isolates induced a reaction characterized by a clear AD cytokine signature, as reported in patients,^{17,55} with an early expression of *Il5*, *Il25*, *Il33*, but not *Il36a* markers and the expression of *Il1b*, *Il6*, *Il4*, *Il13*, *Il17a*, *Il22* and at less extent *Ifng* transcripts, mostly in the late phase.

We also demonstrate that the *S. aureus*-induced dermatitis was dependent of the inflammasome adaptor protein ASC and monocytes/macrophages, but not of neutrophils or cells of adaptive immunity. Moreover, we showed that tissue resident CD169⁺ macrophages, which are endowed with potent pro-inflammatory properties, were not responsible for the intense *S. aureus* AD04.E17 reaction in this model (**Fig.S15**) questioning about the monocyte/macrophage cell subset responsible for this inflammation.

As IL-1 β was one of the most differentially expressed transcript in inflamed skin, and its pro-form was partially expressed by skin monocytes/macrophages (**Fig.4E**), we then studied in down-stream experiment the impact of IL-1 β blockade on the development of skin inflammation. Surprisingly, the inhibition of skin inflammation detected in *Asc*^{-/-} mice was not confirmed in mice treated with IL-1 β mAbs (**Fig4.F**). The ASC inflammasome is essential to caspase-1-dependent IL-1 β and IL-18 (not tested here) release,⁵⁶ but it also mediates the induction of multiple cytokines (notably IL-6, TNF- α) via caspase-1-dependent and -

independent pathways.⁵⁷ It is therefore possible that, in this model of *S. aureus*-induced inflammation, the action of IL-1 β must be complemented by other cytokines.

The lack of inflammatory activities of both conventional $\alpha\beta$ T cells and dermal $\gamma\delta$ T cells is particularly intriguing. Indeed, the ability of *S. aureus* superantigens to cause non-specific activation of T cells and subsequent inflammatory cytokine release is known for years.⁴³ Similarly, IL-17-producing $\alpha\beta$ CD4⁺ T cells and $\gamma\delta$ T cells were shown to be key mediators of skin inflammation in models of epicutaneous infection,^{25–31} Discrepancies with our model of natural exposure on compromised skin are then certainly related to differences in term of bacteria penetration or inflammatory microenvironment, which are maximized when the skin is altered by occlusion or tape-stripping.

The impact of the mode of exposure in explaining distinct immune-related mechanisms has been illustrated previously in different models of skin infection. For example, Liu et al. showed that epicutaneous *S. aureus* exposure under occlusion resulted in IL-36 α (but not IL-1 β)-mediated type-17 T cell responses, whereas the latter were mediated by IL-1 β -mediated mechanisms when the bacteria was injected intradermally.²⁸ Similarly Lee et al. demonstrated that subcutaneous *S. aureus* injections induced poor T cell responses compared to intravenous injections, and that this defect was associated with a loss of dendritic cells, following skin infection, attributable to *S. aureus* Hla expression.³⁶

Why S. aureus-specific Trm cells that persist to the sites of previous dermatitis failed to exaggerate AD-like flares upon new exposures, and which role for these cells?

It is generally accepted that allergen-specific T cells are major contributor to the allergic response in AD patients, promoting the development of flare-up reactions, i.e. delayed-type hypersensitivity reactions.⁵⁸ The contribution of T cell and Ig responses to microbial antigens, including *S. aureus* proteins, are now viewed as potential under-estimated triggers in AD.^{42,59} Here, we report that a substantial number of specific Trm cells (CD4⁺ and $\gamma\delta$ Trm cells) accumulated in the skin of previous *S. aureus*-induced dermatitis, but we failed to detect any impact of these Trm cells in the worsening of flares or the limitation of bacteria colonization upon new exposures. Several reasons may explain their lack of pro-inflammatory activity. Hence, it is possible that in this exposure setting, too few toxin antigens permeated the dermis to reactivate those cells. Trm reactivation may also have been hampered by killing of skin dendritic cells throughout the release of toxins in the microenvironment.³⁶ Additionally it is possible that the IL-17 producing Trm cells that accumulated in the skin harbored a transcriptomic program of homeostatic and not pathogenic cells, as it was described for T cells colonizing the skin in response to commensal microbe exposure.^{37,38} However, our *ex-vivo*

restimulation experiments showed that a substantial proportion of skin Trm cells harbored IL-17⁺GM-CSF⁺ phenotype susceptible to correspond to pathogenic cells.⁶⁰ Finally, it is possible that their activity was potentially regulated by the presence of *Staphylococci*-specific Treg or $\gamma\delta$ T cell subsets that accumulated into the skin during the neonatal period.^{61,62}

Thus, it will be interesting to determine whether these specific Trm cells can be reactivated upon deep exposure to bacteria, such as an intradermal injection of *S. aureus* toxins or adhesion factors, and whether they cause inflammation and/or bacteria protection as has been shown in models of epicutaneous infection.⁶³ Finally, it will also be interesting to determine whether the Trm cells generated in this natural exposure setting have the capacity to adapt to their microenvironment in response to skin injury, as commensals-specific Trm have, and to accelerate processes such as angiogenesis, tissue remodeling, extracellular matrix production and/or keratinocyte proliferation.^{37,38,64}

In conclusion, our results provide major insights to better understand the phenotype and the specificity of *S. aureus*-induced AD inflammation. This study emphasizes the importance of *S. aureus* Agr-QS in bacterial-induced skin inflammation, in a context of natural exposure on non-inflamed and uncompromised skin. Besides, the immune mechanisms responsible for the development of AD inflammation are unique, sharing properties of immune responses to commensals (the activation of non-pathogenic Trm) and parts of the innate pathways activated during skin infection (the key contribution of monocytes/macrophages). Further analysis in mice with genetic/epigenetic defects in the skin barrier should reinforce these findings and provide a more complete picture of the complex mechanisms leading to the development of AD in response to pathogenic *S. aureus*.

Figure legends

Figure 1. The magnitude of *S. aureus*-induced dermatitis varies depending on *S. aureus* strains.

(A) Experiment protocol. The clinical *S. aureus* strains AD04.E17, AT1446 and AD03.A2, at 10^9 CFU/ml, and brain-heart infusion (BHI) medium as control vehicle, were topically applied onto the ears of C57BL/6 mice at days 0, 2, 5 and 7. Clinical skin inflammation was assessed by ear thickness measurements until day 9, and the penetration and colonization of the skin by live *S. aureus* strains was quantified by histology or *ex-vivo* cultures using ear biopsies. **(B) Kinetic of skin inflammation**, expressed as means \pm standard error mean (SEM) of ear swelling, calculated according to the following formula: ear thickness at day X – ear thickness at day 0. **(C) Magnitude of skin inflammation**, depicted as individual and mean \pm SEM data of ear swelling areas under the curve (AUC) from day 0 to day 9. **(D) Quantification of bacteria colonization**, at day 9, depicted as individual and mean \pm SEM data of *S. aureus* CFU/g of tissue. **(E) Bacteria penetration in the skin**, at day 9, identified by Giemsa staining in representative histological section of AD04.E17-applied ear biopsies. Arrows illustrate bacteria in the epidermis.

NS: non-significant; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Figure 2. *S. aureus*-induced dermatitis is Agr quorum sensing-dependent.

(A) The impact of the dose. *S. aureus* AD04.E17 suspensions were applied onto the ears of C57BL/6 mice at different concentrations, from 10^8 to 10^{10} CFU/ml, at days 0, 2, 5 and 7. The magnitude of skin inflammation was appreciated as described in **Fig.1A**.

(B) The contribution of secreted and non-secreted factors. *S. aureus* AD04.E17 *S. aureus* USA300 SF8300 and *S. epidermidis* CCM2124 cultures were washed and resuspended in PBS medium or let untouched, and next applied onto the ears of C57BL/6 mice, at concentration of 10^9 CFU/ml, as described in **Fig.1A**. In some groups, the concentrated (10-fold) supernatant was applied, as well as suspensions of PBS-washed bacteria (w-E17, w-USA300 or w-S.epi) and AD04.E17 culture supernatant (E17 sn).

(C) The applications of heat-killed *S. aureus* AD04.E17 suspension induces no skin inflammation. *S. aureus* AD04.E17 suspension (10^9 CFU/ml) was treated at 62°C for 75 min, and the cooled suspension was next applied onto the ears of C57BL/6 mice. A suspension containing live bacteria was applied as control.

In **A, B & C**, results depict scatter plots with individual and mean \pm SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 9.

(D-F) Savirin blocks the activation of Agr-QS and the production of toxins *in vitro*. AD04.E17 strain was cultured in CCY medium in presence of Savirin (blue) or DMSO (vehicle, black). *AgrA* mRNA expression (expressed as relative quantity compared to DMSO condition) was assessed by RT-qPCR (**D**) and α -hemolysin (Hla) secretion (pg/ml) by ELISA (**E**), after 4, 6 and 8 hours of culture. In some experiments, the production of 9 different PSMs, leukocidins and hemolysins, including Hla, was assessed by mass spectrometry after 8 hours. Shown is spider plot of normalized values (**F**).

(G-H) The applications of *S. aureus* AD04.E17 suspension in presence of savirin inhibits the development of skin inflammation *in vivo*, but not bacteria colonization. C57BL/6 mice were applied with suspensions of AD04.E17 strain, cultured in presence of DMSO or savirin, as described in **Fig1A**. Daily applications of savirin (10 μ g/ml in BHI/DMSO (2%)) or vehicle were also performed. The magnitude of skin inflammation was measured throughout the protocol and reported as individual and mean \pm SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 9 (**G**). Bacteria colonization was also quantified at day 9. Shown is individual and mean \pm SEM values of *S. aureus* CFU/g of tissue after *ex-vivo* cultures of ear biopsy extracts (**H**).

NS: non-significant; ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$.

Figure 3. *S. aureus*-induced dermatitis harbors features of AD-like inflammation.

C57BL/6 mice were applied with suspensions of AD04.E17 strain or vehicle as described in **Fig1**. Tissue modifications, immune cell infiltration and cytokine marker expression in inflamed and control ears were analyzed by histology, flow cytometry and RT-qPCR.

(A) Representative Hematoxylin-Phloxine-Safran staining of ear biopsy sections, performed at day 9.

(B) Quantification of leucocyte subsets infiltrating the tissue at day 9. $\alpha\beta$ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺), CD4⁺ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺), CD8⁺ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8⁺), Treg cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺Foxp3⁺), dermal $\gamma\delta$ T cells (CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ^{int}), DETC (CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ^{high}), macrophages (CD45⁺[CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻CD64^{+/}-Ly6c^{+/}-CCR2⁻), monocytes (CD45⁺[CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻CD64^{+/}-Ly6c^{+/}-CCR2⁺), neutrophils (CD45⁺[CD3 NK1.1]⁻CD11b⁺Ly6G⁺), eosinophils (CD45⁺[CD3 ϵ NK1.1]⁻Ly6G⁻CD64⁻SiglecF⁺), mast cells

(CD45⁺[CD3 ϵ NK1.1]⁻Ly6G⁻CD64⁻SiglecF⁻CD117⁺ Fc ϵ RI⁺), basophils (CD45⁺[CD3 ϵ NK1.1]⁻Ly6G⁻CD64⁻SiglecF⁻CD117⁻Fc ϵ RI⁺) and NK+ILC subsets (CD45⁺CD3 ϵ ⁻CD90.2⁺CD127⁺) were analyzed. Results are depicted as individual and mean +/- SEM number of cells per ear.

(C) Quantification of cytokine mRNA expression throughout the protocol. Shown are individual and mean +/- SEM values of relative marker expression compared to GAPDH/actin expression, in skin biopsies collected at days 0, 2 and 9.

NS: non-significant; * p < 0.05, ** p < 0.01.

Figure 4. *S. aureus*-induced dermatitis is mediated by innate immunity mainly.

(A) Comparable inflammation detected in mice deficient in T and B cell subsets. *S. aureus* AD04.E17 strain was applied, as in **Fig.1**, onto the ears of *Rag2*^{-/-} mice or WT controls (**A**, left); of *Cd3e*^{-/-} mice reconstituted with iDTR⁺ CD4⁺ and CD8⁺ T cells, and injected with diphtheria toxin (DT) to selectively deplete T cells expressing iDTR or with PBS as control (**A**, middle); of Tcrd-GDL-iDTR mice injected with DT, to selectively deplete $\gamma\delta$ T cells, or with PBS as control (**A**, right). Results depict the magnitude of skin inflammation, expressed as individual and mean +/- SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 9.

(B-C) Monocyte/macrophage and neutrophil depletion inhibited respectively skin inflammation and bacteria colonization. *S. aureus* AD04.E17-induced inflammation was measured in C57BL/6 mice injected with clodronate-liposomes to deplete the monocytes/macrophages or with control-liposomes (**B**, left), and mice injected with 100 μ g of anti-Ly6G antibody (or with isotype as control) at days -1, 2, 6 and 8 to selectively deplete the neutrophils (**B**, right). The magnitude of skin inflammation was quantified as in **A**. Bacteria colonization was also assessed at day 9. Shown are individual and mean +/- SEM values of *S. aureus* CFU/g of tissue after *ex-vivo* cultures of ear biopsy extracts (**C**).

(D-E) Neutrophils and monocytes/macrophages internalized the bacteria penetrating the skin and expressed pro-IL-1 β . GFP-tagged *S. aureus* AD04.E17 was topically applied at days 0 and 2, on mouse ears. 6 hours after the last application, skin cells were extracted and analyzed using ImageStreamX MkII imaging or LSRII Fortessa flow cytometers. Results show representative ImageStreamX images of GFP-fluorescent bacteria internalized into CD45⁺CD64⁺ subset (**D**). Results also depict representative FACS plots of GFP⁺ or pro-IL-1 β ⁺ neutrophils and monocytes/macrophages. Pro-IL-1 β ⁺ isotype staining is shown as control (**E**). Neutrophils were CD45⁺ [CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻ CD24^{high} CD64^{int} cells and monocytes/macrophages were CD45⁺ [CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻ CD24^{int} CD64^{high} cells.

(F-G) *S. aureus*-induced dermatitis is ASC- and IL-1 β -dependent. *S. aureus* AD04.E17-induced inflammation was assessed in transgenic animals defective in ASC-protein or wild-type controls (**F**), and mice injected with anti-IL-1 β antibodies or isotypes as control, at days -1, 1, 4, 6 and 8 (**G**). The magnitude of skin inflammation was quantified as in **A**. Bacteria colonization was also assessed in anti-IL-1 β - and PBS-treated animals, at day 9. Results are expressed as in **C**.

NS: non-significant; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 5. Topical exposure to *S. aureus* results in toxin-specific IgG and T cell responses.

C57BL/6 mice were applied with suspensions of WT and Δ LukE AD04.E17 strains or vehicle as described in **Fig1**. > 30 days after the topical bacteria exposure, sera and lymph node cells were collected to monitor the induction of antibody and T-cell memory responses against different *S. aureus* toxins or adhesion factors. Samples collected in naïve C57BL/6 mice were used as controls.

(A) IgG measurements in mouse sera. Among the 69 toxins and adhesion factors tested (all reported in **Fig.S9 & FigS.10**), only LukE and LukD are shown. Dots depict individual IgG MFI values, as detected by flow cytometry.

(B-D) Secondary lymph node cell proliferation and cytokine secretion. 10^4 lymph node cells were co-cultured for 3 days with 2×10^3 BMDCs pulsed with heat-killed suspension of *S. aureus* AD04.E17 (10^9 CFU/ml) or un-pulsed BMDCs. Proliferation was estimated by 3 HT thymidine incorporation during the last 16 hours of co-culture. Results are expressed as individual and mean \pm SEM count numbers per minute (cpm) (**B**). IL-17A, IL-5 and IFN- γ secretions in the culture supernatants were titrated by ELISA. Results depict individual and mean \pm SEM concentration data in pg/ml (**C**). The nature of proliferating lymphocytes producing IL-17A and IFN- γ cytokines was determined by flow cytometry and standard CFSE dilution assay. Shown are representative FACS plots of CD8 $^+$ T cells (viable CD45 $^+$ CD3 ϵ^+ CD8b $^+$ cells), CD4 $^+$ T cells (viable CD45 $^+$ CD3 ϵ^+ CD8b $^-$ cells) and $\gamma\delta$ T cells (viable CD45 $^+$ CD3 ϵ^+ TCR $\gamma\delta^+$ cells) present in IL-17A $^+$ (**D**) or IFN- γ^+ (**F**) CFSE $^{\text{low}}$ subsets. Of note, in some cultures, lymph node cells were stimulated with BMDCs pulsed with 10 μ g/ml of recombinant LukD or LukE and results were shown as in **D&E**.

NS: non-significant; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 6. Non-pathogenic *S. aureus*-specific resident memory T (Trm) cells accumulated to the sites of previous dermatitis.

C57BL/6 or Nur77-GFP mice were applied with a suspension of *S. aureus* AD04.E17 strain as described in **Fig.1**.

(A-B) Quantification of T cell subsets and Trm cells present in the epidermis and dermis of C57BL/6 mice > day 30 post-inflammation. Immune cells persisting to the sites of previous dermatitis were analyzed by flow cytometry > days 30 after the resolution of the skin inflammation. Total **(A)** and CD69⁺CD103⁺ **(B)** αβ T cell (CD45⁺TCRαβ⁺), CD4⁺ T cell (CD45⁺TCRαβ⁺CD8b⁻), CD8⁺ T cell (CD45⁺TCRαβ⁺CD8b⁺), γδ T cell (CD45⁺TCRγδ^{int} in the dermis and TCRγδ^{high} in the epidermis) subsets were analyzed. Results are depicted as individual and mean +/- SEM number of cells per ear.

(C-D) A substantial proportion of skin Trm cells is specific for *S. aureus* AD04.E17 antigens and produces IL-17A, GM-CSF or IFN-γ. A new single bacteria application was performed on Nur77^{GFP} mice at day 60, and 18 hours after retest, ears were collected and the reactivation of *S. aureus*-specific Trm cells was analyzed by flow cytometry, by tracking the GFP⁺ lymphocytes. Naïve Nur77^{GFP} controls applied with the bacteria were used as comparator. Shown are individual and mean +/- SEM percentages of GFP⁺CD69⁺ (green bars) and GFP⁺CD69⁻ (blue bars) cells among skin αβ **(C, left)** and γδ T cells **(C, right)**. In some experiments, skin cells were stimulated for 4 hours with PMA/ionomycin, and the expression of IL-17A, GM-CSF or IFN-γ was analyzed and shown as individual and mean +/- SEM percentages of cells expressing respective cytokines among total αβ and γδ T cells **(D)**.

(E-F) New bacteria exposures to the sites of previous dermatitis failed to exaggerate the skin reaction, or to limit bacteria colonization.

A new single bacteria application was performed C57BL/6 mice at day 60. The magnitude of the flare-up reaction was compared to that of the primary reaction induced in C57BL/6 controls applied for the first time with the bacteria. Results are depicted as individual and mean +/- SEM data of ear swelling areas under the curve (AUC) from day 60 to day 67 **(D)**. Bacteria colonization was also quantified at day 67. Shown are individual and mean +/- SEM values of *S. aureus* CFU/g of tissue after *ex-vivo* cultures of ear biopsy extracts **(E2)**.

NS: non-significant; * p < 0.05; ** p < 0.01, *** p < 0.001; **** p < 0.0001.

Figure 1. The magnitude of *S. aureus*-induced dermatitis varies depending on *S. aureus* strains.

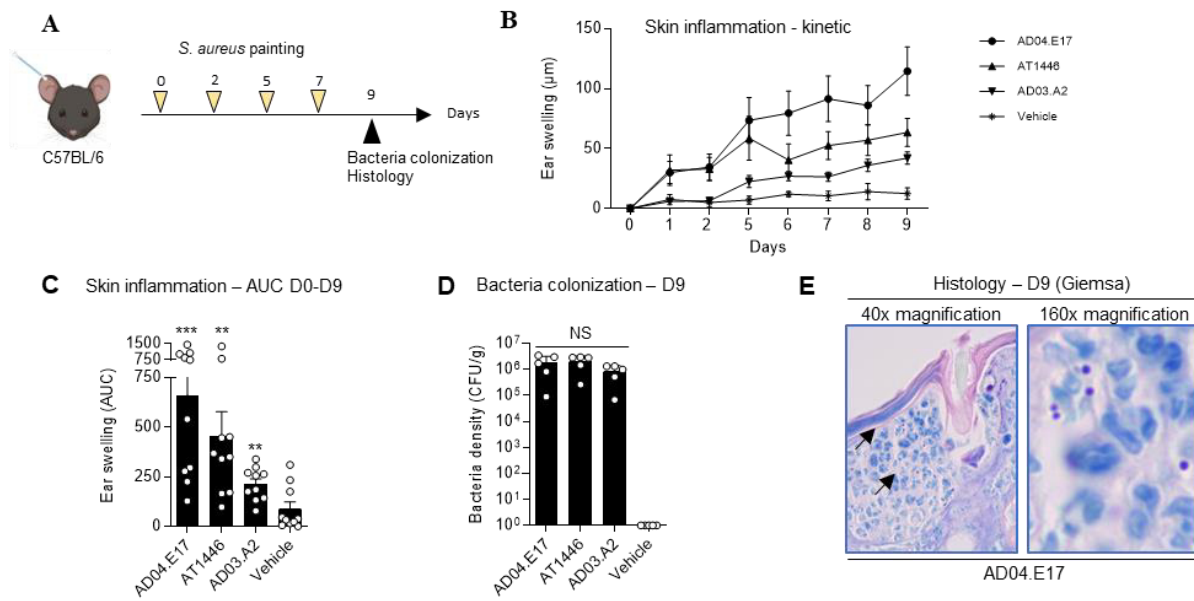


Figure 2. *S. aureus*-induced dermatitis is Agr quorum sensing-dependent.

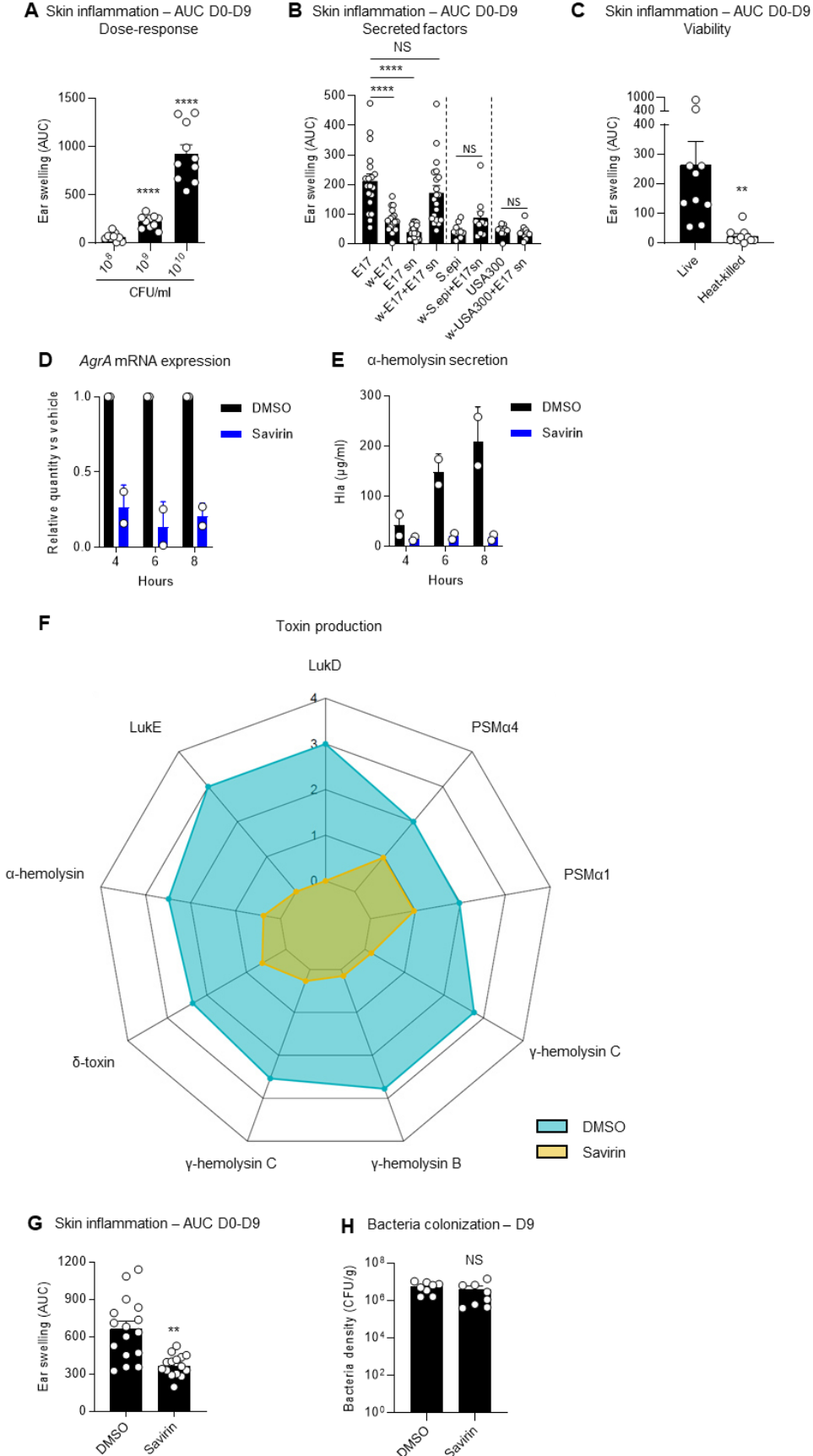


Figure 3. *S. aureus*-induced dermatitis harbors features of AD-like inflammation.

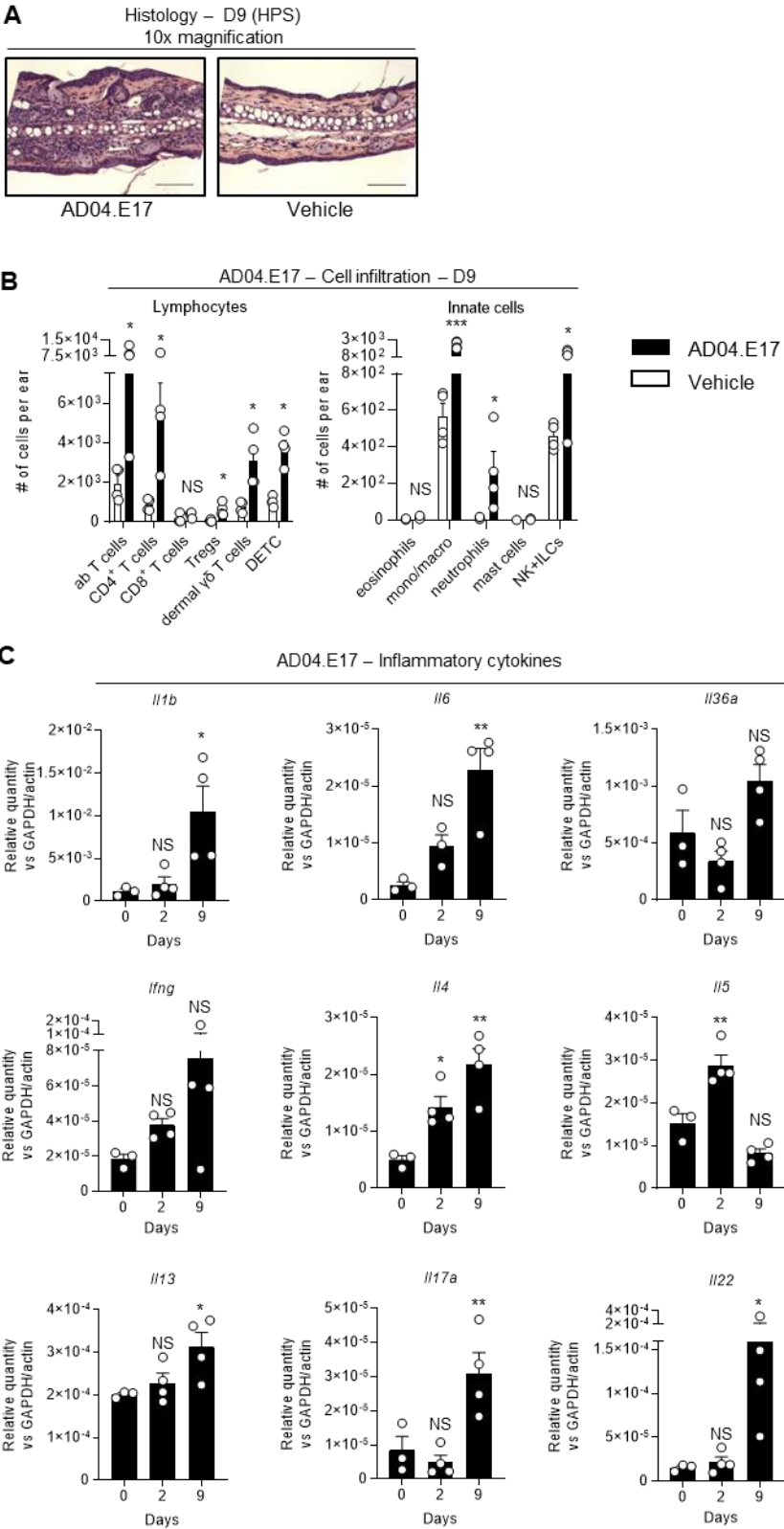


Figure 4. *S. aureus*-induced dermatitis is mediated by innate immunity mainly.

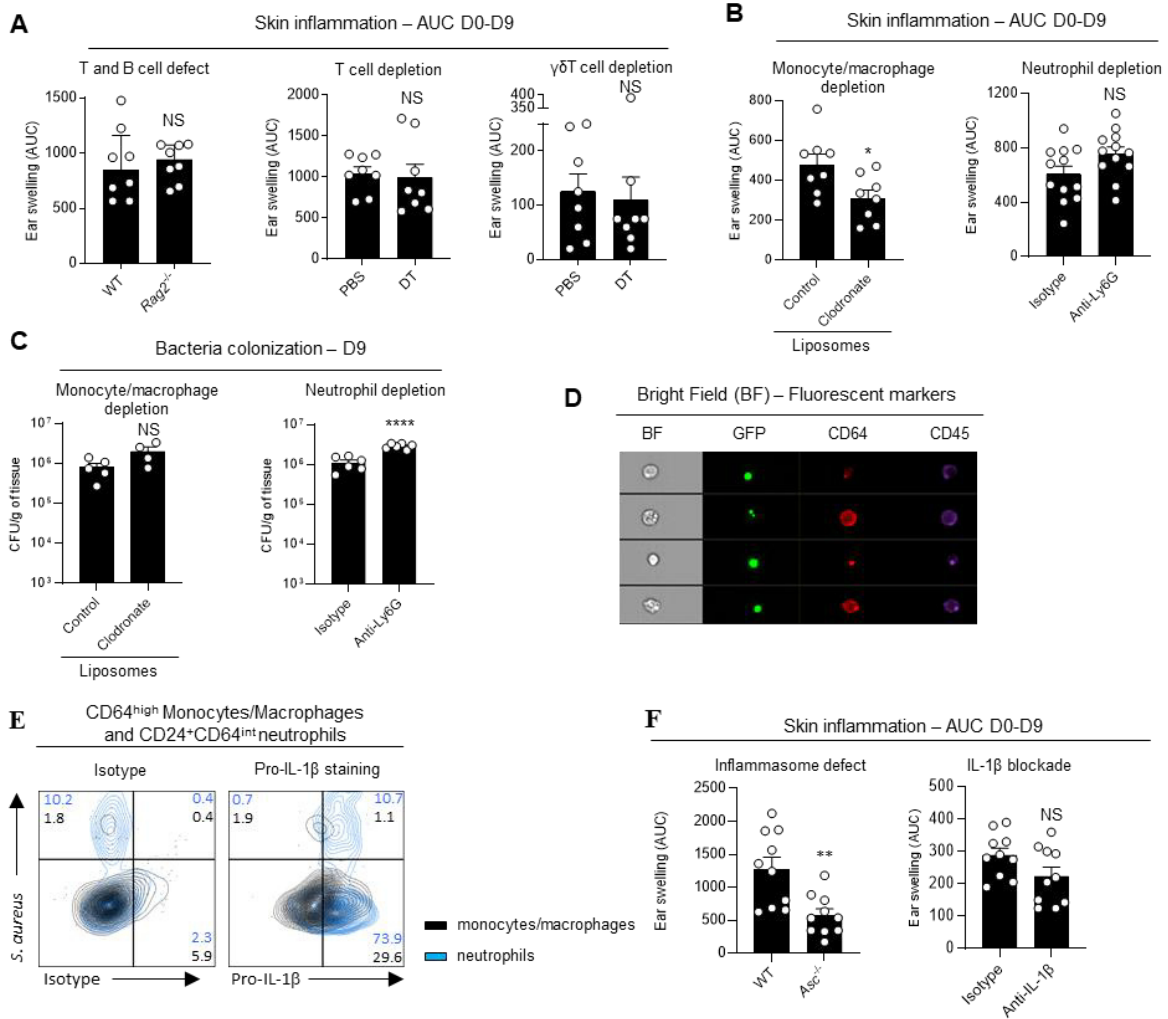


Figure 5. Topical exposure to *S. aureus* results in toxin-specific IgG and T cell responses.

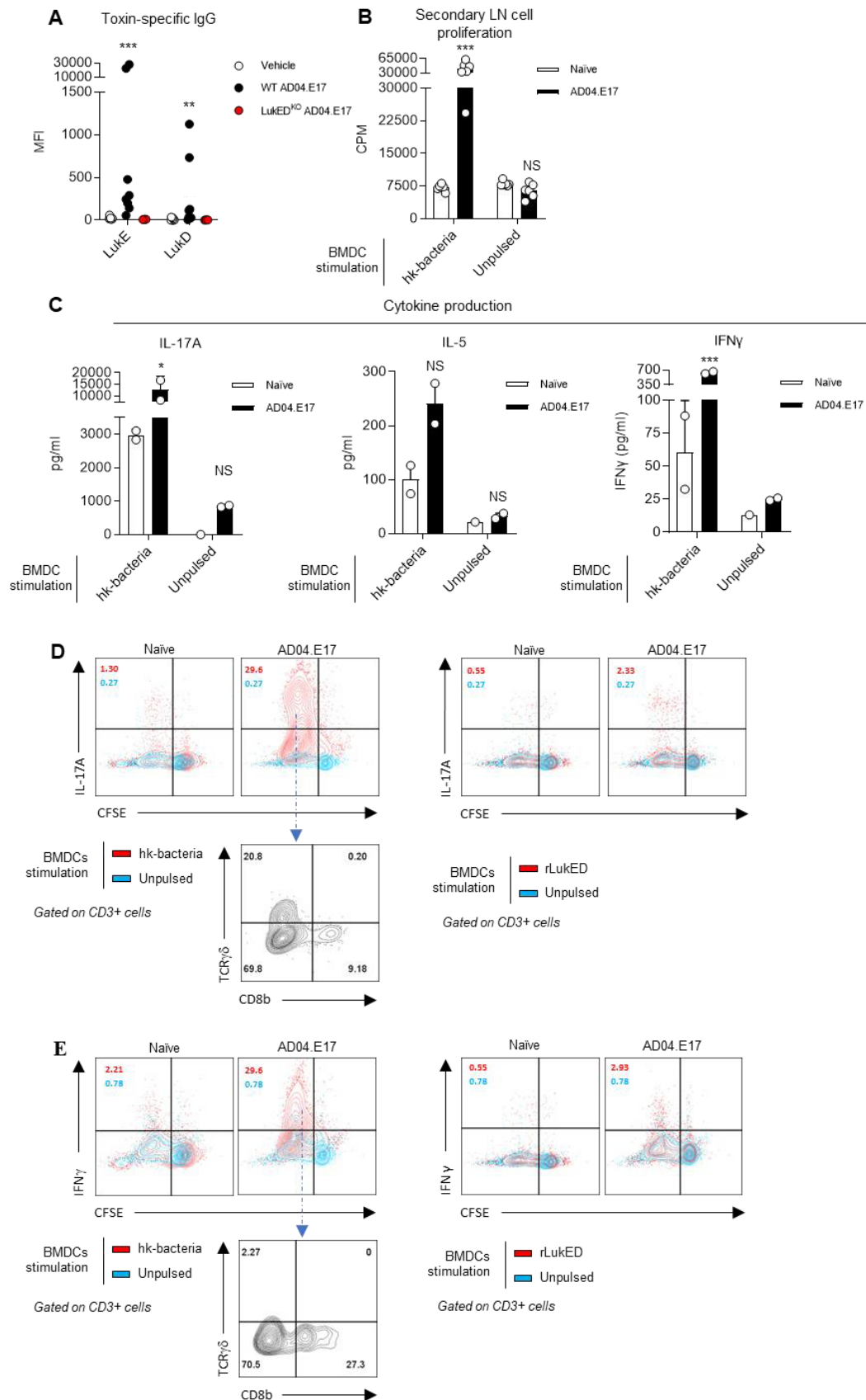
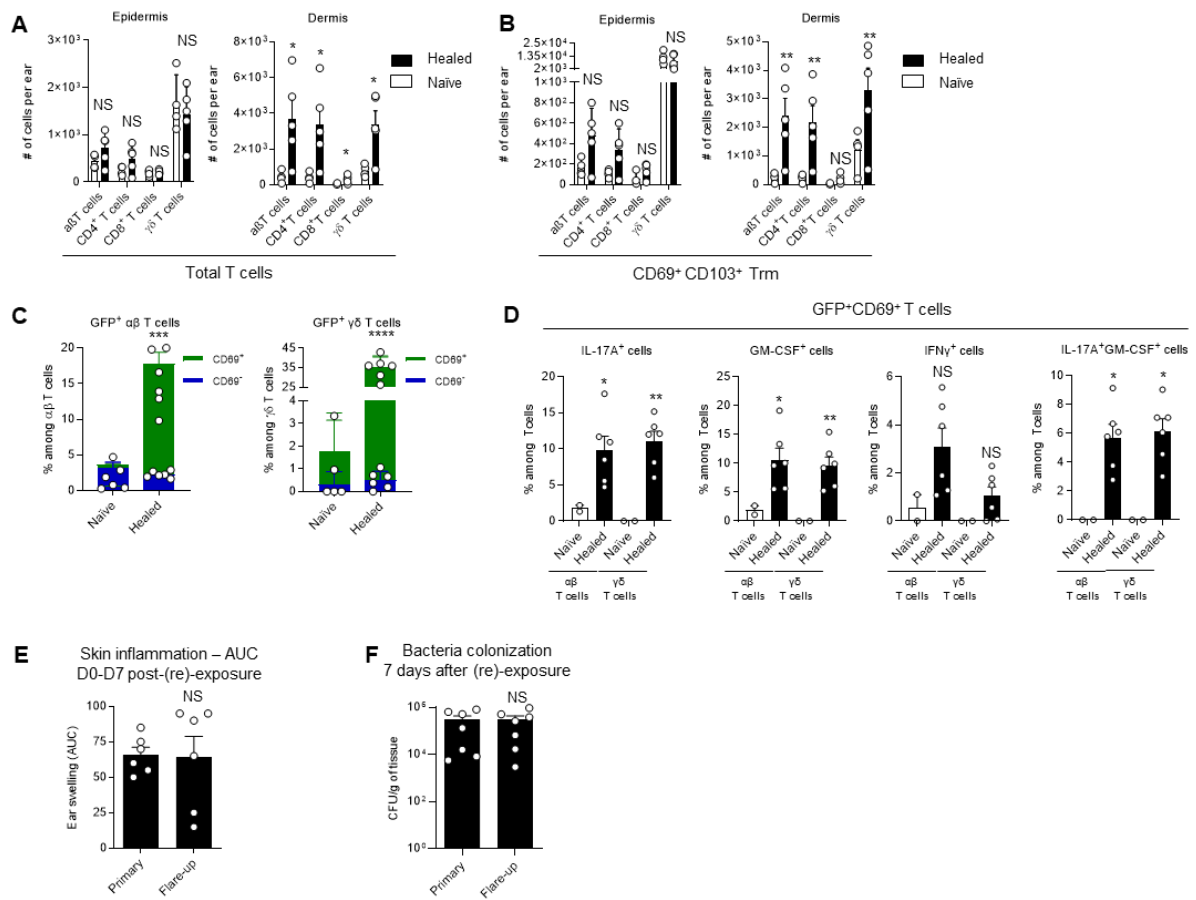


Figure 6. Non-pathogenic *S. aureus*-specific resident memory T (Trm) cells accumulated to the sites of previous dermatitis.



References

1. Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L. & Fowler, V. G. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev* 28, 603–661 (2015).
2. Totté, J. E. E. *et al.* Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 175, 687–695 (2016).
3. Shi, B., Leung, D. Y. M., Taylor, P. A. & Li, H. MRSA Colonization is Associated with Decreased Skin Commensal Bacteria in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 138, 1668–1671 (2018).
4. Kong, H. H. *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 22, 850–859 (2012).
5. Byrd, A. L. *et al.* *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* strain diversity underlying human atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 9, (2017).
6. Alexander, H. *et al.* The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol* 182, 1331–1342 (2020).
7. Chmielowiec-Korzeniowska, A., Tymczyna, L., Wlazło, Ł., Nowakowicz-Dębek, B. & Trawińska, B. *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol* 37, 184–189 (2020).
8. Barbarot, S. *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 73, 1284–1293 (2018).
9. Silverberg, J. I. *et al.* Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 126, 417-428.e2 (2021).
10. Harrop, J. *et al.* Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clinical & Experimental Allergy* 37, 526–535 (2007).
11. Silverberg, J. I. & Hanifin, J. M. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, 1132–1138 (2013).
12. Silverberg, J. I. *et al.* Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 121, 340–347 (2018).
13. Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K. & Irvine, A. D. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 1–20 (2018).
14. Yoshida, T., Beck, L. A. & De Benedetto, A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergology International* 71, 3–13 (2022).
15. Honda, T. & Kabashima, K. Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145, 1136–1137 (2020).
16. Brunner, P. M. *et al.* Nonlesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues. *Allergy* 72, 2017–2025 (2017).
17. Brunner, P. M. *et al.* Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141, 2094–2106 (2018).
18. Murakami-Satsutani, N. *et al.* IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. *Allergology International* 63, 443–455 (2014).

19. Oyoshi, M. K., Larson, R. P., Ziegler, S. F. & Geha, R. S. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a Th2 response by inducing cutaneous TSLP expression. *J Allergy Clin Immunol* 126, 976-984.e5 (2010).
20. Indra, A. K. Epidermal TSLP: A trigger factor for pathogenesis of Atopic Dermatitis (AD). *Expert Rev Proteomics* 10, 309–311 (2013).
21. Simpson, E. L. *et al.* Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 2224–2233 (2018).
22. 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).
23. Nakamura, Y. *et al.* *Staphylococcus Agr* virulence is critical for epidermal colonization and associates with atopic dermatitis development. *Science Translational Medicine* 12, eaay4068 (2020).
24. 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).
25. Patrick, G. J. *et al.* Epicutaneous *Staphylococcus aureus* induces IL-36 to enhance IgE production and ensuing allergic disease. *J Clin Invest* 131, e143334 (2021).
26. Leyva-Castillo, J.-M. *et al.* Basophil-derived IL-4 promotes cutaneous *Staphylococcus aureus* infection. *JCI Insight* 6, (2021).
27. 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).
28. Liu, H. *et al.* *Staphylococcus aureus* epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-mediated T cell responses. *Cell Host Microbe* 22, 653-666.e5 (2017).
29. Nakagawa, S. *et al.* *Staphylococcus aureus* virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe* 22, 667-677.e5 (2017).
30. Nakatsuji, T. *et al.* *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *Journal of Investigative Dermatology* 136, 2192–2200 (2016).
31. Syed, A. K., Reed, T. J., Clark, K. L., Boles, B. R. & Kahlenberg, J. M. *Staphylococcus aureus* Phenol-Soluble Modulins Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines from Keratinocytes and Are Required for Induction of Skin Inflammation. *Infection and Immunity* 83, 3428–3437 (2015).
32. Nakamura, Y. *et al.* *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 503, 397–401 (2013).
33. Kim, J., Kim, B. E., Ahn, K. & Leung, D. Y. M. Interactions Between Atopic Dermatitis and *Staphylococcus aureus* Infection: Clinical Implications. *Allergy Asthma Immunol Res* 11, 593–603 (2019).
34. Sully, E. K. *et al.* Selective Chemical Inhibition of agr Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus* Promotes Host Defense with Minimal Impact on Resistance. *PLOS Pathogens* 10, e1004174 (2014).
35. Nakatsuji, T. *et al.* Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat *Staphylococcus aureus* in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *JAMA Dermatol* (2021) doi:10.1001/jamadermatol.2021.1311.
36. Lee, B., Olaniyi, R., Kwiecinski, J. M. & Wardenburg, J. B. *Staphylococcus aureus* toxin suppresses antigen-specific T cell responses. *J Clin Invest* 130, 1122–1127 (2020).

37. Harrison, O. J. *et al.* Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science* 363, eaat6280 (2019).
38. Constantinides, M. G. & Belkaid, Y. Early-life imprinting of unconventional T cells and tissue homeostasis. *Science* 374, eabf0095 (2021).
39. Gamradt, P. *et al.* Inhibitory checkpoint receptors control CD8⁺ resident memory T cells to prevent skin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2019).
40. Mukherjee, S. & Bassler, B. L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol* 17, 371–382 (2019).
41. Sellers, R. S., Clifford, C. B., Treuting, P. M. & Brayton, C. Immunological Variation Between Inbred Laboratory Mouse Strains: Points to Consider in Phenotyping Genetically Immunomodified Mice. *Vet Pathol* 49, 32–43 (2012).
42. Farag, A. K. *et al.* Specific T cells targeting *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein 1 induce a type 2/type 1 inflammatory response in sensitized atopic dermatitis patients. *Allergy* 77, 1245–1253 (2022).
43. Langer, K., Breuer, K., Kapp, A. & Werfel, T. *Staphylococcus aureus*-derived enterotoxins enhance house dust mite-induced patch test reactions in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 16, 124–129 (2007).
44. Bando, J. K. & Colonna, M. Innate lymphoid cell function in the context of adaptive immunity. *Nat Immunol* 17, 783–789 (2016).
45. Marchitto, M. C. *et al.* Clonal V γ 6+V δ 4⁺ T cells promote IL-17–mediated immunity against *Staphylococcus aureus* skin infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116, 10917–10926 (2019).
46. Maher, B. M. *et al.* Nlrp-3-Driven Interleukin 17 Production by $\gamma\delta$ T Cells Controls Infection Outcomes during *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Infect Immun* 81, 4478–4489 (2013).
47. Abtin, A. *et al.* Perivascular macrophages mediate neutrophil recruitment during bacterial skin infection. *Nat Immunol* 15, 45–53 (2014).
48. Feuerstein, R. *et al.* Resident macrophages acquire innate immune memory in staphylococcal skin infection. *eLife* 9, e55602 (2020).
49. Mariathasan, S. *et al.* Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 430, 213–218 (2004).
50. Orfali, R. L. *et al.* Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 54, 898–904 (2015).
51. Totté, J. E. E. *et al.* IgG response against *Staphylococcus aureus* is associated with severe atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology* 179, 118–126 (2018).
52. den Reijer, P. M. *et al.* Combining in vitro protein detection and in vivo antibody detection identifies potential vaccine targets against *Staphylococcus aureus* during osteomyelitis. *Med Microbiol Immunol* 206, 11–22 (2017).
53. Cau, L. *et al.* *Staphylococcus epidermidis* protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2020).
54. Harkins, C. P. *et al.* The Microevolution and Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Colonization during Atopic Eczema Disease Flare. *J Invest Dermatol* 138, 336–343 (2018).

55. Suárez-Fariñas, M. *et al.* RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135, 1218–1227 (2015).
56. Barker, B. R., Taxman, D. J. & Ting, J. P.-Y. Cross-regulation between the IL-1 β /IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines. *Curr Opin Immunol* 23, 591–597 (2011).
57. Taxman, D. J. *et al.* Cutting Edge: ASC Mediates the Induction of Multiple Cytokines by *Porphyromonas gingivalis* via Caspase-1-Dependent and -Independent Pathways. *The Journal of Immunology* 177, 4252–4256 (2006).
58. Valenta, R. *et al.* Chapter Five - Molecular Aspects of Allergens and Allergy. in *Advances in Immunology* (ed. Alt, F.) vol. 138 195–256 (Academic Press, 2018).
59. Nordengrün, M., Michalik, S., Völker, U., Bröker, B. M. & Gómez-Gascón, L. The quest for bacterial allergens. *International Journal of Medical Microbiology* 308, 738–750 (2018).
60. Krebs, C. F. *et al.* Pathogen-induced tissue-resident memory TH17 (TRM17) cells amplify autoimmune kidney disease. *Science Immunology* 5, eaba4163 (2020).
61. Scharschmidt, T. C. *et al.* A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* 43, 1011–1021 (2015).
62. Spidale, N. A. *et al.* Neonatal-derived IL-17 producing dermal $\gamma\delta$ T cells are required to prevent spontaneous atopic dermatitis. *eLife* 9, e51188 (2020).
63. Starkl, P. *et al.* IgE Effector Mechanisms, in Concert with Mast Cells, Contribute to Acquired Host Defense against *Staphylococcus aureus*. *Immunity* 53, 793-804.e9 (2020).
64. Constantinides, M. G. *et al.* MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science* 366, eaax6624 (2019).

Supplementary Methods

Mice

Female C57BL/6 and BALB/c mice were purchased from Charles Rivers Laboratories (L'Arbresle, France), *Cd3e*^{-/-} and Cre-iDTR mice were kindly provided by B. M. Malissen (Centre d'Immunologie, Marseille-Luminy, France) and A. Waisman (Institute for Genetics, Cologne, Germany), *Rag2*^{-/-} mice by F. W. Alt (The Howard Hughes Medical Institute and Department of Biochemistry College of Physicians and Surgeons, Columbia University New York, New York, USA), Tcrd-GDL-iDTR mice by I. Prinz (Institute of Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Germany), *Asc*^{-/-} mice by V. M. Dixit (Molecular Oncology Department, Genentech, Inc., South San Francisco, USA), Nur77^{-GFP} mice by K. A. Hogquist (Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, USA) and CD169-DTR mice by M. Tanaka (RIKEN Research Center for Allergy and Immunology, Yokohama, Kanagawa, Japan). The mice were bred and maintained at the Plateau de Biologie Expérimentale de la Souris (PBES, SFR Biosciences Gerland-Lyon Sud UMS344/US8, France) under specific pathogen-free conditions. All the experiments were conducted at the PBES under specific pathogen-free conditions with mice between 6 and 10 weeks of age at the beginning of the experiments.

Antibodies

Mouse anti-CD45 (clone 104), anti-CD3ε (clone 145-2C11), anti-TCRβ (clone H57-597), anti-CD4 (clone GK1.5 or RM4-5), anti-CD8b (clone H35-17.2), anti-TCRγδ (clone eBioGL3), anti-CD103 (clone 2E7 or Ber-ACT8), anti-CD69 (clone H1.2F3), anti-CD90.2 (clone 53-2.1), anti-CD64 (clone X54-5/7.1), anti-Foxp3 (clone GL-7), anti-IL-17A (clone TC11-18H10), anti-IFN-γ (clone XMG1.2), anti-pro-IL-1β (clone NJTEN3), anti-CD24 (clone CT-HSA), anti-Ly6C (clone AL-21), anti-GR-1 (clone RB6-8C5), anti-CD127 (clone A7R34), anti-NK1.1 (clone PK136), anti-CD11b (clone M1/70), anti-Ly6G (clone 1A8), anti-CCR2 (clone 475301), anti-CD117 (clone 2B8), anti-FcεRI (clone MAR-1), anti-SiglecF (clone E50-2440) mAbs were purchased from BD Biosciences (Le Pont de Chaix, France), Miltenyi Biotec (Bergish Gladbach, Germany), Thermo Fisher Scientific (Villebon-sur-Yvette, France), BioLegend (Fell, Germany) and R&D Systems (Lille, France).

Bacteria cultures

For most of the experiments, bacteria were cultured in brain-heart medium (BHI) (Difco, Saint-Ferréol, France) for 8 hours at 37°C with shaking (200 rpm) to obtain a suspension at 10⁹ CFU/ml. In some experiments, bacteria were cultured in casein hydrolysate–yeast extract

medium (CCY) broth medium for optimal expression of toxins^{E1} for 8 hours at 37°C to obtain a suspension at 10⁹ CFU/ml. When required, culture suspension was respectively concentrated by centrifugation to obtain a suspension at 10¹⁰ CFU/ml, or diluted in BHI to obtain a suspension at 10⁸ CFU/ml. After culture, bacteria suspensions were stored at -80°C. The number of bacteria in diverse solutions was estimated by flow cytometry using an Accuri C6 flow cytometer (BD Biosciences) according to the manufacturer's recommendations. The concentration was confirmed by the inoculation of a Trypticase soy agar (TSA; Difco) plate using the easySpiral automatic plater (Interscience), and the exact number of CFU was determined with the Scan1200 automatic colony counter (Interscience) after 24 h of incubation at 37°C in an aerobic atmosphere.

In several experiments, bacteria were cultured in presence of 10 µg/ml savirin (KEY Organics, Camelford, United Kingdom) or 2% DMSO (Sigma-Aldrich).

S. aureus-induced skin inflammation

Bacteria were applied by painting both sides of the ears with a swab. The swab was soaked in the bacteria suspension and rubbed against both sides of mouse ears until they were visibly moistened. Topical bacteria application was achieved 4 times at indicated days. Skin inflammation was assessed by measurement of the ear thickness using a micrometer (Käfer, Villingen-Schwenningen, Germany), and ear swelling was calculated according to the following formula: ear thickness at day X – ear thickness at day 0.

In vivo treatment with savirin

Savirin (KEY Organics) was firstly reconstituted in DMSO (Sigma-Aldrich) at 5 mg/ml, then diluted with 1x PBS to reach 10 µg/ml. Aliquots were stored at -80°C. For *in vivo* treatment, 10 µl of savirin 10 µg/ml or DMSO 2% in BHI were applied on the ears using an appropriate pipette and spread.

Generation of iDTR mice and model of selective depletion of CD4⁺ and CD8⁺ T cells

In Cre-iDTR mice, DTR expression was inhibited by using a STOP cassette, which was flanked by 2 loxP sites that are removable by using Cre recombinase.^{E2} They were backcrossed with CD4-Cre animals to obtain CD4-Cre/iDTR animals^{E3} in which all CD4⁺ and CD8⁺ T cells express iDTR. Lymphopenic *Cd3e*^{-/-} animals were transferred intravenously 1 month before bacteria topical applications with CD45⁺CD8⁺ (0.5 × 10⁶) and CD45⁺CD4⁺ (1 × 10⁶) T cells that were FACS sorted from naive CD4-Cre-iDTR and wild-type C57BL/6 animals.

For selective depletions of iDTR⁺ cells, mice received intraperitoneal injections of 1 µg diphtheria toxin (DT, Calbiochem/Millipore, San Diego, USA) in 200 µl PBS, 1 and 4 days before bacteria applications. When needed, depletion was maintained by weekly injections of DT (0.3 µg in 100 µl PBS).

Cell depletion

For neutrophil depletion, animals were intraperitoneally injected with 100 µg of anti-Ly6G mAbs (clone 1A8, BioXcell, Lebanon, USA), 1 day before, and 2, 6 and 8 days after the first bacteria application. IgG isotype (BioXcell) was used as negative control.

For monocyte depletion, animals were intravenously injected with 200 µl clodronate-liposomes (Liposoma BV, Vrije Universiteit, Amsterdam, Netherlands) 1 day before, and 2, 6 and 8 days after the first bacteria application. Control liposomes (Liposoma BV) were used as negative controls.

For γδ T cell depletion, Tcrd-GDL-iDTR mice were intravenously injected with 25 ng/g DT in 200 µl PBS 10 days and 7 days before, and 2 and 6 days after the first bacteria application.

Collection of lymph node cells

At the end of the protocol of bacteria application, ear-draining lymph nodes were collected, crushed on a 100-µm strainer. Cell count was achieved, and cells were resuspended in culture medium in appropriate volume. When needed for proliferation assessment by flow cytometry, CFSE staining was performed after cell count. Briefly, 10⁷ cells were resuspended in 20 µl of CFSE 10 µM (Invitrogen, Cergy-Pontoise, France) and RPMI for 13 minutes, at 37°C in the dark. Cells were then abundantly washed with culture medium, counted and resuspended in appropriate volume.

Cell culture

Cells were cultured at 37°C in a 5% CO₂ atmosphere in RPMI 1640 medium supplemented with 2 mmol/L l-glutamine, 10 mmol/L HEPES, 50 µmol/L β-mercaptoethanol (all from Life Technologies, Carlsbad, Calif), and 10% FCS (Lonza, Basel, Switzerland).

Generation of bone marrow-derived dendritic cells (BMDCs) and co-cultures with lymph node cells

BMDCs were generated *in vitro* from C57BL/6 bone marrow progenitors with GM-CSF, as previously described.^{E4} BMDCs were collected at day 7 of culture. They were pulsed with heat-

killed bacteria (10^9 CFU/ml) for 30 minutes at 37°C or with recombinant toxins (10 µg/ml) for 1 hour at 37°C.

Coculture of 10^5 lymph node cells and 2×10^4 BMDCs in 200 µl per well, in a 96-well plate, was performed for 3 days. At day 3 of culture, 110 µl of culture supernatant were collected and stored at -20°C for subsequent ELISA analyses. Then, 10 µl per well of ^3H -thymidine (final concentration: 0.5 µCi/well) was added for 7 hours and ^3H -thymidine incorporation was counted.

ELISA for cytokines was performed using the manufacturer protocol (DuoSet ELISA Development System, R&D Systems, Lille, France).

Skin cell isolation

For epidermal and dermal cell isolation, anterior and posterior layers of ears were separated and incubated for 1 hour at 37°C floating with the interior side down on Dispase II (1.2 U/mL; Roche). Epidermal and dermal layers were diced into small pieces, incubated for 45 minutes at 37°C in collagenase type 1 (121.9 CDU/mL; Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) and DNase (2 KU/mL; Sigma-Aldrich) and passed through a 100-µm cell strainer to obtain single-cell suspensions (Thermo Fisher Scientific). Cell viability was determined by using trypan blue exclusion.

T cell restimulation with PMA and ionomycin

T cells (1×10^6 cells) were restimulated with 0.01 µg/ml PMA and 0.5 µg/ml ionomycin (Sigma-Aldrich) for 4 hours at 37°C, 5% CO₂. Brefeldin A (1 µg/ml, Sigma-Aldrich) was added for the 3 last hours of incubation.

Flow cytometry analysis

Total cell numbers were calculated based on number of viable cells determined by means of trypan blue exclusion during the isolation process. In some experiments, the number of skin cells was estimated by using AccuCheck Counting Beads (Invitrogen).

Cells were firstly treated with Fc block in FACS buffer, at least 10 minutes at 4°C. Live-dead and extracellular staining was then performed in PBS 1X, with an incubation during 30 minutes at 4°C in the dark. In absence of intracellular staining, cells were fixed with PFA 2% in FACS buffer. In case of intracellular staining, cells were treated with appropriate Fix/Perm buffer (BD Biosciences, Le Pont de Claix, France) during at least 30 min at 4°C, then stained for 30 min at 4°C.

Flow cytometry acquisition was performed on DIVA software (BD Biosciences) and analysis on FlowJo (TreeStar, Ashland, Ore), or on an ImageStreamX MkII imaging cytometer (Amnis Corporation, Seattle, USA).

Real-time quantitative PCR

At the indicated time, ears were collected in RNAlater (Life Technologies, Saint-Aubin, France). Ears were homogenized in Trizol (Life Technologies), using gentleMACS M tubes and gentleMACS Dissociator (Miltenyi Biotech). The Trizol containing the homogenized tissue was then treated with chloroform and centrifugated for 15 min, to separate RNA and other biomolecules such as proteins. Ethanol 70% was then added, and the solution transferred into column from RNeasy Mini Kit (Qiagen). Next steps were performed according to the manufacturer notice. At the end of the isolation, RNA concentration was assessed using NanoDrop One (Ozyme, Saint-Cyr-l'Ecole, France).

Next, RNA was treated with DNase (Ambion DNA-free kit, Thermo Fisher) for 30 minutes at 37°C. Retrotranscription was performed using Superscript IV reverse transcriptase (Invitrogen) in presence of random primers, deoxynucleotide triphosphates (dNTPs), dithiothreitol and RNase Out (Invitrogen).

The FastStart Universal SYBR GreenMaster kit (Roche) was used for quantitative PCR. Primers for *Ifn γ* (Invitrogen, forward sequence 5'-ATCTGGAGGAACTGGCAAAA-3' and reverse sequence 5'-TTCAAGACTTCAAAGAGTCTGAGGTA-3'), *I11b* (Invitrogen, forward sequence 5'-GCTTGTGCTCTGCTTGTGAG-3' and reverse sequence 5'-CCCAAGCAATACCCAAAGAA-3'), *I16* (Qiagen), *I14* (Invitrogen, forward sequence 5'-CATCGGCATTTTGAACGAG-3' and reverse sequence 5'-CGAGCTCACTCTCTGTGGTG-3'), *I15* (Qiagen), *I113* (Qiagen), *I117a* (Qiagen, QT00103278), *I122* (Qiagen), *I123* (Invitrogen, forward sequence 5'-CACCTCCCTACTAGGACTCAGC-3' and reverse sequence 5'-TGGGCATCTGTTGGGTCT-3'), *I125* (Qiagen), *I133* (Invitrogen, forward sequence 5'-TGATGAGACTCCGTTCTGG-3' and reverse sequence 5'-TCCCGTGGATAGGCAGAGAA-3'), *I136a* (Sigma-Aldrich, forward sequence 5'-TGCCCACTCATTCTGACCCA-3' and reverse sequence 5'-GTGCCACAGAGCAATGTGTCGTGCCACAGAGCAATGTGTC-3'), *I136g* (Sigma-Aldrich, forward sequence 5'-ATGGACACCCATCTTTGCTG-3' and reverse sequence 5'-ACTCGTAAGCAATGCTACTGC-3'), *Tnf* (Invitrogen, forward sequence 5'-AGTGCCTCTTCTGCCAGTTC-3' and reverse sequence 5'-TAGCTCCAGAAAAGCAAGC-3') and *Ts/p* (Qiagen) were used.

Real time quantitative PCR was performed on StepOne Plus Real-Time PCR System (Thermo Fisher). Results were analyzed with StepOne Plus Software (Thermo Fisher).

Hematoxylin and eosin histology

Freshly collected ears were immersed in 10% formalin (Sigma-Aldrich) overnight at 4°C. Tissues were then dehydrated with ethanol and xylene and embedded in paraffin wax using the Leica TP1020 Automatic Tissue Processor (Leica Biosystem). 5- μ m sagittal sections were cut through the tissues with a microtome. Then, tissue sections were dewaxing and rehydrated by successive baths with xylene, ethanol and PBS, followed by staining with Harris Hematoxylin (Sigma-Aldrich) and Eosin (Sigma-Aldrich). We imaged stained sections using Axiolmager (Carl Zeiss Microscopy, Oberkochen, Germany) and images were analyzed using ImageJ software (National Institutes of Health, Bethesda, USA).

Giemsa staining was performed by the Centre d'Imagerie Quantitative Lyon-Est (CIQLE, Lyon, France).

Toxin-specific IgG measurements

IgG levels against 69 recombinant *S. aureus* proteins were measured in serum samples using a bead-based flow cytometry technique (xMAP, Luminex Corporation, Austin, USA), as previously described,^{E5} with the exception that a secondary goat polyclonal antibody to mouse IgG-PE (Abcam, Cambridge, United Kingdom) in a dilution of 1:100 was used.

All measurements were taken in duplicate, and the median fluorescence intensities (MFIs), a semi quantitative measure of antibody levels, were averaged. Duplicate measurements for which the coefficient of variation was larger than 25 % were excluded from further analysis. All measurements were corrected for non-specific background signal by subtracting the MFIs of control beads not coupled to any protein.

Toxin quantification by mass spectrometry

Bacteria were cultured in CCY Broth Medium for 8 hours at 37°C with shaking (200 rpm), eventually in presence of 10 μ g/ml savarin or 0.5% DMSO. Culture was then collected and analyzed by mass spectrometry (Ultraflex MALDI-ToF; Bruker Daltonics).

AgrA/RNAIII expression by RT-qPCR and α -hemolysin quantification by ELISA

Bacteria were cultured in presence of 10 μ g/ml savarin or 0.5% DMSO, in CCY Broth Medium for 8 hours at 37°C to obtain a suspension at 10⁹ CFU/ml.

RNA extractions were performed using the RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen). A DNase treatment was performed on 10 µg of RNAs using TURBO DNA-free (Invitrogen). The absence of contaminating gDNA was controlled by PCR. cDNA was synthesized from 1 µg RNA using the Reverse Transcription system kit (Promega). The qPCR reactions were performed with PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix (Thermo Fisher Scientific) following the manufacturer's instructions. Primers for *RNAIII* (forward sequence 5'-GGAAGGAGTGATTTCAATGG-3' and reverse sequence 5'-GGGATGGCTTAATAACTCATA-3'), *agrA* (forward sequence 5'-TGCGAAGACGATCCAAAACAA-3' and reverse sequence 5'-TAGCTTGCTCAAGCACCTCA-3'), *gyrB* (forward sequence 5'-GGTGGCGACTTTGATCTAGC-3' and reverse sequence 5'-TTATACAACGGTGGCTGTGC-3') and *pta* (forward sequence 5'-AAAGCGCCAGGTGCTAAATTAC-3' and reverse sequence 5'-CTGGACCAACTGCATCATATCC-3') were used. Gene expression analyses were performed using the ΔC_t method.

α -hemolysin (Hla) quantification by ELISA

Bacteria were cultured in CCY Modified Medium for 8 hours at 37°C to obtain 10⁹ CFU/ml, in presence of 10 µg/ml savarin or 0.5% DMSO.

The concentration of Hla in the supernatant was quantified as previously described,^{E6} using a specific sandwich-type ELISA (kindly provided by GlaxoSmithKline Vaccines) targeting Hla with a solid-phase GlaxoSmithKline (GSK) monoclonal antibody anti-Hla. Detection of the antibody–antigen complex was performed with a GSK polyclonal rabbit anti-Hla antibody followed by a peroxidase-conjugated goat anti-rabbit antibody. The concentration of Hla in each sample was calculated using the linear regression method using a standard curve generated using an Hla reference solution (10 ng/mL).

Quantification of bacteria colonization

To determine the number of colony forming units (CFUs) that persist at the site of application, mouse ears were harvested at indicated time points. Each ear was weighed, homogenized in 1 ml of PBS (gentleMACS Dissociator, Miltenyi Biotec), diluted in sterile PBS, and plated on *S. aureus* selective agar (SAID, bioMérieux, France). Colonies were counted after 24h of incubation at 37°C. Raw microbiological count data (CFU/plate) were initially converted into CFU per unit weight of skin, taking into account prior dilutions, the weight (g) of the half-ear and the volume (1ml) of PBS used for tissue homogenization: CFU/g skin = (CFU/plate) x (dilution) x (1ml/g skin sample).

Production of recombinant proteins

The *S. aureus* strain USA300 was used to amplify coding sequences of toxins. *Escherichia coli* M15 (Qiagen) and *E. coli* BL21 DE3 (Invitrogen) were used for plasmid amplification and genetic manipulations. Primers were designed following the identification of suitable hybridization sites in the toxin genes. Chromosomal DNA of *S. aureus* was extracted and used as a template for PCR amplification. The 5'-primers were chosen within the coding sequence of each gene, omitting the region predicted to encode the signal peptide, as determined on the SignalP V3.0 World Wide Web Prediction Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP/>). The 3'-primers were chosen to include the stop codon of the toxin genes. Primers are presented in the Table S1. PCR products were codigested with appropriate restriction enzymes (New England Biolabs, Ipswich, USA), purified with the High Pure PCR Product Purification kit (Roche, Meylan, France) and ligated using T4 DNA Ligase (Promega, Madison, WI, USA) into either the pQE-30 (Qiagen, Courtaboeuf, France) or pET21b (Novagen) expression vectors that had been digested with the restriction enzymes described in Table S1. The resulting pQE plasmids were transformed into *E. coli* strain M15. For toxin expression in pET21b, the vector was transformed into *E. coli* strain DH5a (Life Technologies, Saint-Aubin, France) before transformation into *E. coli* strain BL21 DE3. The integrity of the open reading frame was verified by sequencing the junctions between the plasmid and the insert.

Transformed *E. coli* cells grown exponentially in Luria–Bertani broth (LB; Conda, Madrid, Spain) medium supplemented with ampicillin 100 mg ml were inoculated into 1 l of fresh LB medium and incubated with continuous rotary shaking for 2–3 h at 37°C until OD600 reached 0.5–0.7. Protein expression was induced by adding isopropyl-b-d-thiogalactopyranoside at a final concentration of 1 mM. After 5 h, the cultures were then centrifuged at 4000 g for 20 min at 4°C. The cell pellets were stored overnight at -80°C, thawed for 15 min on ice and resuspended in lysis buffer (Qiagen). The lysates were sonicated on ice after adding lysozyme. Then, the lysates were centrifuged at 10 000 g for 30 min at 4°C and the supernatants were collected. The His-tagged proteins were purified on Ni-nitrilotriacetic acid columns (Qiagen) and dialysed against PBS. Contaminating LPS was then eliminated using a Polymixin-B column (Detoxi-Gel Endotoxin Removing gel, Thermo Fisher Scientific, Villebon-sur-Yvette, France) following manufacturer's instructions. Protein concentrations were determined according to the Bradford method. The quality of toxin preparations was assessed by a *Limulus* amoebocyte lysate assay (Lonza, Levallois-Perret, France).

Bacteria genotyping

Microarray-based genotyping of *S. aureus* clinical strains was performed using *S. aureus* genotyping kit 2.0 (Alere, Germany). The detailed protocol has been previously described.^{E7}

*Generation of *S. aureus* Δ lukE AD04.E17 and GFP-fluorescent AD04.E17*

Deletion of *lukE* gene (Δ LukE) in *S. aureus* AD04.E17 strain was performed using pMAD, as previously described.^{E8} Chromosomal regions upstream and downstream of the *lukE* sequence were amplified by PCR (P1/P2 and P3/P4, respectively) and then cloned into pMAD vector. The resulting plasmid was electroporated into RN4220 recipient strain and then transferred to AD04.E17. Growth at non-permissive temperature (44°C) was followed by several subcultures at 30°C and 37°C to favor double crossing over.

We used the pACL1484 plasmid for the construction of the GFP-fluorescent *S. aureus* AD04.E17 (LUG3406). Chromosomal DNA from *S. aureus* strain SH1000 was used as PCR template, and amplified regions were ligated into the EcoRI and XbaI sites of pALC1484. The plasmid was then introduced into *S. aureus* RN4220 by electroporation, and chloramphenicol-resistant colonies were selected before the plasmid was transferred into *S. aureus* strain AD04.E17 via standard electroporation.

Statistical analyses

Statistics were calculated with GraphPad Prism software 9 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, USA) by using parametric unpaired t-test or 1-way ANOVA when appropriate.

Study approval

The experiments were performed according to the European Community rules on animal care with permission and ethical approval from the local institutional review board (Comité Régional d'Ethique sur l'Expérimentation animale) and the French Authorities (Approval #37428-2022050221555632).

Supplementary Figure Legends

Figure S1. Time course of *S. aureus* AD04.E17 colonization.

The clinical *S. aureus* AD04.E17 strain was applied onto the ears of C57BL/6 mice, and the amount of bacteria colonizing the skin was quantified at different time points, as described in **Fig.1A**. Results are expressed as mean values of *S. aureus* CFU/g of tissue after *ex-vivo* cultures of ear biopsy extracts.

Figure S2. Genetic features and toxins produced by clinical *S. aureus* strains.

(A) Genetic characterization of *S. aureus* AT1446, AD04.E17 and AD03.A2 strains, determined using DNA microarray. The presence or absence of gene sequences coding for proteins of Agr-QS system, of resistance, of the superantigen, PSM, leukocidin and hemolysin families, or coding for different proteases and adhesion factors, is reported in the table. **(B) Characterization of the toxin production** by *S. aureus* AT1446, AD04.E17 and AD03.A2 strains. After 18 hours of culture in BHI medium, culture supernatant was collected and the secretion of 9 different PSMs, leukocidins and hemolysins was analyzed by mass spectrometry. Results are depicted as spider plot of normalized values.

Figure S3. Lineage gating strategies used to identify leucocyte subsets infiltrating the inflamed skin at day 9.

Representative example of the gating strategies used to identify leucocyte subsets infiltrating the skin of AD04.E17- or vehicle-applied C57BL/6 mice.

(A) Gating strategy for T cell subset analysis. After doublet exclusion, viable (live-dead negative) CD45⁺ hematopoietic cells were then progressively subcategorized into $\alpha\beta$ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺ cells), dermal $\gamma\delta$ T cells (CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ^{int}) and DETC (CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ^{high}) cells. $\alpha\beta$ T cells were then further subcategorized into CD4⁺ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺) and CD8⁺ T cells (CD45⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8b⁺), and next in Foxp3⁺ Treg cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺Foxp3⁺).

(B) Gating strategy for neutrophil, basophil, mast cell and eosinophil recognition. After doublet exclusion, viable CD45⁺ cells devoid of TCR $\alpha\beta$ ⁺, TCR $\gamma\delta$ ⁺, B220⁺ and CD64⁺ cells (DUMP), were subcategorized into neutrophils (CD11b⁺Ly6G⁺), eosinophils (CD11b⁺Ly6G⁺SiglecF⁺), mast cells (CD11b⁺CD117⁺) and basophils (CD11b⁺CD117⁻).

(C) Gating strategy for monocyte and macrophage detection. After doublet exclusion, monocytes/macrophages were identified thanks to selection of viable CD45⁺ cells devoid of TCRαβ⁺, TCRγδ⁺, B220⁺ and NK1.1⁺ cells (DUMP), then selection of CD24^{low}CD11b⁺ cells and exclusion of Ly6C⁻CD64⁻ cells.

(D) Gating strategy for NK+ILC identification. After doublet exclusion, NK cells and ILCs were identified, after selection of viable CD45⁺ cells and exclusion of TCRαβ⁺, TCRγδ⁺, B220⁺ and CD64⁺ cells (DUMP), as CD45⁺CD3ε⁻CD90.2⁺CD127⁺ cells.

Figure S4. Characterization of additional cytokine markers present in the inflamed skin of AD04.E17-applied mice.

The expression of *Tnf*, *Il25*, *Il23* and *Il33* mRNA transcripts, in the skin of AD04.E17- and vehicle-applied C57BL/6 mice, was analyzed by RT-qPCR as described in **Fig.3C**. Shown are individual and mean +/- SEM values of relative marker expression compared to GAPDH/actin expression, at days 0, 2 and 9.

NS: non-significant; * p < 0.05.

Figure S5. The applications of *S. aureus* AD04.E17 suspension in presence of savirin inhibits the expression of *Il4* and *Il17a* mRNA transcripts in the skin at day 9. C57BL/6 mice were applied with suspensions of AD04.E17 strain, cultured in presence of DMSO or savirin, as described in **Fig.2G**. The expression of several cytokine mRNA transcripts in skin biopsies was analyzed by RT-qPCR. Shown are individual and mean +/- SEM values of relative marker expression compared to GAPDH/actin expression, at day 9

NS: non-significant; * p < 0.05, ** p < 0.01.

Figure S6. Topical applications of *S. aureus* AD04.E17 strain induce a weak inflammation in BALB/c mice.

(A) Experiment protocol. BALB/c mice were applied with suspensions of AD04.E17 strain or vehicle (brain-heart infusion medium) as described in **Fig1**. Clinical skin inflammation was assessed by ear thickness measurements, till day 8, and the expression of several cytokine mRNA transcripts in skin biopsies was analyzed by RT-qPCR.

(B) Kinetic of skin inflammation, expressed as means +/- SEM of ear swelling, calculated according to the following formula: ear thickness at day X – ear thickness at day 0.

(C) Magnitude of skin inflammation, depicted as individual and mean +/- SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 8.

(D) Quantification of *Ifn̄g*, *Il4*, *Il13* and *IL17a* mRNA expression. Shown are individual and mean +/- SEM values of relative marker expression compared to GAPDH/actin expression, at days 0 and 8.

NS: non-significant; * $p < 0.05$, **** $p < 0.0001$.

Figure S7. Flow cytometry data illustrating specific cell defect or depletion in the different mouse models used in Fig.4.

The lymph nodes and spleen from genetically or experimentally cell-depleted mouse models were analyzed by FACS 24 hours after the last *S. aureus* AD04.E17 applications, at day 9. Shown are representative FACS plots.

(A) $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell defect in *Rag2*^{-/-} mice. $\alpha\beta$ T cells are viable CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺ cells; $\gamma\delta$ T cells are viable CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺ cells.

(B) Depletion of T cell subsets in *Cd3e*^{-/-} mice reconstituted with CD4⁺iDTR⁺ and CD8⁺iDTR⁺ T cells and injected with DT or PBS. CD4⁺ T cells are viable CD45⁺CD4⁺ cells and CD8⁺ T cells are viable CD45⁺CD8b⁺ cells.

(C) $\gamma\delta$ T cell depletion in Tcrd-GDL-iDTR mice treated with DT or PBS. $\alpha\beta$ T cells are viable CD45⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ cells; $\gamma\delta$ T cells are viable CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺ cells.

(D) Monocyte/macrophage depletion in mice treated with clodronate-liposome or control-liposome. Monocytes/macrophages were viable CD45⁺ [CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻ CD24^{int} CD64⁺ cells.

(E) Neutrophil depletion in mice treated with anti-Ly6G antibody or isotype. Neutrophils are viable CD45⁺ GR-1⁺ Ly6C^{int} cells.

Figure S8. Gating strategies used to track GFP-tagged *S. aureus* AD04.E17⁺ and pro-IL-1 β ⁺ monocytes/macrophages and neutrophils.

Representative example of the gating strategies used to identify the capture of *S. aureus* bacteria by skin monocytes/macrophages and neutrophils, 6 hours after the second application of GFP-tagged AD04.E17 strain on mouse ears, and their expression of pro-IL-1 β , as shown in **Fig.4E**.

Staining performed on skin cells isolated from naïve C57BL/6 mice and mice applied with non-fluorescent AD04.E17 strain are shown as controls.

Monocytes/macrophages identified by FACS were viable CD45⁺ [CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻ CD24^{int} CD64^{high} cells. Neutrophils were viable CD45⁺ [CD3 ϵ NK1.1 Ly6G]⁻ CD24^{high} CD64^{int} cells.

Figure S9. Topical exposures to *S. aureus* result in toxin- and adhesion factor-specific IgG responses.

IgG level measurements against 69 recombinant toxins or adhesion factors performed in mouse sera, > 30 days after the topical exposure to *S. aureus* AD04.E17. Samples collected in naïve C57BL/6 mice were used as controls. Dots depict individual IgG MFI values, as detected by bead-based flow cytometry.

Figure S10. The applications of *S. aureus* AD04.E17 strain deficient in LukED production induces similar IgG responses against other toxins and adhesion factors.

IgG level measurements against 69 recombinant toxins or adhesion factors performed in mouse sera, > 30 days after the topical exposure to WT or Δ LukE *S. aureus* AD04.E17. Dots depict individual IgG MFI values, as detected by bead-based flow cytometry.

Figure S11. Gating strategy used to track the nature of proliferating lymphocytes producing IL-17A and IFN- γ in standard CFSE dilution assay.

Representative example of the gating strategy used to track the nature of proliferating lymphocytes producing IL-17A and IFN- γ in standard CFSE dilution assay in **Fig.5D&F**. Proliferating lymphocytes identified by flow cytometry are viable CD45⁺ CD3 ϵ ⁺ CFSE^{low} cells.

Figure S12. WT and LukED-deficient (Δ LukE) *aureus* AD04.E17 are endowed with the same pro-inflammatory properties.

C57BL/6 mice were applied with suspensions of WT or Δ LukE AD04.E17 strain, as described in **Fig1**. Results depict the kinetic of bacteria-induced skin inflammation throughout the protocol, and expressed as means \pm SEM of ear swelling, calculated according to the following formula: ear thickness at day X – ear thickness at day 0 (**A**). Results also depict the magnitude of skin inflammation, as expressed as individual and mean \pm SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 9 (**B**).

NS: non-significant.

Figure S13. Gating strategy used to track the accumulation of T resident memory cells at the sites of previous dermatitis, in C57BL/6 mice.

Representative example of the gating strategy used to track the persistence of resident lymphocytes to the sites of previous *S. aureus* AD04.E17-induced dermatitis, > 30 days after the topical bacteria exposure in C57BL/6 mice. Trm cells are CD69⁺CD103⁺ cells in viable CD8⁺ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8b⁺), CD4⁺ T cells (CD45⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8b⁻) or $\gamma\delta$ T cells (CD45⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺).

Figure S14. Gating strategy used to track the reactivation of *S. aureus*-specific resident memory T (Trm) cells at the sites of previous dermatitis, in Nur77^{-GFP} mice.

Representative example of the gating strategy used to track the reactivation of *S. aureus*-specific resident lymphocytes to the sites of previous AD04.E17 strain-induced dermatitis. In order to assess the specificity of resident lymphocytes regarding *S. aureus*, *S. aureus* AD04.E17 applications were performed onto the ears of Nur77^{-GFP} mice, in which T cells express the GFP reporter upon TCR-mediated stimulation. Once the primary response to *S. aureus* was resolved, at day 60, we reapplied the bacteria on the healed skin and collected the ears 18 hours later for FACS analysis. T cells isolated from the skin of naïve C57BL/6 mice applied with the bacteria were used as control. *S. aureus*-specific Trm cells are viable CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺GFP⁺ cells. We also analyzed the expression of CD4, CD8b and CD69 markers in respective GFP⁺ $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells, as well as the expression of GM-CSF, IL-17A and IFN- γ .

Figure S15. CD169⁺ macrophages are not involved in *S. aureus* AD04.E17-induced inflammation.

C57BL/6 mice were applied with a suspension of AD04.E17 strain, as described in **Fig1**. Results depict the magnitude of skin inflammation, as expressed as individual and mean +/- SEM data of ear swelling AUC from day 0 to day 9.

NS: non-significant.

Figure S1. Time course of *S. aureus* AD04.E17 colonization.

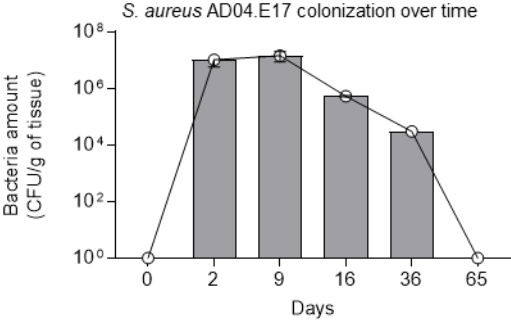


Figure S2. Genetic features and toxins produced by clinical *S. aureus* strains.

A Bacteria genotyping

<i>S. aureus</i> strain	Regulatory genes				Resistance genes		Superantigen genes										Leukocidin genes			Hemolysin genes					Protease genes			Adhesion factor genes									
	accessory gene regulator allele I	accessory gene regulator allele II	accessory gene regulator allele III	accessory gene regulator allele IV	SCCmec XI	b ₁ lactamase	toxic shock syndrome toxin 1	enterotoxin A	enterotoxin G	enterotoxin I	enterotoxin K	enterotoxin M	enterotoxin N	enterotoxin O	enterotoxin Q	enterotoxin U and/or Y	Pha80a Valentin	leukocidin component F	Pha80a Valentin	leukocidin component S	leukocidin D	leukocidin E	alpha haemolysin	delta haemolysin	gamma haemolysin B	gamma haemolysin C	gamma haemolysin A	aureolysin (Cloth ^r than MRESA232)	aureolysin (MRESA232)	serin- protease A	serin- protease B	serin- protease E	clumping factor A	clumping factor B	fibronectin binding protein A	fibronectin binding protein B	
AT1446	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS
AD04.E17	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS
AD03.A2	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	NEG	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS
USA300 (SF8300)	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	NEG	NEG	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	NEG	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS	POS

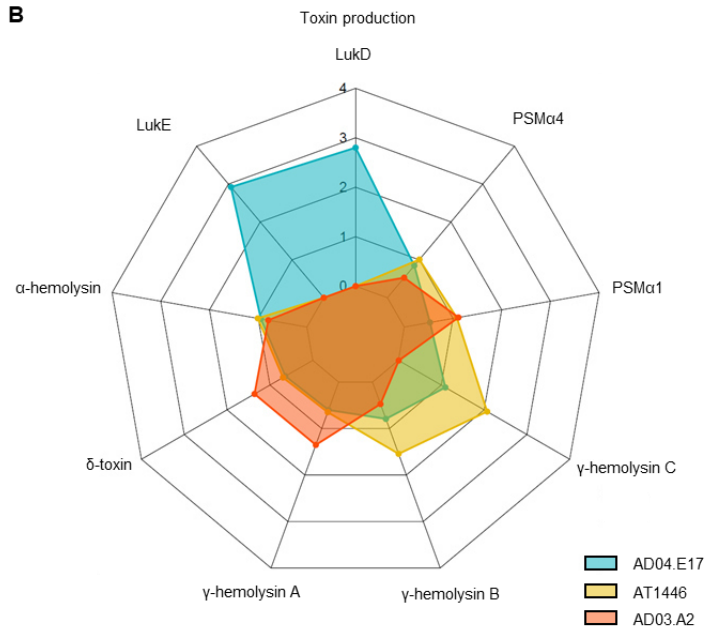


Figure S3. Lineage gating strategies used to identify leucocyte subsets infiltrating the inflamed skin at day 9.

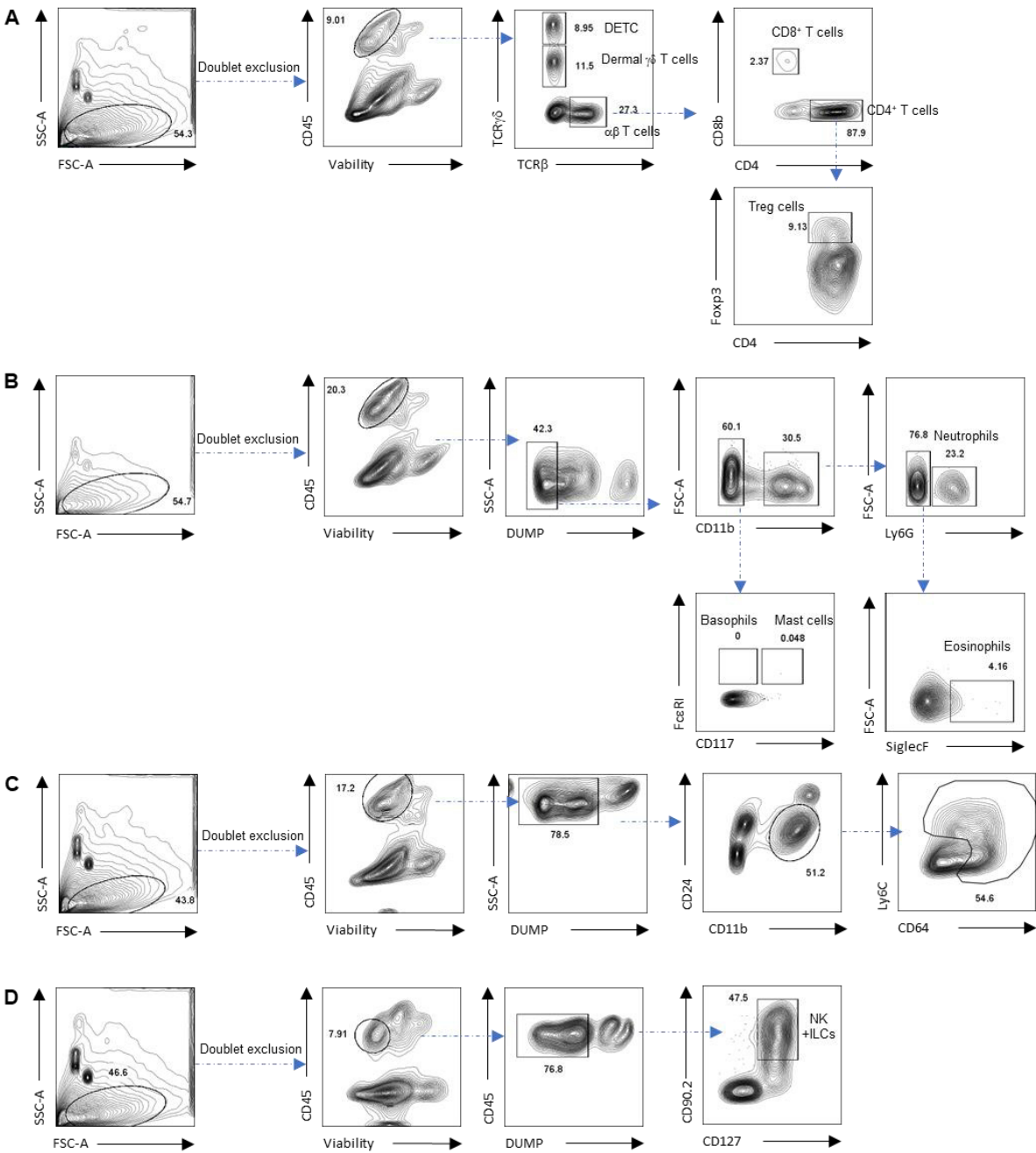


Figure S4. Characterization of additional cytokine markers present in the inflamed skin of AD04.E17-applied mice.

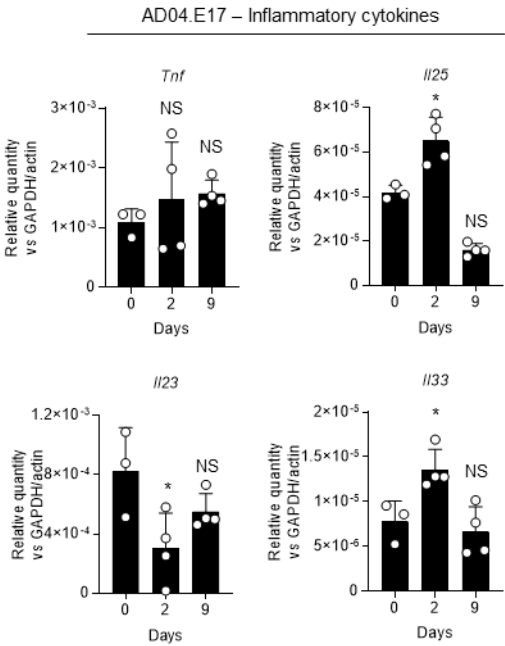


Figure S5. The applications of *S. aureus* AD04.E17 suspension in presence of savirin inhibits the expression of *IL4* and *IL17a* mRNA transcripts in the skin at day 9.

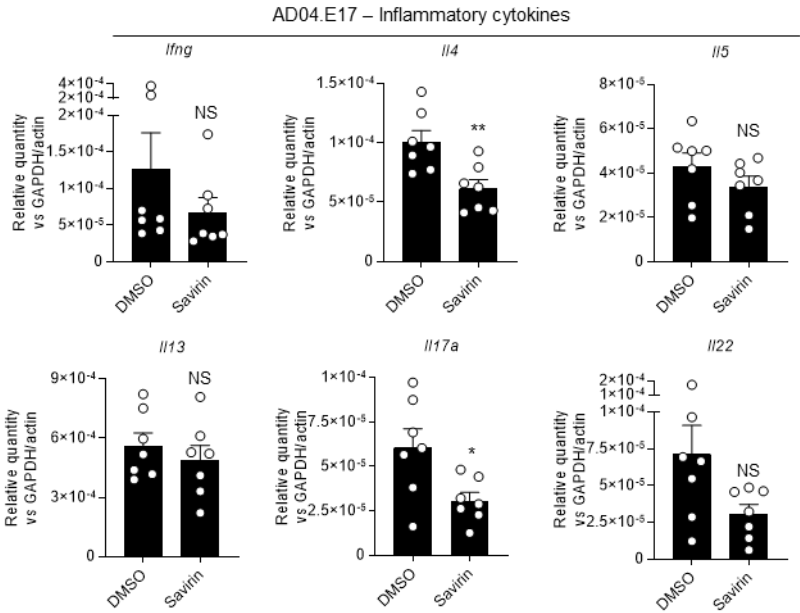


Figure S6. Topical applications of *S. aureus* AD04.E17 strain induce a weak inflammation in BALB/c mice.

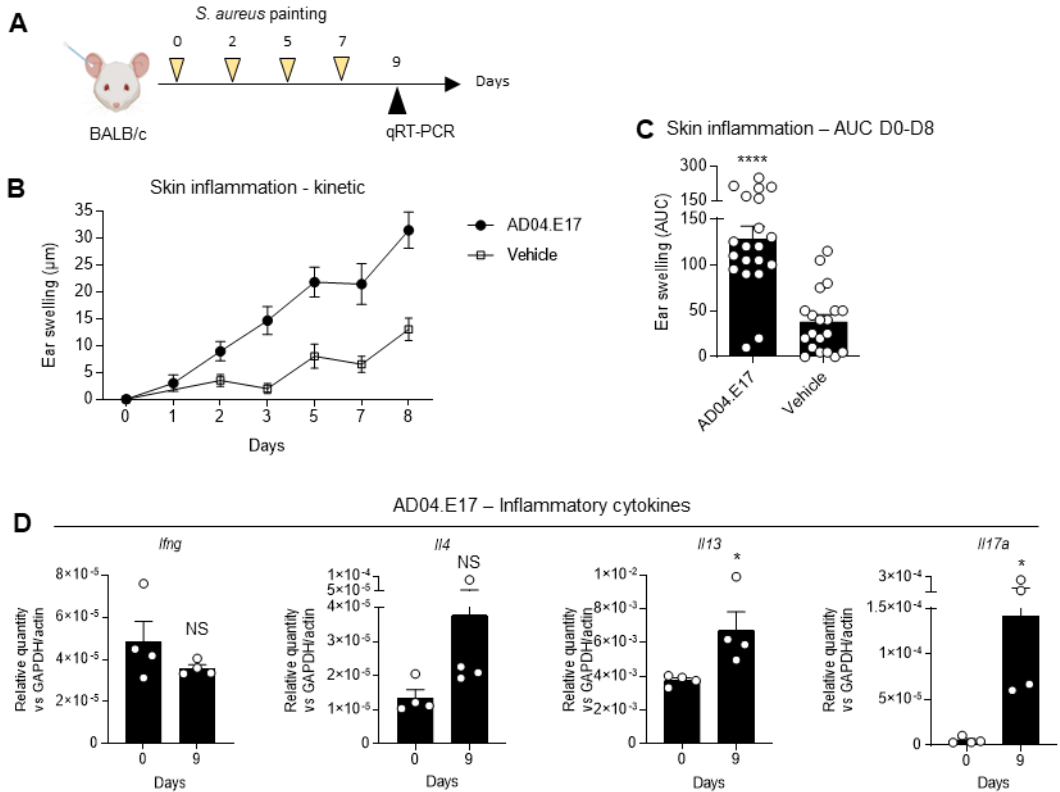


Figure S7. Flow cytometry data illustrating specific cell defect or depletion in the different mouse models used in Figure 4.

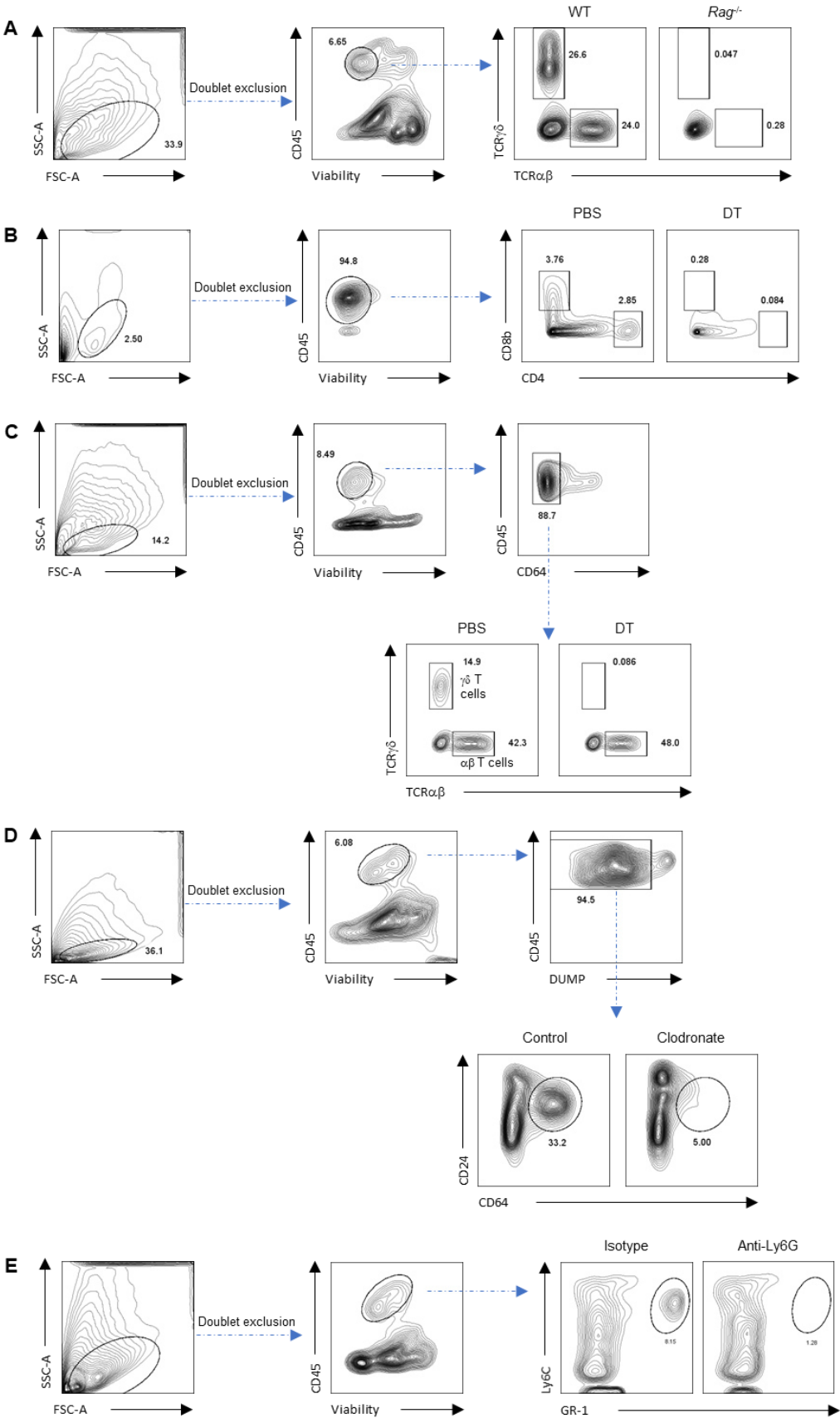


Figure S8. Gating strategies used to track GFP-tagged *S. aureus* AD04.E17⁺ and pro-IL-1 β ⁺ monocytes/macrophages and neutrophils.

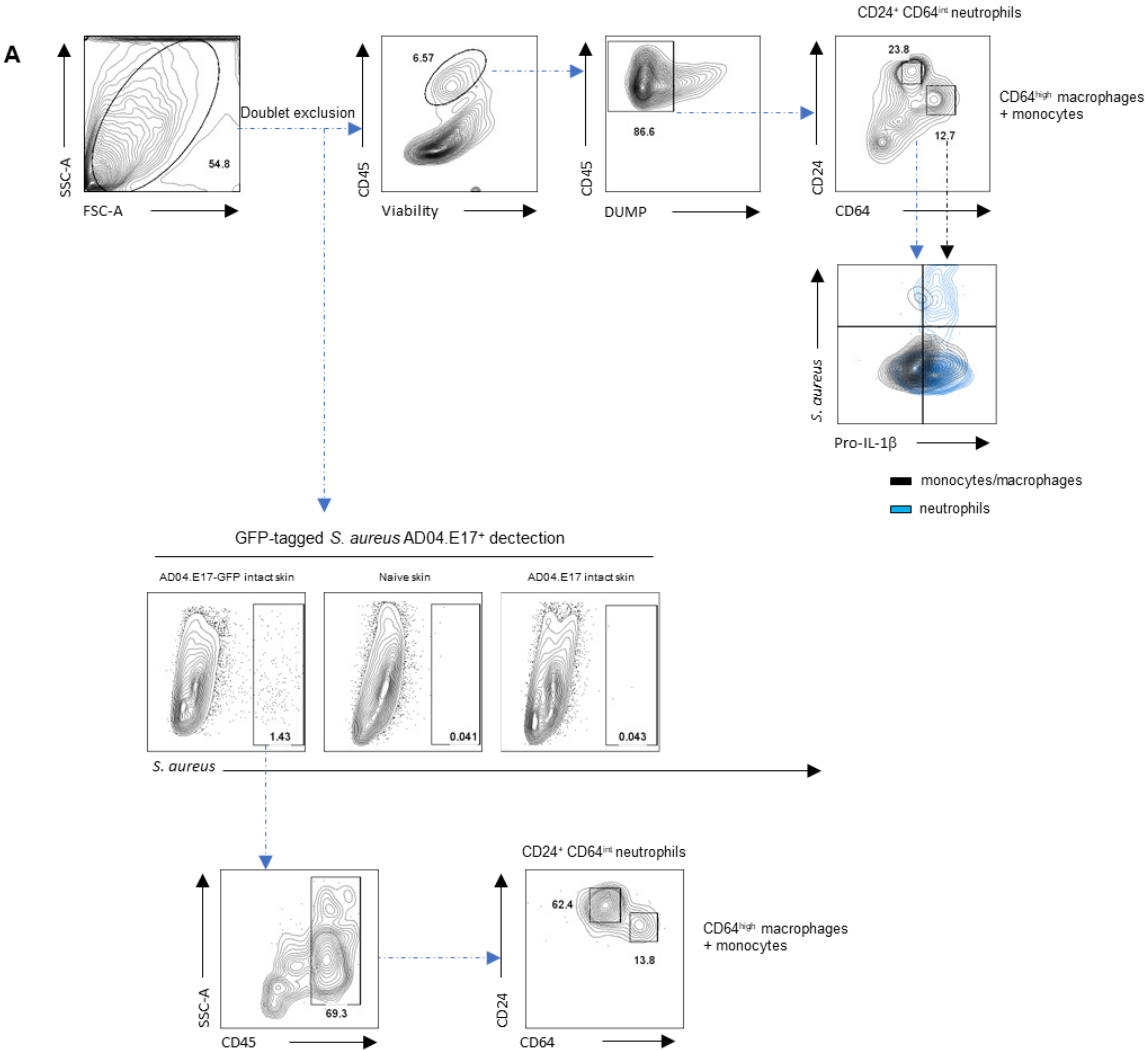


Figure S9. Topical exposures to *S. aureus* result in toxin- and adhesion factor-specific IgG responses.

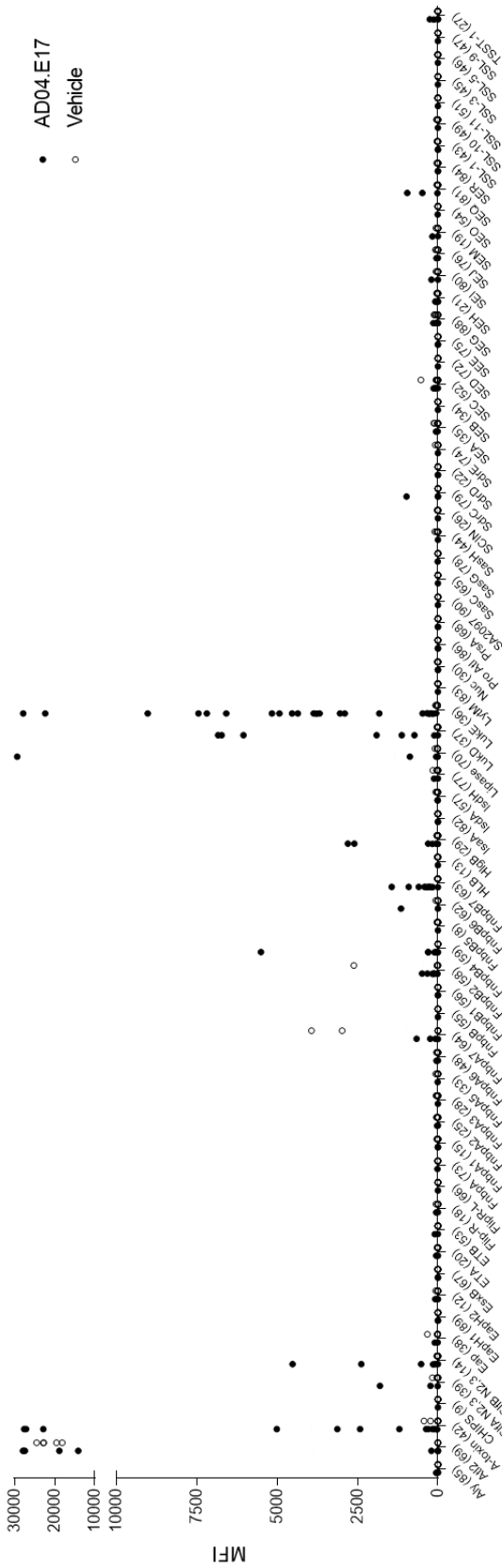


Figure S11. Gating strategy used to track the nature of proliferating lymphocytes producing IL-17A and IFN- γ in standard CFSE dilution assay.

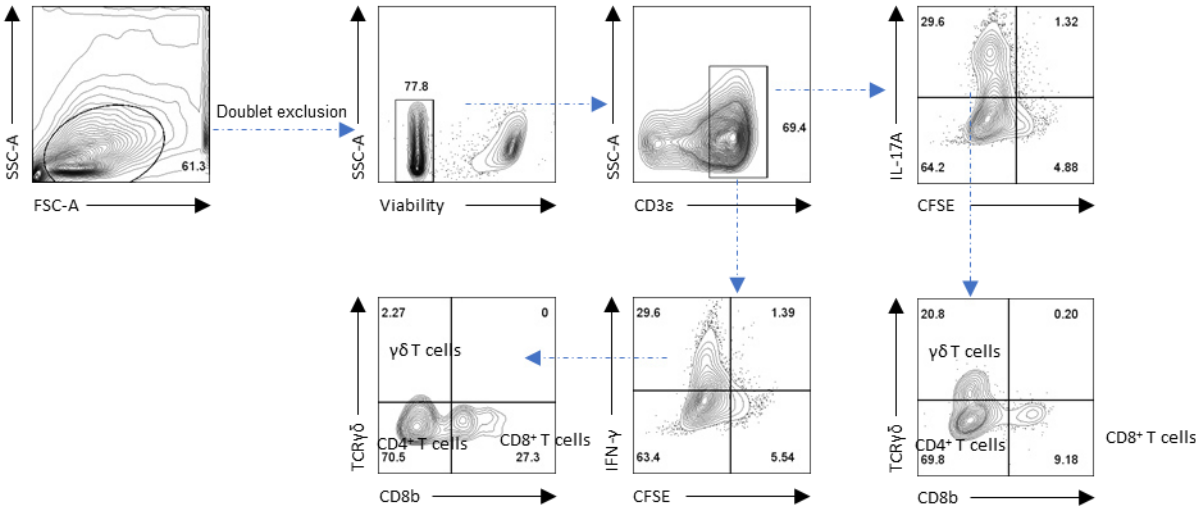


Figure S12. WT and LukED-deficient (Δ LukE) *aureus* AD04.E17 are endowed with the same pro-inflammatory properties.

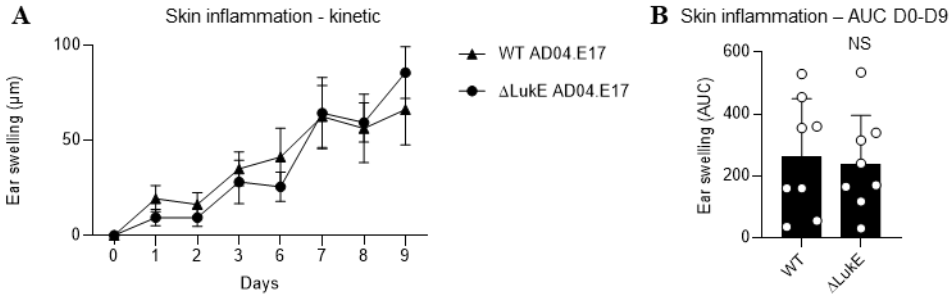


Figure S13. Gating strategy used to track the accumulation of T resident memory cells at the sites of previous dermatitis, in C57BL/6 mice.

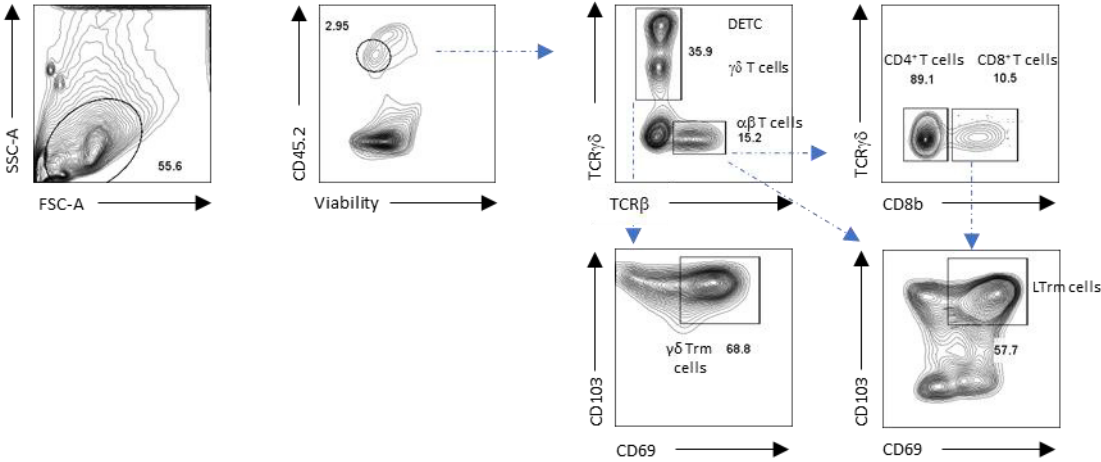


Figure S14. Gating strategy used to track the reactivation of *S. aureus*-specific resident memory T (Trm) cells at the sites of previous dermatitis, in Nur77^{-GFP} mice.

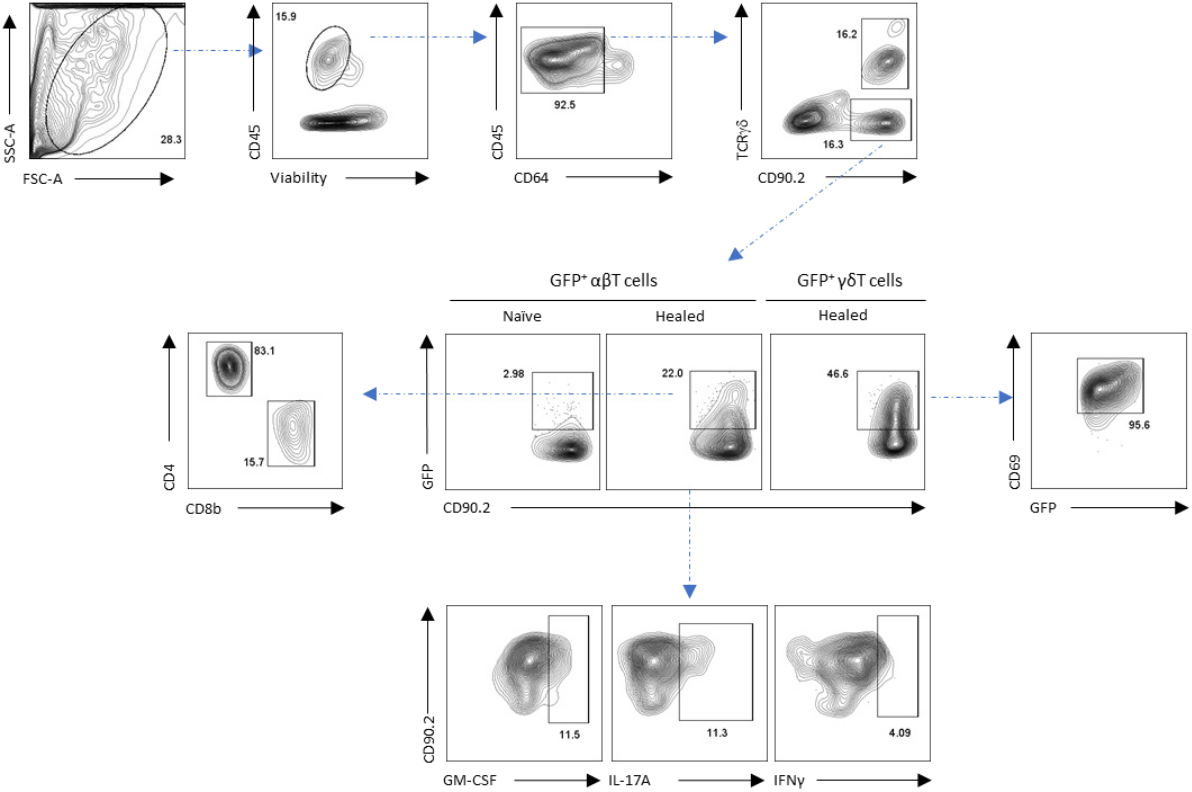


Figure S15. CD169⁺ macrophages are not involved in *S. aureus* AD04.E17-induced inflammation.

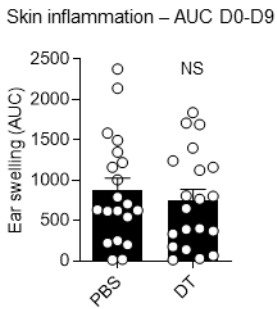


Table S1. Primers and restriction enzymes for recombinant toxin production.

Toxin	E. coli strain and plasmids	Primers	Restriction enzymes
Hla	BL21 DE3 pET21b	5'- TCTGCTAGCGGCAGATTCTGATATTAATATTTAAAACC -3' 5'- CAACTCGAGGCCCTGAAAATACAGATTTTCATTTGTC -3'	NheI / XhoI
LukD	M15 pQE30	5'- TCTGGATCCGCTCAACATATCACACCTGTAAG -3' 5'- CAACTGCAGTTATACTCCAGGATTAGTTTC -3'	BamHI / PstI
LukE	M15 pQE30	5'- TCTGGATCCAGAGCAAATACTAATATTG -3' 5'- CAACTGCAGTTAATTATGTCCTTTTTCAC -3'	BamHI / PstI

Supplementary References

E1. Woodin, A. M. Fractionation of a leucocidin from *Staphylococcus aureus*. *Biochem J* 73, 225–237 (1959).

E2. Buch, T. *et al.* A Cre-inducible diphtheria toxin receptor mediates cell lineage ablation after toxin administration. *Nat Methods* 2, 419–426 (2005).

E3. Wolfer, A. *et al.* Inactivation of Notch1 in immature thymocytes does not perturb CD4 or CD8 T cell development. *Nat Immunol* 2, 235–241 (2001).

E4. Vanbervliet, B. *et al.* Histamine receptor H1 signaling on dendritic cells plays a key role in the IFN- γ /IL-17 balance in T cell-mediated skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 127, 943-953.e1–10 (2011).

E5. den Reijer, P. M. *et al.* Combining in vitro protein detection and in vivo antibody detection identifies potential vaccine targets against *Staphylococcus aureus* during osteomyelitis. *Med Microbiol Immunol* 206, 11–22 (2017).

E6. Otto, M. P. *et al.* Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on virulence factor expression by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 68, 1524–1532 (2013).

E7. Monecke, S., Slickers, P. & Ehricht, R. Assignment of *Staphylococcus aureus* isolates to clonal complexes based on microarray analysis and pattern recognition. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 53, 237–251 (2008).

E8. Lalaouna, D. *et al.* RsaC sRNA modulates the oxidative stress response of *Staphylococcus aureus* during manganese starvation. *Nucleic Acids Res* 47, 9871–9887 (2019).

E9. Scott, K. P. *et al.* Chromosomal integration of the green fluorescent protein gene in lactic acid bacteria and the survival of marked strains in human gut simulations. *FEMS Microbiology Letters* 182, 23–27 (2000)

TRAVAIL DE RECHERCHE : DONNEES COMPLEMENTAIRES

Introduction

Dans notre étude présentée précédemment, nous avons démontré que l'exposition cutanée à une souche clinique de *S. aureus* sur une peau intacte induit une réponse adaptative robuste vis-à-vis de la bactérie et de ses FV et que, à distance de l'inflammation primaire, des LTrm persistent dans la peau préalablement exposée à *S. aureus*. Toutefois, ces LTrm ne sont pas responsables de réactions d'hypersensibilité cutanée ou d'une protection vis-à-vis de la persistance de *S. aureus* en cas de réexposition à la bactérie.

La DA est une pathologie inflammation caractérisée par une altération de la barrière cutanée et une inflammation cutanée chronique. Il a été démontré que la peau lésionnelle et non-lésionnelle des patients atteints de DA partagent des populations cellulaires (comme les LTrm) et l'expression de gènes de l'inflammation (Brunner et al., 2017; Suárez-Fariñas et al., 2011), suggérant un phénomène d'inflammation infraclinique de la peau de DA. Ce phénomène pourrait alors exister avant même l'apparition des symptômes de DA. Nous avons donc cherché à déterminer si la souche clinique de *S. aureus* particulièrement pro-inflammatoire, la souche AD04.E17 précédemment utilisée, pouvait induire des LTrm pathogéniques (capables d'induire une réaction d'hypersensibilité en cas de réexposition à la bactérie) ou protecteurs (capables de limiter la persistance de la bactérie) lorsqu'elle était appliquée sur une peau inflammatoire ou sur une peau ayant un défaut congénital de sa fonction barrière.

Nous avons donc réalisé des expérimentations complémentaires en adaptant notre modèle d'exposition naturelle à *S. aureus* à différents modèles d'inflammation cutanée, dans lesquels la réponse est soit orientée vers une réponse de type 2, c'est à dire avec production d'IL-4 et d'IL-13 dans le microenvironnement, soit orientée vers une réponse de type 17, c'est-à-dire avec production d'IL-17A, IL-17C et/ou IL-22. Pour induire une polarisation de type 2 et de type 17, une co-application de calcipotriol [MC903] ou d'imiquimod [IMQ] a été réalisée. Un troisième modèle présentant un déficit génétique en FLG (souris *Flg*^{-/-}) a également été aussi évalué.

Ces données complémentaires montrent que l'immunisation contre *S. aureus* par voie cutanée est modulée par le microenvironnement cutané, induisant une réponse mémoire pathogénique de type hypersensibilité, ou protectrice de type vaccination. Elles doivent faire l'objet de confirmation et d'approfondissement pour déterminer les mécanismes impliqués dans ces phénomènes.

Méthodes

Ne sont rapportées ici que les méthodes complémentaires de celles exposées dans le manuscrit précédent.

Induction d'une inflammation cutanée de type 17 ou 2

Pour induire une inflammation de type 17 au moment de la primo-colonisation à *S. aureus*, 10 µl d'imiquimod (IMQ, Aldara 5%, MEDA Pharma, Paris, France)(Gilliet et al., 2004) ont été appliqués par oreille, à l'aide d'un distributeur automatique et d'une pipette de volume adapté. L'application d'IMQ a été réalisée quotidiennement de J0 à J3 et de J6 à J9 ; les jours de co-application avec *S. aureus* AD04.E17, l'IMQ a été appliqué 20 minutes avant la suspension de bactéries.

Pour induire une inflammation de type 2 au moment de la primo-colonisation à *S. aureus*, 12,5 µl de calcipotriol, un analogue de la vitamine D3 (MC903, Sigma-Aldrich ; solution à 45 nmol/ml dans une solution 80% d'acétone et 20% d'huile d'olive)(Moosbrugger-Martinz et al., 2017) ont été appliqués sur chaque face de chaque oreille (soit 25 µl par oreille), à l'aide d'une pipette de volume adapté. L'application de MC903 a été réalisée à J0, J2, J6 et J8, 10 minutes avant l'application de *S. aureus* AD04.E17.

Souche de souris Flg^{-/-}

Les expérimentations sur les souris *Flg^{-/-}* (constituées sur un fond génétique de C57BL/6) ont été réalisées dans le laboratoire de Saeko Nakajima (Département de dermatologie, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japon). Des souris C57BL/6 ont été utilisées en contrôles WT, comme précédemment réalisé (Oyoshi et al., 2009). Les souris ont été incluses dans les expérimentations entre 6 et 10 semaines de vie.

Résultats

La co-application épicutanée d'irritants modifie la réponse mémoire à *S. aureus* à distance de la primo-exposition à la bactérie en favorisant une réponse pathogénique ou protectrice.

Afin d'induire une réponse inflammatoire cutanée orientée vers une réponse de type 2 ou de type 17, nous avons réalisé 4 applications épicutanées de *S. aureus* AD04.E17 sur la peau de souris C57BL/6 comme précédemment décrit, conjointement à de l'IMQ, un agoniste du TLR-7 utilisé comme modèle de psoriasis (Li et al., 2021), ou du calcipotriol (MC903), un analogue de la vitamine D3 utilisé comme modèle de DA (Li et al., 2017).

Lorsque l'IMQ ou le MC903 ont été appliqués seul, c'est à dire en l'absence d'application conjointe de *S. aureus*, ces composés ont induit une inflammation cutanée d'intensité proche de celle induite par *S. aureus* AD04.E17 (**Fig.1A et B**). Les inflammations induites par l'application épicutanée d'AD04.E17+IMQ et AD04.E17+MC903 se sont révélées en revanche 1,5 à 2 fois plus importantes que l'application seule de *S. aureus* AD04.E17, IMQ ou MC903 (**Fig.1A&B**), avec une cinétique d'augmentation de l'œdème plus rapide lors de l'application d'AD04.E17+IMQ (0 à 250 μ m d'œdème en 3 jours) en comparaison à l'application d'AD04.E17+MC903 (0 à 250 μ m d'œdème en 8 à 9 jours) (**Fig.1A**).

Nous avons ensuite cherché à déterminer si le fait d'appliquer de l'IMQ ou du MC903 lors de la primo-exposition modifiait la réponse immunitaire vis-à-vis de *S. aureus* et favorisait le développement d'une réaction d'hypersensibilité, lors d'une nouvelle exposition. Pour cela, > 30 jours après la dernière application de bactéries (à cette période, aucun *S. aureus* n'a été détecté sur la peau préalablement exposée, **données non montrées**), une application unique de *S. aureus* AD04.E17 a été réalisée comme décrit précédemment, et l'inflammation cutanée a été suivie en mesurant l'épaisseur des oreilles. Comme attendu, l'inflammation cutanée s'est révélée similaire chez les souris préalablement appliquées par *S. aureus* AD04.E17 ou par le véhicule (BHI) (**Fig.1C&D**). Cela a été également le cas lorsque l'on a comparé les souris appliquées avec AD04.E17+IMQ et celles appliquées avec de l'IMQ uniquement (**Fig.1C&D**). En revanche, si la réapplication de la bactérie sur une peau antérieurement appliquées avec du MC903 a généré une inflammation modérée en comparaison à toutes les autres conditions, la réapplication sur une peau antérieurement atteinte de AD04.E17+MC903 a induit une inflammation majorée, suggérant un phénomène d'hypersensibilité à *S. aureus* (**Fig.1C&D**). Afin de déterminer le caractère protecteur d'une exposition préalable à *S. aureus*, nous avons collecté les oreilles 7 jours après la réexposition à la bactérie et caractérisé la quantité de bactérie persistant sur/dans la peau. Comme attendu, les souris appliquées préalablement par

S. aureus ou le BHI étaient colonisées de manière similaire, confirmant l'absence de protection induite par l'immunisation à *S. aureus* (**Fig.1E**). Cela a été également le cas chez les souris appliquées avec du MC903 ou l'association AD04.E17+MC903 (**Fig.1E**). En revanche, la colonisation bactérienne à *S. aureus* s'est révélée significativement réduite chez les souris préalablement appliquées avec la combinaison AD04.E17+IMQ, en comparaison à celle appliquées avec de l'IMQ uniquement, suggérant ici un rôle protecteur de l'immunisation à *S. aureus* (**Fig.1E**). Ainsi, ces résultats démontrent que la primo-exposition à *S. aureus* et IMQ induit à distance une réponse mémoire protectrice, tandis que la primo-exposition conjointe à *S. aureus* et MC903 induit une réponse mémoire pathogénique de type hypersensibilité, non protectrice.

Nous avons ensuite cherché à déterminer si ces différences de réponses secondaires à *S. aureus* pouvaient être dues à des différences dans le nombre, le phénotype ou les fonctions des LTrm qui se sont accumulés sur les sites de primo-exposition. Pour cela, nous avons appliqué les combinaisons *S. aureus* AD04.E17 + IMQ, MC903 ou véhicule, comme précédemment décrit, chez des souris Nur77-GFP. > 30 jours après la dernière application topique de bactéries, nous avons réappliqué *S. aureus* AD04.E17 et collecté les oreilles 18 heures plus tard pour analyser les LTrm par cytométrie en flux (**Fig.S1**). Une fois les cellules extraites, une partie de celles-ci a été utilisée pour caractériser la persistance de LTrm sur la base de l'expression des marqueurs CD69 et CD103 (**Fig.1F**, partie gauche). La spécificité des LTrm vis-à-vis de *S. aureus* a été ensuite analysée en quantifiant l'expression de la GFP (**Fig.1F**, partie droite). La seconde partie des cellules a également été restimulée 4 heures avec de la PMA et de la ionomycine, en présence de bréfeldine A, afin de caractériser la production des cytokines IL-17A, IL-4 et IFN- γ (**Fig.1G**).

Un nombre accru de LTrm CD8⁺ épidermiques, et de LTrm CD4⁺ et $\gamma\delta$ dermiques a été détecté chez des souris appliquées avec l'association AD04.E17+MC903 en comparaison avec celles appliquées uniquement avec *S. aureus* AD04.E17 (**Fig.1F**, partie gauche). Concernant les souris appliquées avec l'association AD04.E17+IMQ, seule une hausse de LTrm CD8⁺ épidermiques a été observée. Cependant, l'analyse des cellules spécifiques a permis de mettre en évidence principalement une accumulation de LTrm CD4⁺ dermiques et à un degré moindre (une tendance est clairement visible même si les résultats ne sont pas significatifs) des LTrm CD8⁺ et LTrm $\gamma\delta$ dermiques (**Fig.1F**, partie droite).

Il n'a pas été possible d'analyser la production cytokinique des LTrm spécifiques du fait qu'une restimulation par PMA et ionomycine induit l'expression de Nur77 et donc de la GFP au sein de tous les LT (Ashouri and Weiss, 2017). De même, des essais de restimulation ont été réalisés avec des cellules dendritiques dérivées de moelle osseuse et chargées avec un

extrait bactérien tué par la chaleur, mais sans succès ; ceci en raison du très faible nombre de LTrm qu'il a été possible d'extraire des peaux préalablement atteintes. Nous avons donc analysé l'expression de cytokines par les LTrm totaux.

Après restimulation par PMA et ionomycine, les LTrm CD4⁺ isolés des souris appliquées par *S. aureus* AD04.E17 uniquement produisaient essentiellement de l'IL-17A (environ 4% des LTrm CD4⁺ épidermiques et 2,5% des dermiques) et de l'IL-4 (entre 1,5 et 2% des LTrm CD4⁺ épidermiques et dermiques)(**Fig.1G**) ; leurs LTrm CD8⁺ produisaient de l'IFN- γ , de l'IL-4 et de l'IL-17A, mais essentiellement les épidermiques (respectivement 5%, 1% et 1,5% des LTrm CD8⁺)(**Fig.1G**). Enfin, les LTrm $\gamma\delta$ exprimaient très largement de l'IL-17A (40% des LTrm $\gamma\delta$ épidermiques et 30% des LTrm dermiques) et près de 10% des LTrm $\gamma\delta$ épidermiques produisaient de l'IFN- γ (**Fig.1G**).

Nous avons observé que les LTrm épidermiques ou dermiques (notamment les LTrm CD8⁺ et $\gamma\delta$) des souris appliquées avec l'association AD04.E17+MC903 produisaient plus d'IL-4 et moins d'IL-17A que les LTrm des souris contrôles appliquées avec *S. aureus* AD04.E17 uniquement (**Fig.1G**). A l'inverse, une légère augmentation d'IFN- γ a été détecté pour les LTrm CD8⁺ épidermiques (**Fig.1G**). Aucune variation significative n'a été détecté chez les LTrm des souris appliquées avec la combinaison AD04.E17+IMQ, à l'exception d'une tendance à produire plus d'IFN- γ . (**Fig.1G**). Ainsi, la primo-exposition à *S. aureus* en association à des irritants modifie la fonctionnalité des LTrm à distance, illustrée ici par leur production de cytokines.

L'altération de la barrière cutanée majeure l'inflammation induite par S. aureus et favorise une réponse mémoire de type hypersensibilité à S. aureus.

La DA étant associée à une altération de la barrière cutanée, nous avons cherché dans un second temps à déterminer si un tel défaut pouvait aggraver l'inflammation induite par *S. aureus* et modifier la réponse mémoire vis-à-vis de la bactérie. Pour cela, nous avons transposé notre modèle d'application de *S. aureus* AD04.E17 chez des souris déficientes en protéine filaggrine (souris *Flg*^{-/-}). Chez ces souris, la barrière cutanée est plus permissive que chez des souris C57BL/6 WT habituellement utilisées en contrôle (Oyoshi et al., 2009). Ainsi, la seule application du véhicule (milieu de culture BHI) a induit une discrète augmentation de l'épaisseur de l'oreille chez les souris *Flg*^{-/-}, en comparaison aux souris WT. L'application de *S. aureus* AD04.E17 a engendré en revanche une forte inflammation, environ deux fois plus importante que chez les souris WT (**Fig.2A&B**). Il faut noter que l'application de *S. aureus* AD04.E17 a induit une inflammation modérée chez les souris WT, dans cette expérimentation (**Fig.2A**). Afin de caractériser la réponse mémoire chez les souris *Flg*^{-/-}, nous avons ensuite

réalisé 4 nouvelles applications à des temps similaires à la primo-exposition (à J0, J2, J6 et J8 de la réexposition). De manière surprenante, l'inflammation s'est révélée majorée chez les souris WT ayant été appliquées initialement avec *S. aureus* AD04.E17 en comparaison aux contrôles WT naïves, mais avec une différence minime (environ 20 μ m à J9)(**Fig.2C&D**). En revanche, la différence a été majeure chez les souris *Flg*^{-/-}, avec une inflammatoire trois fois plus importante chez les souris ayant déjà été appliquées avec la souche *S. aureus* AD04.E17, en comparaison aux souris naïves (**Fig.2C&D**). L'œdème a été même 5 fois plus important à J9 (**Fig.2C**).

Afin de corrélérer cette réponse de type hypersensibilité cutanée à l'accumulation de LTrm dans la peau des souris *Flg*^{-/-}, dans une deuxième expérience indépendante, des souris WT et *Flg*^{-/-} ont reçu quatre applications de *S. aureus* AD04.E17 comme précédemment décrit, et les oreilles ont été collectées > 30 jours après la dernière application de *S. aureus* afin de réaliser une analyse par cytométrie de flux (**Fig.2E&S2**). Les cellules cutanées ont été restimulées de manière non spécifique, à l'aide de PMA et ionomycine, en présence de bréfeldine A, pour analyser la production de cytokines IL-17A et IFN- γ (**Fig.2F&S2**). De manière surprenante, nous n'avons pas mis en évidence d'accumulation significative de LTrm, mais seulement une tendance, aussi bien dans la peau des souris WT que dans celle des souris *Flg*^{-/-}, à distance de la primo-exposition à *S. aureus*, en comparaison aux souris WT et *Flg*^{-/-} naïves (**Fig.2E**). L'absence d'accumulation chez les souris WT pourrait être en lien avec l'inflammation très modérée obtenue lors de l'application des bactéries. En outre, nous n'avons pas analysé la colonisation bactérienne après primo-exposition à *S. aureus*. En revanche, nous avons observé que les LTrm CD4⁺ et $\gamma\delta$ collectés chez des souris WT préalablement exposées à *S. aureus* produisaient significativement plus d'IL-17A que celles des souris naïves, comme décrit précédemment (**Fig.2F**). Aucune différence de production d'IFN- γ n'a en revanche été enregistrée (**Fig.2F**). Des résultats relativement similaires ont également été notés chez les souris *Flg*^{-/-}.

Ainsi, la présence d'un déficit congénital en filaggrine majore l'inflammation induite par la primo-exposition à *S. aureus*, et favorise une réponse mémoire de type hypersensibilité lors de la réexposition à la bactérie. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différences de nombre ni de production de cytokines IL-17A et IFN- γ par les LTrm accumulés à distance de l'exposition à la bactérie. Ces résultats suggèrent des mécanismes soit médiés par d'autres cytokines (cytokines de type 2, GM-CSF, par exemple), soit médiés par d'autres cellules. Ces expérimentations devront être répétées pour vérifier ces hypothèses.

Légendes des figures

Figure 1. La co-application épicutanée d'irritants et de *S. aureus* AD04.E17 modifie la réponse mémoire vis-à-vis de la bactérie à distance de la primo-exposition en favorisant une réponse pathogénique ou protectrice.

(A et B) Inflammation cutanée lors de la primo-exposition à la bactérie, en présence d'irritants. *S. aureus* AD04.E17 ou le véhicule (milieu BHI) a été appliqué à J0, J2, J6 et J8 comme précédemment expliqué. Aux mêmes temps, du calcipotriol (MC903) était appliqué quelques minutes avant l'application de bactéries ou de BHI, dans les groupes correspondants. Dans les groupes correspondants, de l'imiquimod (IMQ) était appliqué quotidiennement. Enfin, dans les groupes correspondants (AD04.E17 ou BHI + véhicule), de la vaseline était utilisée comme véhicule. **(A) Cinétique de l'inflammation cutanée**, exprimée en moyenne +/- erreur-type de la moyenne (SEM) de l'œdème des oreilles, calculée avec la formule suivante : épaisseur de l'oreille au jour J – épaisseur de l'oreille au jour 0. **(B) Intensité de l'inflammation cutanée**, présentée en données individuelles et moyenne +/- SEM de l'aire sous la courbe des œdèmes des oreilles, du jour 0 (D0) au jour 9 (D9).

(C et D) Inflammation cutanée durant 7 jours après (ré)exposition à *S. aureus* AD04.E17. > 30 jours après l'induction d'une inflammation primaire par application de *S. aureus*/BHI, +/- MC903 ou IMQ, la souche *S. aureus* AD04.E17 était (ré)appliquée à une seule reprise, dans l'ensemble des groupes. **(C) Cinétique de l'inflammation cutanée**, exprimée en moyenne +/- erreur-type de la moyenne (SEM) de l'œdème des oreilles, calculée avec la formule suivante : épaisseur de l'oreille au jour J – épaisseur de l'oreille au jour 0 (jour de (ré)exposition à *S. aureus* AD04.E17). **(D) Intensité de l'inflammation cutanée**, présentée en données individuelles et moyenne +/- SEM de l'aire sous la courbe des œdèmes des oreilles, du jour 0 (D0) au jour 7 (D7) post-(ré)exposition.

(E) Quantification de la colonisation bactérienne, au jour 7 post-(ré)exposition, présentée en données individuelles et moyenne +/- SEM, exprimées en CFU/g de tissu.

(F) Quantification de l'ensemble des lymphocytes T résidents mémoires (LTrm) et des LTrm spécifiques de *S. aureus* présents dans l'épiderme et le derme > 30 jours après la primo-exposition à *S. aureus* +/- IMQ ou MC903. La souche *S. aureus* AD04.E17 a été appliquée éventuellement en association avec de l'IMQ ou du MC903 comme décrit en Fig.1A et B, sur des souris Nur77-GFP. > 30 jours après la dernière application de *S. aureus* AD04.E17, les oreilles de souris ont été réexposées à la bactérie et collectées 18 heures plus tard. Les cellules immunitaires persistantes au site d'exposition de la bactérie ont été analysées par cytométrie en flux. Les LTrm CD69⁺ totaux (gauche) ou GFP⁺ (droite), identifiés

comme LT $\alpha\beta$ CD4⁺ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺CD8b⁻), CD8⁺ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺CD8b⁺) et LT $\gamma\delta$ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺TCR $\gamma\delta$ ⁺) étaient analysés. Les résultats sont présentés en données individuelles et moyenne +/- SEM, exprimées en nombre de cellules par oreille.

(G) Analyse de la production des cytokines IFN- γ , IL-17A et IL-4 par les LTrm dermiques et épidermiques persistants > 30 jours après la primo-exposition à *S. aureus* +/- IMQ ou MC903. Certaines cellules isolées lors de l'expérience rapportée en Fig.1F ont été restimulées par de la PMA et ionomycine pendant 4 heures, en présence de bréfeldine-A, puis l'expression d'IFN- γ , IL-17A et IL-4 par les CD69⁺CD103⁺ LTrm a été analysée par cytométrie en flux. Les résultats sont présentés en données individuelles et moyenne +/- SEM, exprimées en pourcentages de cellules exprimant chaque cytokine, parmi les populations de LTrm correspondantes.

Figure 2. *S. aureus* induit une inflammation majorée sur une peau ayant un déficit congénital en filaggrine et induit une réponse mémoire de type hypersensibilité à distance.

(A et B) Inflammation cutanée lors de la primo-exposition à la bactérie, en présence d'irritants. *S. aureus* AD04.E17 ou le véhicule (milieu BHI) a été appliqué à J0, J2, J6 et J8 comme précédemment expliqué, sur des souris *Flg*^{-/-} ou C57BL/6 en contrôles. **(A) Cinétique de l'inflammation cutanée**, exprimée en moyenne +/- erreur-type de la moyenne (SEM) de l'œdème des oreilles, calculée avec la formule suivante : épaisseur de l'oreille au jour J – épaisseur de l'oreille au jour 0. **(B) Intensité de l'inflammation cutanée**, présentée en données individuelles et moyenne +/- SEM de l'aire sous la courbe des œdèmes des oreilles, du jour 0 (D0) au jour 9 (D9).

(C et D) Inflammation cutanée durant 7 jours après (ré)exposition à *S. aureus* AD04.E17. > 30 jours après l'induction d'une primo-exposition à *S. aureus*/BHI, la souche *S. aureus* AD04.E17 était (ré)appliquée à une seule reprise, dans l'ensemble des groupes. **(C) Cinétique de l'inflammation cutanée**, exprimée en moyenne +/- erreur-type de la moyenne (SEM) de l'œdème des oreilles, calculée avec la formule suivante : épaisseur de l'oreille au jour J – épaisseur de l'oreille au jour 0 (jour de (ré)exposition à *S. aureus* AD04.E17). **(D) Intensité de l'inflammation cutanée**, présentée en données individuelles et moyenne +/- SEM de l'aire sous la courbe des œdèmes des oreilles, du jour 0 (D0) au jour 7 (D7) post-(ré)exposition.

(E) Quantification des lymphocytes T résidents mémoires (LTrm) > 30 jours après la primo-exposition à *S. aureus* chez des souris déficientes en FLG. La souche *S. aureus*

AD04.E17 a été appliquée comme décrit en Fig.2A et B, sur des souris *Flg*^{-/-} ou C57BL/6 en contrôles. > 30 jours après la dernière application de *S. aureus* AD04.E17, les oreilles de souris ont été collectées. Les cellules immunitaires persistantes au site d'exposition de la bactérie ont été analysées par cytométrie en flux. Les LTrm CD69⁺CD103⁺, identifiés comme LT αβ CD4⁺ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺TCRγδ⁻CD4⁺), CD8⁺ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺TCRγδ⁻CD8b⁺) et LT γδ (CD45⁺CD64⁻CD90.2⁺TCRγδ⁺) étaient analysés. Les résultats sont présentés en données individuelles et moyenne +/- SEM, exprimées en nombre de cellules par oreille.

(F) Analyse de la production des cytokines IFN-γ et IL-17A par les LTrm persistants > 30 jours après la primo-exposition à *S. aureus* chez des souris déficientes en FLG.

Certaines cellules isolées lors de l'expérience rapportée en Fig.1G ont été restimulées par de la PMA et ionomycine pendant 4 heures, en présence de bréfeldine-A, puis l'expression d'IFN-γ et IL-17A par les CD69⁺CD103⁺ LTrm a été analysée par cytométrie en flux. Les résultats sont présentés en données individuelles et moyenne +/- SEM, exprimées en pourcentages de cellules exprimant chaque cytokine, parmi les populations de LTrm correspondantes.

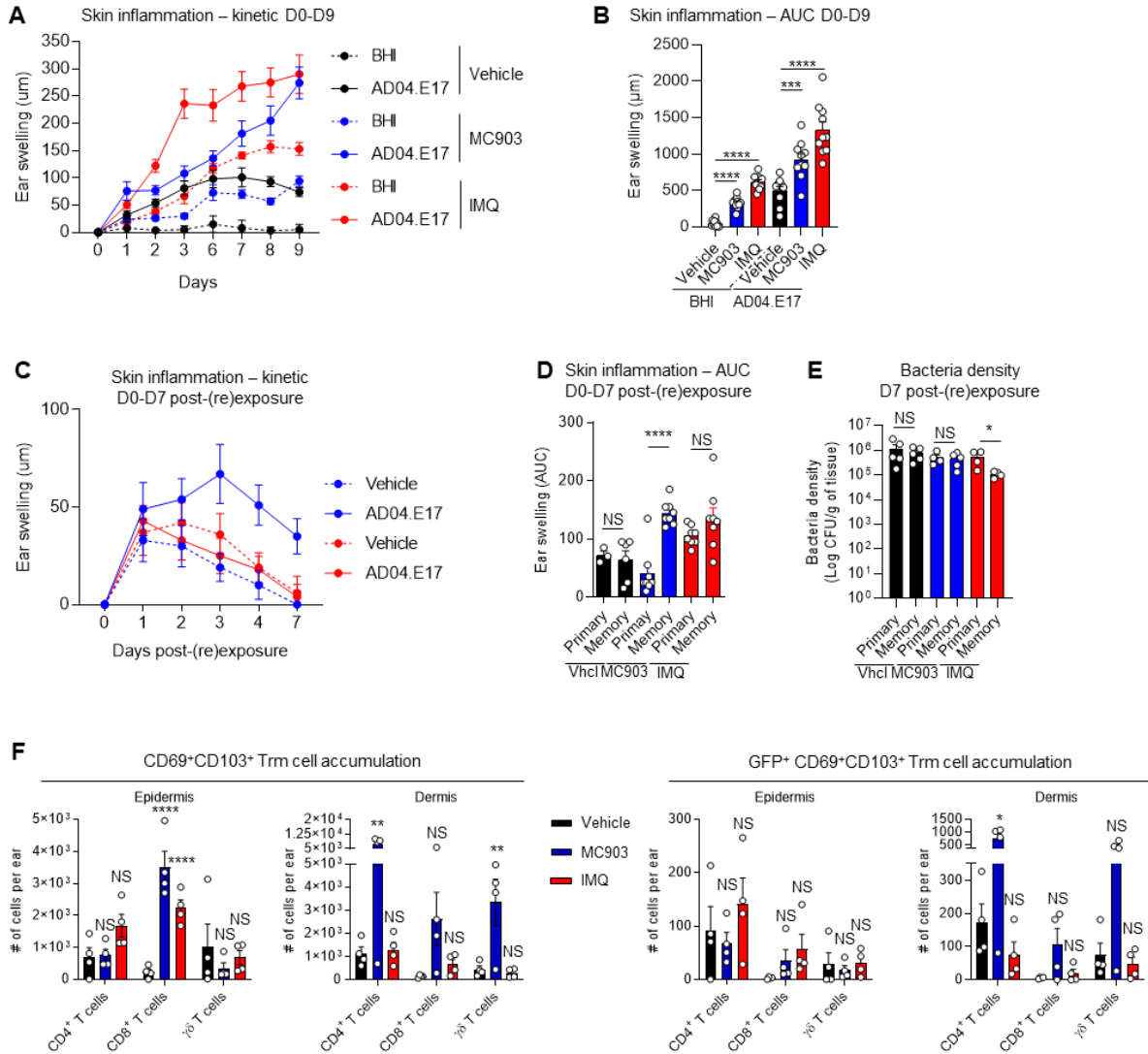
Figure S1. Stratégie d'identification par cytométrie en flux des lymphocytes T résidents mémoires sur la peau guérie préalablement exposée à *S. aureus* et à différents irritants.

Après exclusion des doublets, les LT ont été identifiés parmi les cellules viables CD45⁺ comme des cellules CD64⁻CD90.2⁺. Parmi eux, les LTrm αβ CD4⁺ étaient TCRγδ⁻CD8b⁻CD69⁺ et les CD8⁺ étaient TCRγδ⁻CD8b⁺CD69⁺ ; les LTrm γδ étaient TCRγδ⁺CD69⁺. Enfin, au sein des populations de LTrm, les cellules spécifiques de *S. aureus* étaient GFP⁺.

Figure S2. Stratégie d'identification par cytométrie en flux des lymphocytes T résidents mémoires sur la peau guérie préalablement exposée à *S. aureus*, chez des souris déficientes en filaggrine (*Flg*^{-/-}) ou wild-type.

Après exclusion des doublets, les LT ont été identifiés parmi les cellules viables CD45⁺ comme des cellules CD64⁻CD90.2⁺. Parmi eux, les LTrm αβ CD4⁺ étaient TCRγδ⁻CD4⁺CD69⁺CD103⁺ et les CD8⁺ étaient TCRγδ⁻CD8b⁺CD69⁺CD103⁺ ; les LTrm γδ étaient TCRγδ⁺CD69⁺CD103⁺. Au sein des LTrm, la production d'IL-17A et d'IFN-γ était évaluée.

Figure 1. La co-application épicutanée d'irritants et de *S. aureus* AD04.E17 modifie la réponse mémoire vis-à-vis de la bactérie à distance de la primo-exposition en favorisant une réponse pathogénique ou protectrice.



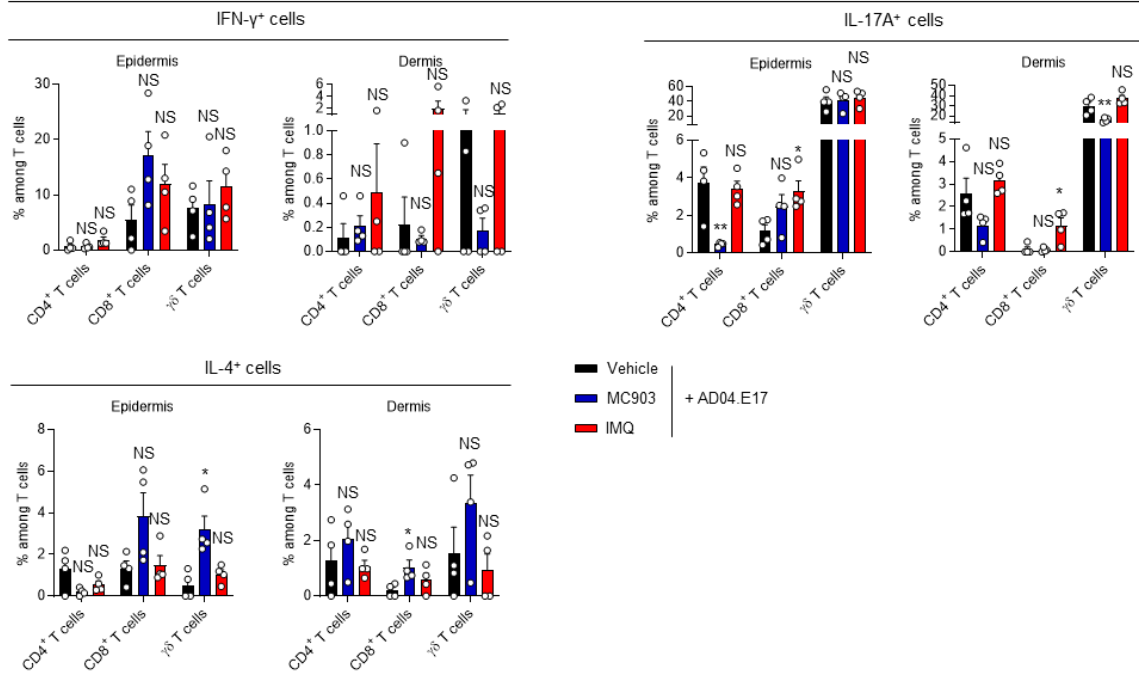
GCytokine-producing CD69+CD103+ LT α m

Figure 2. *S. aureus* induit une inflammation majorée sur une peau ayant un déficit congénital en filaggrine et induit une réponse mémoire de type hypersensibilité à distance.

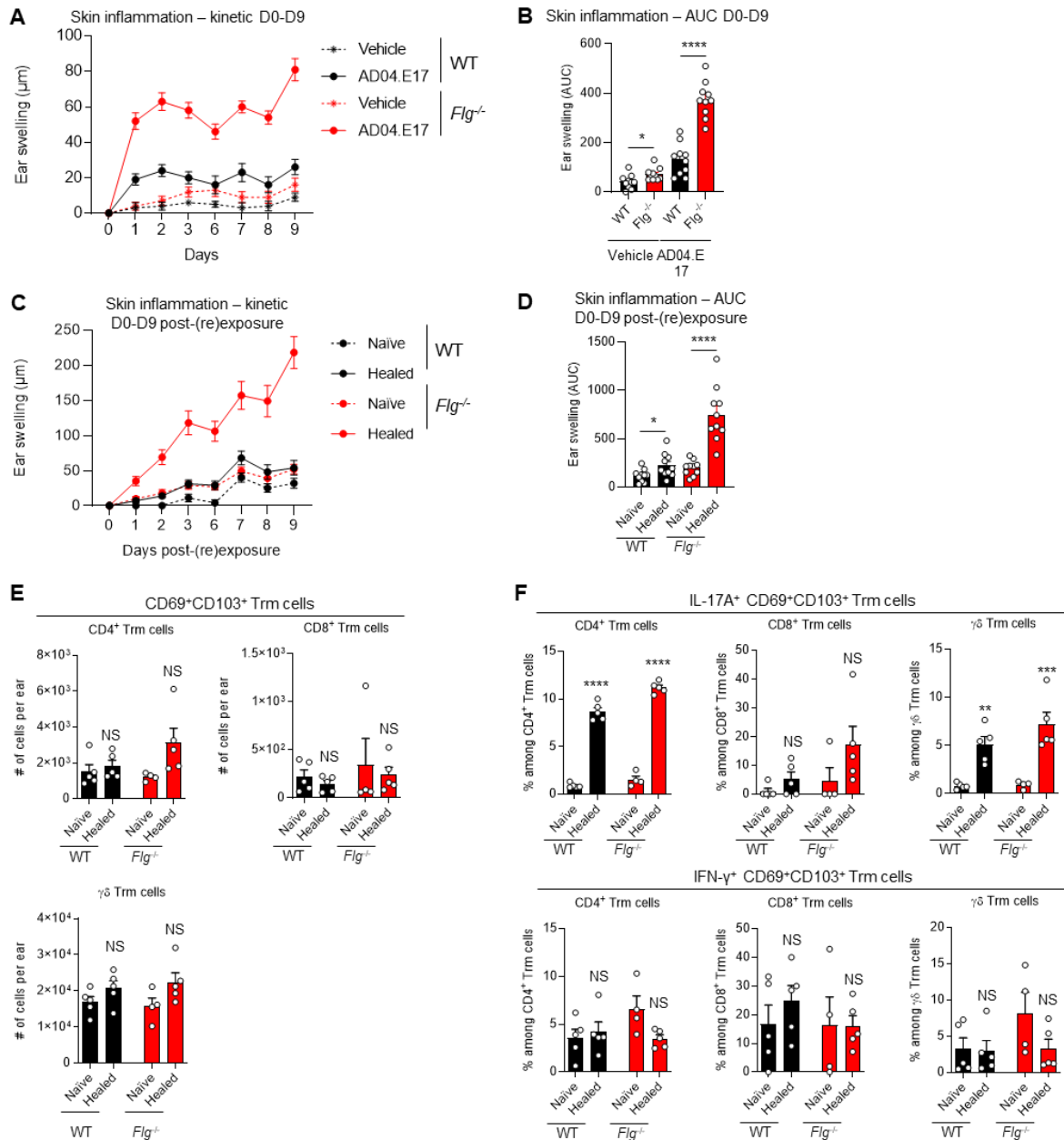


Figure S1. Stratégie d'identification par cytométrie en flux des lymphocytes T résidents mémoires sur la peau guérie préalablement exposée à *S. aureus* et à différents irritants.

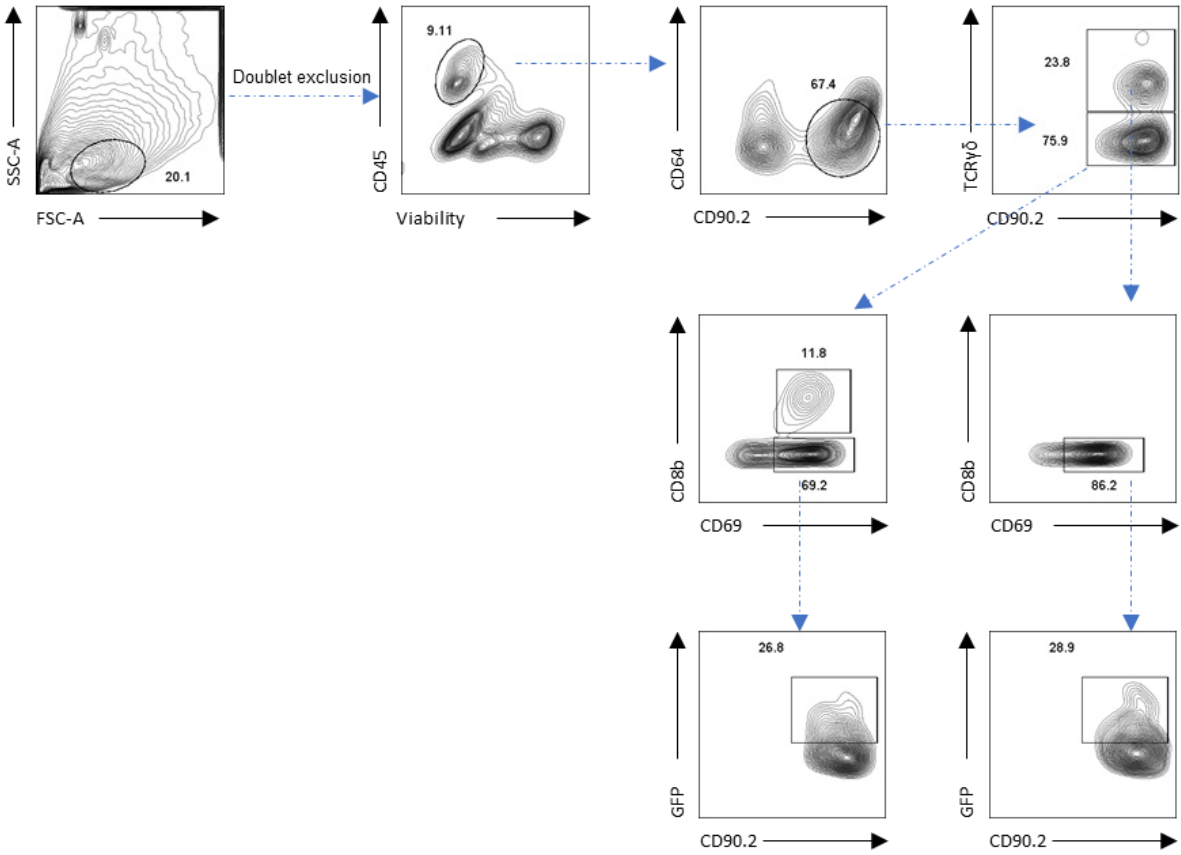
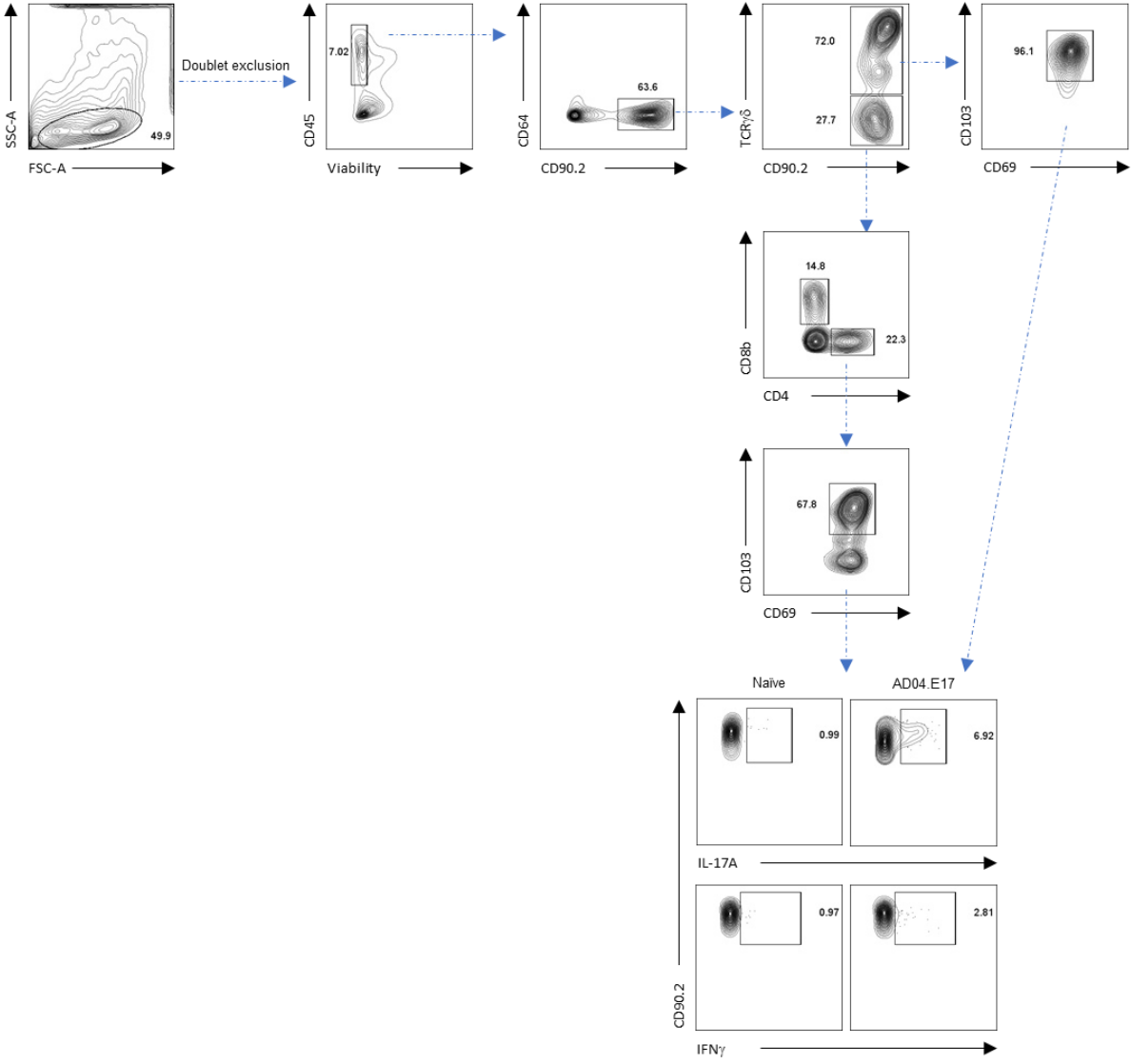


Figure S2. Stratégie d'identification par cytométrie en flux des lymphocytes T résidents mémoires sur la peau guérie préalablement exposée à *S. aureus*, chez des souris déficientes en filagrine (*Flg^{-/-}*) ou wild-type.



DISCUSSION ET CONCLUSION

La colonisation cutanée à *S. aureus* touche 60 à 100% des patients atteints de DA (Clausen et al., 2017; Guzik et al., 2005; Higaki et al., 1999; Leyden et al., 1974; Park et al., 2013; Totté et al., 2016). Elle est classiquement décrite comme une conséquence de la maladie, du fait de l'inflammation de type 2 (notamment IL-4 et 13) et de l'altération de la barrière cutanée, notamment en lien avec un défaut de production de la FLG (Bieber et al., 2022; Langan et al., 2020; Weidinger and Novak, 2016; Weidinger et al., 2018) ; il est également accepté que *S. aureus* aggrave la DA, sur la base de données épidémiologiques établies chez les patients atteints de DA (Byrd et al., 2017; Hong et al., 2011; Simpson et al., 2018; Tauber et al., 2016), ou d'études expérimentales utilisant des modèles *in vivo* d'application épicutanée de *S. aureus*, généralement sur une peau abîmée (*tape-stripping*, co-application d'allergènes ou occlusion) (Faßbender et al., 2017; Hirasawa et al., 2010; Kim et al., 2014a; Liu et al., 2017; Nakagawa et al., 2017; Nakamura et al., 2013; Patrick et al., 2021; Syed et al., 2015; Williams et al., 2019). Une seule étude, à ce jour, a exploré les capacités des souches de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA à induire des lésions caractéristiques de la DA sur une peau non altérée (Byrd et al., 2017), sans toutefois disséquer les mécanismes impliqués dans l'établissement de ces lésions. Dans cette étude, Byrd et al. montrent une accumulation de LT produisant de l'IL-13 et de l'IL-17A (Byrd et al., 2017). Cela rappelle l'hypothèse microbio-allergique, selon laquelle *S. aureus* pourrait induire des réactions d'hypersensibilité cutanée médiées par les LT (Nordengrün et al., 2018). Cette hypothèse n'a jusque-là jamais été acceptée ou réfutée.

Grâce aux résultats de ce travail, nous avons confirmé que les souches cliniques de *S. aureus*, isolées de patients atteints de DA, induisent une inflammation de type DA, lors d'une primo-exposition sur une peau non altérée. Par ailleurs, nous avons démontré que cette inflammation est dépendante de (i) la souche clinique utilisée, (ii) la quantité de bactéries appliquées, et (iii) l'activation de l'Agr-QS, responsable de la production de FV par la bactérie. Cette inflammation est très largement médiée par l'immunité innée, notamment les monocytes/macrophages, et sous la dépendance, en partie, de la protéine ASC, une protéine adaptatrice de l'inflammasome. En revanche, les PNN, qui infiltrent en grand nombre la peau exposée à *S. aureus* et qui sont les principaux producteurs d'IL-1 β , limitent la colonisation de la bactérie mais n'induisent pas d'inflammation visible. Une réponse adaptative robuste s'établit vis-à-vis de la bactérie et de ses FV et, à distance de l'inflammation primaire, des LTrm persistent dans la peau préalablement exposée à *S. aureus*, essentiellement des LTrm producteurs d'IL-17A et de GM-CSF. Toutefois, nous n'avons pas mis en évidence de capacité particulière de ces LTrm à induire une réaction d'hypersensibilité ou à limiter la persistance de *S. aureus* en cas de réexposition à la bactérie.

Mais de manière intéressante, nous avons démontré que la modulation du microenvironnement cutané au moment de la primo-exposition à *S. aureus* modifie la réponse mémoire cutanée en cas de réexposition à la bactérie. Ainsi, la primo-exposition à *S. aureus* dans un environnement de type 17 (co-application d'IMQ) favorise une réponse mémoire protectrice, limitant la persistance de la bactérie, potentiellement en lien avec l'infiltration accrue de LTrm CD8⁺ épidermique et leur production d'IFN- γ . A l'inverse, la primo-exposition à *S. aureus* dans un environnement de type 2 (co-application de MC903) favorise une réponse mémoire pathogénique de type hypersensibilité cutanée, et non protectrice, potentiellement en lien avec l'infiltration de différentes sous-populations de LTrm produisant davantage d'IL-4 et moins d'IL-17A.

L'ensemble de ces résultats de thèse offre de nouvelles perspectives pour mieux appréhender les mécanismes par lesquels la bactérie permettrait d'initier le développement des lésions de dermatite atopique. Bien sûr, ces mécanismes ont été observés dans un modèle expérimental murin, et il reste à montrer que des mécanismes similaires sont mis en jeu chez le patient. Ceci mis à part, ils amènent un certain nombre de questions concernant les mécanismes bactériens ou immunitaires impliqués lors de cette affection.

Ainsi, les questions suivantes seront discutées dans ce manuscrit de thèse:

1. Quels mécanismes bactériens influencent la capacité de *S. aureus* à induire des lésions de DA ?
2. La réponse immunitaire à *S. aureus* : amie ou adversaire de la peau ?
3. Des LTrm pathogéniques ou protecteurs selon le microenvironnement cutané : une clé de compréhension pour la vaccination à *S. aureus* et l'hypothèse microbio-allergique ?
4. *S. aureus* facteur déclenchant de l'inflammation de DA : quelles conséquences sur la prise en charge des patients ?

1. Quels mécanismes bactériens influencent la capacité de *S. aureus* à induire des lésions de DA ?

1.1 Spécificités des souches de *S. aureus* dans la DA

De nombreuses études ont cherché à déterminer si les souches de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA étaient spécifiques de la maladie. En d'autres termes, certaines souches de *S. aureus* sont-elles plus prônes à coloniser la peau de DA et à induire une inflammation de type DA ?

Les études épidémiologiques réalisées jusqu'ici portaient essentiellement sur la recherche de complexes clonaux spécifiques (Clausen et al., 2017; Harkins et al., 2018a; Rojo et al., 2014; Yeung et al., 2011) et n'ont pas réussi à déterminer de spécificité clonale dans la DA. Ces études ne faisaient cependant pas la distinction entre les différents endotypes/phénotypes de la DA et donc les différences sensibles de physiopathologie (Bakker et al., 2021; Czarnowicki et al., 2019; Paternoster et al., 2015) : qualité de la barrière cutanée, importance respective des inflammations de type 2 et de type 17, âge d'apparition de la DA, etc. Byrd et al. quant à eux ont mis en évidence une colonisation monoclonale chez des patients atteints de DA sévère, mais les clones détectés étaient différents entre les patients (Byrd et al., 2017).

Dans notre étude, nous avons confirmé des résultats déjà rapportés par Byrd et al. qui démontraient que l'application épicutanée, sur une peau intacte, de différentes souches cliniques de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA induisaient des inflammations cutanées d'intensité variable (Byrd et al., 2017). De plus, la souche USA300, fréquemment utilisée dans les modèles d'étude de l'inflammation cutanée induite par *S. aureus* mais jamais retrouvé, dans la littérature, sur la peau des patients atteints de DA hors infection, n'induisait quasiment pas d'inflammation visible (Byrd et al., 2017). Ces données suggèrent bien une capacité différente des souches de *S. aureus* à induire une inflammation cutanée de DA. En revanche, nous avons montré que les différentes souches de *S. aureus* utilisées colonisaient la peau de manière identique, suggérant des capacités d'adhésion similaires.

Nos premiers résultats suggèrent un rôle de l'Agr-QS dans l'induction de l'inflammation de DA sur une peau intacte, et les différentes souches appliquées arborent des Agr-QS différents : la souche la plus pro-inflammatoire, AD04.E17, porte un quorum sensing de type II tandis que les autres souches cliniques, ainsi que la souche USA300, ont un quorum sensing de type I. Une étude réalisée sur des nourrissons a montré que ceux qui portaient des *S. aureus* ayant un Agr-QS fonctionnel avaient plus de risque de développer ultérieurement une DA, tandis que ceux ayant un Agr-QS muté avaient moins de risque de développer cette maladie (Nakamura et al., 2020).

Par ailleurs, les souches cliniques de *S. aureus* utilisées dans notre étude produisaient des FV à des concentrations variables d'une souche à l'autre. Il n'existe aujourd'hui aucune donnée portant sur la production des FV par les souches de *S. aureus* colonisant la peau avant l'apparition d'une DA. Des données d'études cliniques suggèrent en revanche que les souches de *S. aureus* isolées de patients atteints de DA produisent des superantigènes (Nada et al., 2012; Schlievert et al., 2008), mais la présence de souches productrices de superantigènes n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie (Kozman et al., 2010). En parallèle, les études expérimentales ont montré que les entérotoxines (Breuer et al., 2005; Faßbender et al., 2017; Kasraie et al., 2010; Kim et al., 2014a; Lee et al., 2013; Saloga et al., 1996), la δ -toxine (Nakamura et al., 2013), la PSM α (Hanzelmann et al., 2016; Williams et al., 2019) et les protéases (Williams et al., 2019) avaient des activités pro-inflammatoires pouvant expliquer l'aggravation de la DA par *S. aureus*. De même, chez certains patients atteints de DA, l'application de patch-tests contenant des entérotoxines induisait une inflammation de type eczéma, laquelle n'était malheureusement pas caractérisée pour déterminer les cytokines produites ou les cellules activées (Langer et al., 2007). Toutefois, aucune étude n'a identifié un FV qui serait à lui seul responsable de l'induction d'une inflammation de type DA, suggérant que plus que la présence de *S. aureus* en elle-même, démontrée aussi bien chez les enfants n'ayant pas encore de symptômes de DA (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020) que chez les patients déjà atteints (Clausen et al., 2017; Guzik et al., 2005; Higaki et al., 1999; Leyden et al., 1974; Park et al., 2013; Totté et al., 2016), c'est la production de FV, notamment le sécrétome (ensemble des protéines sécrétées par la bactérie), et l'expression de l'Agg-QS, dont le sécrétome est directement dépendant, qui doivent être au centre des explorations futures pour comprendre le rôle du microbiote cutané dans l'immunopathologie de la DA.

Deux limites majeures des études cliniques précédemment citées sont d'ailleurs à souligner. Premièrement, ces études se focalisent très largement sur *S. aureus*. Or les FV identifiés comme pouvant induire une inflammation de type DA pourraient être partagés par différentes bactéries. Ainsi, certaines souches de *S. epidermidis*, habituellement décrit comme une bactérie commensale, sont capables de produire une protéase pro-inflammatoire susceptible d'induire des lésions de type DA (Cau et al., 2020). Cela renforce l'idée de s'intéresser au sécrétome de manière globale plutôt qu'à la présence de telle ou telle bactérie/de tel ou tel FV. La deuxième limite de ces études est l'utilisation de techniques indirectes d'identification du sécrétome des souches de *S. aureus* colonisant la peau de DA : après collection sur la peau des patients, les bactéries sont mises en culture et le surnageant de culture est analysé. Ces analyses indirectes, avec un passage *in vitro* de culture et restimulation des bactéries, induisent nécessairement des biais et ne reflètent que partiellement la réalité du patient, chez qui la bactérie interagit avec la peau et avec les autres

micro-organismes. Le développement de techniques permettant de détecter les FV directement sur la peau des patients (Moran et al., 2019) apparaît un axe de développement majeur pour mieux caractériser le rôle du microbiote cutané dans la DA, notamment dans l'établissement de la maladie.

1.2 Compétition entre les bactéries cutanées

Alors que certaines études rapportent une colonisation cutanée à *S. aureus* pouvant précéder l'apparition des symptômes de DA (Meylan et al., 2017; Nakamura et al., 2020), d'autres suggèrent plutôt l'émergence d'une dysbiose cutanée (sans forcément de colonisation à *S. aureus*) chez les nourrissons (Kennedy et al., 2017). Ces deux constats ne s'opposent pas, dès lors que l'émergence de *S. aureus* pourrait s'établir en parallèle de la dysbiose cutanée. En effet, l'équilibre au sein du microbiote cutané est maintenu grâce à l'interaction entre les différents micro-organismes qui le compose. Ainsi, les espèces généralement commensales, comme *S. epidermidis* ou *S. hominis*, produisent des PAM et des protéines inhibant l'Agr-QS de *S. aureus*, limitant sa colonisation (Brown et al., 2020; Cogen et al., 2010a, 2010b; Paharik et al., 2017; Williams et al., 2019). Ainsi, la réduction des bactéries commensales chez les patients atteints de DA, du fait des modifications de la barrière cutanée par exemple, favorise l'émergence de *S. aureus*. Nous avons d'ailleurs déterminé que l'application cutanée de la souche clinique de *S. aureus* AD04.E17 à la concentration de 10^8 CFU/ml n'induisait quasiment pas d'inflammation tandis que l'application de concentrations supérieures à 10^9 CFU/ml induisait une forte inflammation, suggérant une densité seuil au-delà de laquelle la bactérie acquiert des capacités pro-inflammatoires qu'elle n'avait pas jusqu'alors, et en-deçà de laquelle la virulence de *S. aureus* est inhibée par le microbiote cutané.

L'interaction entre différentes souches de *S. aureus* est également suggérée par la colonisation oligo- voire monoclonale de la peau de DA dans les cas les plus sévères (Byrd et al., 2017). Alors que l'on pourrait s'attendre à une prolifération de nombreuses souches de *S. aureus* dans les conditions favorables offertes par la DA, seules certaines souches émergent (Byrd et al., 2017). On peut imaginer qu'il s'agit des souches les plus virulentes, qui vont être capables d'inhiber la prolifération des bactéries commensales et des autres souches de *S. aureus*, d'adhérer puis d'induire une inflammation cutanée. Dans notre étude, alors que l'application de 10^9 CFU/ml de la souche AD04.E17 dans du PBS induisait une inflammation modérée, l'ajout du surnageant de culture permettait de restaurer les capacités pro-inflammatoires de la bactérie, confirmant la présence, dans le surnageant, de protéines stimulant la virulence de la bactérie, comme l'AIP de l'Agr-QS. Cette protéine a une spécificité vis-à-vis de la souche utilisée, puisque l'ajout du surnageant de culture de la souche AD04.E17

sur la souche USA300 ou la bactérie *S. epidermidis* (appliquées en ensuite à une concentration de 10^9 CFU/ml) ne leur confère pas la même capacité pro-inflammatoire. De la même manière, l'utilisation de savirin réduit significativement mais partiellement l'inflammation induite par la souche AD04.E17. Or la savirin a montré une efficacité supérieure sur le quorum sensing Agr I en comparaison au quorum sensing Agr II, confirmant des spécificités d'auto-activation de la virulence bactérienne *via* le quorum sensing (Sully et al., 2014). Ces spécificités pourraient être utilisées à des fins thérapeutiques (Peng et al., 2019; Williams et al., 2019).

Les études de Meylan et al. et de Kennedy et al. illustrent ainsi deux situations de prédisposition favorisant l'établissement de la DA une fois que *S. aureus* aurait pris le dessus par rapport aux autres bactéries cutanées. Dans l'étude de Kennedy et al., c'est la dysbiose cutanée avant l'apparition de la DA qui est détectée, sans mise en évidence de *S. aureus* (Kennedy et al., 2017). Cela suggère ici que l'apparition d'une dysbiose précède l'apparition de *S. aureus* et donc la favorise. Dans l'étude de Meylan et al., *S. aureus* est détecté principalement chez les enfants qui auront ultérieurement une DA (Meylan et al., 2017), suggérant une situation dans laquelle *S. aureus* est présent mais n'a pas encore acquis une virulence suffisante pour induire une inflammation cutanée. On peut également faire l'hypothèse que la qualité de la barrière cutanée, chez les patients de la cohorte de Meylan et al., limite encore l'impact de la présence de *S. aureus*. A travers ces deux études réalisées dans deux cohortes différentes, les auteurs ont ainsi possiblement mis en évidence une chronologie dans l'établissement de la colonisation cutanée à *S. aureus*. Il serait donc intéressant de suivre au fil du temps, au sein d'une cohorte pédiatrique, les données microbiologiques et les caractéristiques biologiques de la peau de ces patients, afin de déterminer l'évolution de la concentration en *S. aureus*, l'émergence de clones particuliers, le sécrétome bactérien, les mutations sur les gènes de l'Agr-QS, etc.

2. La réponse immunitaire à *S. aureus*: une alliée de l'organisme, uniquement ?

La question du rôle de la réponse immunitaire (protectrice ? pathogénique ?), de manière générale, se pose dès lors que l'on s'intéresse aux maladies inflammatoires, comme la DA. Celle-ci est médiée par l'immunité de type 2, *via* les LTh2 mais également les cellules de l'immunité innée et les kératinocytes, qui produisent des cytokines pro-inflammatoires (Bieber et al., 2022; Langan et al., 2020; Weidinger and Novak, 2016; Weidinger et al., 2018).

Les modèles murins d'application épicutanée de *S. aureus*, généralement de la souche USA300 sur une peau abîmée, ont démontré la capacité de *S. aureus* à induire une réponse

immunitaire, essentiellement de type 17 et de type 2 : production de cytokines pro-inflammatoires, accumulation de cellules de l'immunité. A l'inverse, de nombreuses études réalisées dans des modèles d'infection profonde (injection sous-cutanée ou intraveineuse) ont caractérisé la réponse protectrice à *S. aureus* sans étudier le potentiel rôle pathogénique de l'inflammation subséquente. Réconcilier les deux est un challenge car les mécanismes décrits se recoupent. Par exemple, les cytokines de la famille de l'IL-1 ont été décrits aussi bien dans l'inflammation de la DA (Honda and Kabashima, 2020; Konishi et al., 2002) que dans les mécanismes protecteurs vis-à-vis de *S. aureus* (Naik et al., 2012; Ridder et al., 2022; Wang et al., 2020).

De manière similaire, les études portant sur la réponse immunitaire aux bactéries commensales ont démontré que l'application épicutanée de *S. epidermidis* sur une peau intacte induisait une authentique réponse immunitaire (avec accumulation dans la peau de LTh1, LTh17 et LTc17 et production de nombreuses cytokines comme des IFN de type I), sans qu'aucune inflammation cutanée n'ait pu être détectée (Chen et al., 2018b; Linehan et al., 2018; Naik et al., 2012).

Dans notre étude, l'accumulation de monocyte/macrophage a été responsable en partie de l'inflammation induite par *S. aureus*, tandis que l'accumulation de PNN n'a pas induit d'inflammation visible. Celle-ci était en revanche protectrice vis-à-vis de la colonisation cutanée par la bactérie. Dans notre modèle, nous n'avons pas caractérisé les symptômes de DA autres que l'œdème de l'oreille, tels que le prurit, les vésicules, l'écoulement. Or les PNN sont décrits comme participant au développement du prurit dans un modèle murin de DA (Sakai et al., 2021; Walsh et al., 2019) et de cette manière à la DA.

De la même manière, nous avons observé que l'IL-1 β , qui est fortement exprimée dans la peau suite à l'application de *S. aureus*, avait un rôle minime dans l'inflammation tandis que l'inflammasome semblait impliqué, suggérant l'intervention d'autres cytokines. Il est probable que, plus que le rôle d'une cytokine en particulier, c'est l'ensemble des cytokines sécrétées et des voies immunitaires activées à un temps T qui sont capables d'influer sur la réponse clinique et la protection dans un sens ou dans un autre. Ces ensembles de cytokines (« cytokinome » ?) sont sécrétés différemment selon les PAMP et DAMP détectés par les senseurs de l'immunité innée, la voie d'exposition à la bactérie (épicutanée vs sous-cutanée par exemple (Patrick et al., 2021)), les cofacteurs associés (blessure, irritants ou au contraire facteurs anti-inflammatoires...), etc.

3. Des LTrm pathogéniques ou protecteurs selon le microenvironnement cutané : une clé de compréhension pour la vaccination à *S. aureus* et l'hypothèse microbio-allergique ?

L'hypothèse microbio-allergique propose que *S. aureus* agirait comme un allergène cutané, responsable d'exacerbations allergiques de DA (Nordengrün et al., 2018). Initialement, cette hypothèse a été émise suite à la détection d'IgE spécifiques de *S. aureus* et ses FV chez les patients atteints de DA et aux données démontrant une corrélation entre IgE spécifiques de *S. aureus* et sévérité de la DA (Bunikowski et al., 1999; Leung et al., 1993; Orfali et al., 2015; Reginald et al., 2011a; Wit et al., 2018). Plusieurs arguments s'opposent à l'hypothèse microbio-allergique sur la seule base des IgE spécifiques :

- (i) Les IgE ont un rôle probablement mineur dans la survenue des poussées de DA. En effet, les réactions IgE-médiées ne s'expriment habituellement pas, au plan cutané, par un eczéma mais par une urticaire ;
- (ii) Le phénomène de corrélation entre IgE spécifiques de *S. aureus* et sévérité de la maladie a également été mis en évidence avec les IgG spécifiques des FV de *S. aureus* (Totté et al., 2018).

Pour autant, cela ne doit pas écarter l'hypothèse microbio-allergique. En effet, *S. aureus* pourrait induire des réactions de type hypersensibilité retardée, médiées par les LT. Les arguments en faveur sont les suivants :

- (i) La DA est caractérisée, entre autres, par une accumulation de LT dans la peau et leur persistance dans le temps (Brunner et al., 2017) ;
- (ii) Une réponse Th2/Th17 spécifique de *S. aureus* et ses FV a été mise en évidence dans le sang des patients atteints de DA (Farag et al., 2022; Niebuhr et al., 2011a, 2011b; Yoshino et al., 2000) ;
- (iii) Les patients atteints de DA développent des patch-tests³⁰ positifs aux entérotoxines staphylococciques (Langer et al., 2007). Soutenant les propos précédents sur les IgE, la présence d'une réaction au patch-test et son intensité ne sont pas prédites par le dosage sanguin des IgE spécifiques des entérotoxines staphylococciques (Langer et al., 2007).

A l'instar de l'eczéma allergique de contact (Gamradt et al., 2019; Vocanson et al., 2009), on peut donc faire l'hypothèse que *S. aureus* pourrait aggraver la DA selon des mécanismes dépendants des LTrm spécifiques de cette bactérie. Ce travail de thèse démontre que, bien

³⁰ Les patch-tests sont des tests diagnostiques utilisés pour rechercher des réactions médiées par les LT. Ils consistent en l'application sous occlusion produits suspectés d'être des allergènes, afin de déterminer si l'exposition cutanée à ces produits induit un eczéma.

qu'une accumulation de LTrm a lieu dans les suites d'une primo-exposition à *S. aureus*, ces cellules induisent des réactions mémoires différentes selon le micro-environnement inflammatoire dans lequel elles sont induites.

3.1 LTrm sur une peau intacte

Lorsque la primo-exposition survient sur une peau intacte, la réexposition à la bactérie n'induit ni réaction immunitaire protectrice, ni exagération de l'inflammation, comme vue dans les réactions d'hypersensibilité cutanée. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce phénomène :

- (i) Les bactéries ne pénètrent pas suffisamment dans la peau pour réactiver fortement les LTrm. Cette hypothèse est renforcée par le constat d'une réaction de type hypersensibilité cutanée chez les souris *Flg*^{-/-} ayant un défaut congénital en protéine FLG. Des expérimentations de rupture de barrière cutanée au moment de la réexposition à la bactérie permettraient de valider cette hypothèse.
- (ii) La primo-exposition à *S. aureus* sur une peau intacte favorise l'accumulation de LTregs et d'autres acteurs de l'immunorégulation, limitant fortement l'action des LTrm lors d'une réexposition à la bactérie.
- (iii) Les LTrm s'accumulent de manière insuffisante pour être protecteurs ou induire une réaction d'hypersensibilité cutanée. Il faudrait étudier si la répétition des expositions à *S. aureus* dans le temps favoriserait l'apparition de LTrm protecteurs/pathogéniques.

Il est également possible que les LTrm s'accumulent dans la peau après une primo-exposition à *S. aureus* aient un rôle encore indéterminé. Ainsi, ils pourraient être impliqués dans l'homéostasie cutanée, en favorisant la cicatrisation cutanée et la régénération tissulaire par exemple, comme le sont les LTrm spécifiques des bactéries commensales (Chen et al., 2018b; Naik et al., 2012). En effet, l'étude seule de la production de cytokines par les LTrm peut s'avérer insuffisante : les LTc17 induits par les bactéries commensales ont une fonctionnalité différente de ceux induits dans les modèles de psoriasis (application d'IMQ), alors même qu'ils produisent la même cytokine IL-17A (Linehan et al., 2018).

Ces hypothèses, associées aux mécanismes bactériens nécessaires à l'établissement d'une inflammation cutanée de type DA, expliquent notamment pourquoi la seule exposition à la bactérie dans la population générale (on rappelle que 20% de la population générale est porteuse chronique de *S. aureus*) est insuffisante pour induire la maladie. De même, cela rappelle également la difficulté des chercheurs et médecins à induire des réponses immunitaires protectrices à *S. aureus* dans le cadre des expérimentations sur la vaccination (Jansen et al., 2013).

3.2 Hypersensibilité cutanée à *S. aureus* dans un modèle de DA

L'application topique de MC903 permet l'induction d'une inflammation cutanée qui présente de nombreuses caractéristiques de l'inflammation de DA : altération de la fonction barrière de la peau (Naidoo et al., 2018; Walsh et al., 2019), expression de nombreuses cytokines de type 2 et 17 dont IL-33 et la TSLP (Kim et al., 2013; Liu et al., 2016; Vandeghinste et al., 2018), activation d'ILC2 (Kim et al., 2013) et infiltration de LTh2 en cas d'applications répétées, avec réaction de type hypersensibilité lors d'une réexposition ultérieure au MC903 (Song et al., 2022). Il n'existe pas de données sur le comportement du microbiote cutané dans ce modèle de DA.

Nos données suggèrent que la co-application de MC903 et de la souche clinique de *S. aureus* AD04.E17 induit une immunisation mémoire vis-à-vis de *S. aureus*, responsable d'une réaction de type hypersensibilité cutanée, sans protection vis-à-vis de la persistance de la bactérie. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cela :

- (i) Le modèle MC903 est caractérisé notamment par la très forte production cutanée de TSLP et IL-33 (Kim et al., 2013), deux cytokines clés dans la physiopathologie de la DA dans la phase précoce, alors que l'application de *S. aureus* sur une peau intacte n'induit pas de TSLP et d'IL-33. Ces cytokines produites par les kératinocytes notamment pourraient orienter la réponse adaptative vis-à-vis de *S. aureus* vers une réponse davantage de type 2. A ce titre, nous avons d'ailleurs mis en évidence un nombre plus important de LTrm producteurs d'IL-4 dans notre modèle de co-application *S. aureus* + MC903. (ii)
- (ii) Le modèle MC903 est également associé à une altération de la barrière cutanée, dont le délai de restauration complète n'est pas connu. La co-application de *S. aureus* aggrave probablement ce phénomène, de même que la diminution des LTrm de type 17 spécifiques de *S. aureus*, qui auraient pu participer à la régénération de l'épiderme. Lors de la réexposition à la bactérie, si la barrière cutanée n'est pas encore restaurée, les LTrm pourraient davantage être exposés aux antigènes bactériens et donc être fortement activés. La pénétration accrue de la bactérie pourrait également être favorisée par la diminution de la production de PAM du fait de l'inflammation de type 2 et par le prurit décrit dans le modèle MC903. Il serait ainsi intéressant de déterminer si des émoullients capables de restaurer la barrière préviennent la réponse d'hypersensibilité induite par une réexposition au staphylocoque dans ce modèle.
- (iii) Les mécanismes de régulation, comme les LTregs, pourraient être moins nombreux ou inhibés par l'inflammation induite par *S. aureus* + MC903, comme décrit dans la DA (Roesner et al., 2015; Verhagen et al., 2006).

Ainsi, l'existence d'une inflammation infraclinique de type 2, déjà active chez l'enfant prédisposé à la DA par exemple, pourrait promouvoir l'installation de LTrm de type 2 spécifiques de *S. aureus*, dans des conditions favorables à l'induction de réactions d'hypersensibilité cutanée en cas de réexposition à la bactérie, et ainsi favoriser l'apparition des symptômes de DA.

Par ailleurs, au-delà de la seule incapacité de la réponse mémoire spécifique de *S. aureus* à protéger de la persistance de la bactérie, il serait intéressant d'étudier les capacités des souris appliquées avec *S. aureus* + MC903 à lutter contre des infections profondes voire systémiques. En effet, des études réalisées dans des cohortes de patients hospitalisés ont montré que parmi ces patients, ceux ayant des pathologies atopiques, donc associées à une inflammation de type 2 (dont la DA), avaient moins de sepsis à *S. aureus* (OR 0,742 (0,719–0,765) pour la DA, 0,684 (0,660–0,708) pour l'asthme, 0,486 (0,470–0,528) pour la rhinite allergique), tandis que pour les patients ayant des pathologies auto-immunes comme le diabète type 1 (OR 1,290 (1,250–1,332)), la sclérose en plaque (OR 1,673 (1,522–1,837)) ou les colites ulcéreuses (OR 1,419 (1,317–1,527)), ils étaient surreprésentés (Krishack et al., 2017; Zein et al., 2017). De même, une augmentation du ratio éosinophiles/neutrophiles et des LTh2 sanguins lors de l'admission pour une infection systémique à *S. aureus* est un marqueur de réduction de la mortalité à 30 jours d'évolution (Krishack et al., 2019), tandis qu'une augmentation du ratio neutrophiles/lymphocytes est un marqueur d'augmentation de la mortalité (Greenberg et al., 2018).

Ces données semblent confirmées par des études expérimentales. L'injection intraveineuse de *S. aureus* est moins létale chez des souris sensibilisées par des acariens ou traitées par l'IL-33 que chez des souris contrôles (Krishack et al., 2017; Li et al., 2016). L'IL-33 pourrait ainsi promouvoir l'accumulation de PNN sur les sites d'infection à *S. aureus* et inhiber l'apoptose des LT et LB (Li et al., 2016). Les ILC2 pourraient également jouer un rôle protecteur, en promouvant l'éosinophilie sanguine (Krishack et al., 2019). Enfin, la production d'IgE spécifiques de *S. aureus* lors d'une infection cutanée protège d'une infection secondaire pulmonaire (Starkl et al., 2020). Ces phénomènes ont été décrits avec d'autres bactéries et d'autres organes atteints (Ondari et al., 2021; Ramirez-Moral et al., 2021). Ces données sont surprenantes, car apparemment en opposition aux conceptions habituelles de l'immunité anti-staphylococcique qui voudraient que les immunités de type 1 et 17 soient protectrices, en faisant intervenir principalement les IgG, les PNN, les monocytes/macrophages, tandis que l'immunité de type 2 serait une immunité délétère, de type allergique (Nordengrün et al., 2018). Cependant, certains auteurs suggèrent depuis plusieurs décennies que l'augmentation des allergies (inflammation de type 2 responsable de symptômes) dans le monde puisse

s'expliquer par un intérêt évolutif de ces maladies, notamment une protection vis-à-vis des protéines immunogènes de type 2 (Ondari et al., 2021; Palm et al., 2013; Profet, 1991). Les FV de *S. aureus* pourraient être de ces protéines contre lesquelles l'organisme a développé des défenses associées à l'inflammation de type 2 : à bien y regarder, dans les études rapportant des sensibilisations de type IgE à *S. aureus* chez les patients atopiques (DA, asthme et rhinite allergiques), les sujets contrôles sains ont parfois, eux aussi, une sensibilisation IgE sans symptomatologie atopique (Sintobin et al., 2019; Van Zele et al., 2004). Toutefois, il n'existe pas aujourd'hui d'explication physiologique à ce phénomène. Les éosinophiles pourraient jouer un rôle de premier plan dans ce phénomène. Ainsi, il existe une augmentation du risque d'infections pulmonaires bactériennes chez les patients asthmatiques traités par benralizumab (Poznanski et al., 2021), un anticorps monoclonal anti-IL-5, phénomène qui n'existe pas avec le mépolizumab. Certains auteurs l'expliquent par une plus grande diminution des éosinophiles dans le liquide bronchique avec le benralizumab (Ghassemian et al., 2021; Ondari et al., 2021).

3.3 LTrm protecteurs dans la peau : une piste pour une vaccination efficace ?

Comme décrit précédemment, l'inflammation de type 2 pourrait favoriser la protection vis-à-vis d'infections systémiques à *S. aureus*, mais celle-ci ne semble pas protéger localement. A l'inverse, l'utilisation d'un agoniste de TLR-7, l'IMQ, conjointement à l'application épicutanée de *S. aureus*, a permis d'induire une réponse mémoire protectrice vis-à-vis de la bactérie.

L'utilisation d'adjuvant agoniste de TLR-7 a déjà été suggéré pour renforcer l'efficacité des stratégies vaccinales (Bagnoli et al., 2015). En effet, celles-ci sont aujourd'hui peu satisfaisantes, avec des résultats prometteurs chez la souris mais toujours décevants chez l'humain. Les chercheurs ciblent désormais les LTrm comme potentiels acteurs de la vaccination anti-*S. aureus* (Clegg et al., 2021) et nos résultats suggèrent qu'une modulation du microenvironnement cutané pourrait favoriser l'établissement de LTrm protecteurs. Les mécanismes sont encore à décrire mais là-aussi, plusieurs hypothèses émergent :

- (i) L'accumulation d'un grand nombre de LTrm de type 1, producteurs d'IFN- γ , associés aux LTrm de type 17, producteurs d'IL-17A, pourraient favoriser l'établissement d'une réponse rapide anti-*S. aureus*.
- (ii) L'augmentation du nombre de LTrm CD8⁺ spécifiques de *S. aureus*, localisés dans l'épiderme et pouvant arborer une fonctionnalité cytotoxique, est un facteur qui pourrait être important. Ces LTrm pourraient être activés plus rapidement et avoir une action directe antibactérienne, en plus de leur capacité accrue à recruter des cellules myéloïdes.

(iii) L'accumulation de LTrm non spécifiques de *S. aureus*, décrite dans le modèle de psoriasis induit par l'IMQ (Fenix et al., 2020), peut aussi être responsable d'une réaction immunitaire protectrice non spécifique, par activation « *bystander* » des LT (Di Genova et al., 2010).

Un mécanisme non lié aux LTrm n'est pas à exclure. Une mémoire innée est de plus en plus décrite, notamment médiée par les monocytes et macrophages (Chan et al., 2018; Feuerstein et al., 2020b), mais d'autres mécanismes participent certainement. Ainsi, les kératinocytes pourraient garder la mémoire d'un dommage précédent pour accélérer la cicatrisation tissulaire, par un mécanisme dépendant de l'inflammasome (Naik et al., 2017). On peut faire l'hypothèse que l'IMQ, en stimulant le TLR-7, qui n'est pas décrit dans la réponse immunitaire à *S. aureus*, favoriserait l'activation ultérieure plus rapide de voies de signalisation auxquelles *S. aureus* n'aurait pas la capacité d'échapper, favorisant la protection.

La connaissance plus précise des mécanismes doit permettre d'améliorer les stratégies de vaccination contre *S. aureus*.

4. *S. aureus* facteur déclenchant de l'inflammation de DA : quelles conséquences sur la prise en charge des patients ?

Différents endotypes de la DA ont été décrits : les DA intrinsèques / extrinsèques, les DA débutantes / chroniques, les DA du sujet asiatique / caucasien (Bakker et al., 2021; Czarnowicki et al., 2019). Certains auteurs proposent que la colonisation cutanée à *S. aureus* définisse un endotype particulier (Simpson et al., 2018), notamment du fait de la corrélation entre colonisation cutanée à *S. aureus* et sévérité de la DA.

Surtout, comme expliqué précédemment, c'est tout le système microbiote / sécrétome / microenvironnement cutané / environnement qui doit être pris en considération pour définir de nouveaux endotypes/phénotypes. Au vu de nos résultats, on comprend que c'est l'association d'une dysbiose cutanée, de l'émergence de bactéries virulentes et la production d'un sécrétome pro-inflammatoire et la qualité de la barrière cutanée qui va favoriser la survenue d'une DA chez un enfant encore indemne de symptômes. Dans certains cas, l'exposition à *S. aureus* sur une peau intacte pourrait induire des symptômes essentiellement médiés par l'immunité innée, tandis que chez les enfants ayant déjà une inflammation infraclinique et/ou une altération de la barrière cutanée, l'hypothèse microbio-allergique serait en jeu, associant une inflammation médiée par l'immunité innée et des réactions d'hypersensibilité à *S. aureus* médiées par les LT.

Comprendre ces différentes situations permettrait de déterminer les trajectoires atopiques des patients atteints de DA. On sait par exemple que les enfants ayant une colonisation

cutanée à *S. aureus*, indépendamment de leur histoire de DA, ont un risque accru d'avoir des allergies alimentaires, notamment des allergies alimentaires sévères et/ou persistantes (Cook-Mills et al., 2019; Tsilochristou et al., 2019). De même, dans un modèle murin, la sensibilisation lymphocytaire à une entérotoxine staphylococcique par voie cutanée favoriserait des symptômes respiratoires allergiques à l'ovalbumine, suggérant que l'exposition cutanée aux entérotoxines (mais on peut l'imaginer, à d'autres antigènes bactériens également) favoriserait l'asthme allergique (Yu et al., 2012). Ces données de la littérature suggèrent donc un impact de la colonisation cutanée à *S. aureus* sur la marche atopique, et la détermination des endotypes/phénotypes associés permettrait de pouvoir proposer des stratégies thérapeutiques adaptées.

Ainsi, les futures stratégies thérapeutiques doivent viser à restaurer le microbiote commensal chez les patients atteints de DA. Les traitements antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas prouvé leur efficacité dans la DA, ou ont fait l'objet d'une balance bénéfice-risque trop en défaveur de leur utilisation (Bath-Hextall et al., 2010; Chopra et al., 2017b). Les risques sont de favoriser une nouvelle dysbiose (Patangia et al., 2022; Zhang et al., 2015b), en ne ciblant pas spécifiquement *S. aureus* ou les autres bactéries en cause dans l'inflammation de DA, et de faire émerger des résistances aux antibiotiques (Harkins et al., 2018b). D'autres stratégies sont aujourd'hui développées. La bactériothérapie est un traitement basé sur l'utilisation de bactéries au comportement habituellement commensal ; leur application doit permettre d'induire une compétition entre ces bactéries et les bactéries pathogènes comme *S. aureus* (Nakatsuji et al., 2021a; Williams et al., 2019). De même, l'utilisation de probiotiques pourrait être intéressante pour stimuler la régénération du microbiote commensal (Gueniche et al., 2008). Toutefois, il faut souligner que ces stratégies n'ont pas d'efficacité certaine (Nakatsuji et al., 2021b), suggérant une efficacité ciblée sur certains endotypes/phénotypes. Ces stratégies pourraient donc s'inclure dans un schéma de médecine personnalisée, en complément, probablement, d'autres thérapeutiques.

Conclusion

S. aureus, une bactérie colonisant fréquemment la peau des patients atteints de DA, aggrave la maladie par la production de FV pro-inflammatoires sur une peau altérée. Ce travail de thèse démontre en plus la capacité unique des souches cliniques isolées de patients atteints de DA à induire des lésions de type DA sur une peau intacte. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un rôle de *S. aureus* comme un facteur déclencheur potentiel des poussées de DA et soulignent l'intérêt d'un ciblage thérapeutique de la bactérie dans le traitement de la DA.

Nos résultats apportent par ailleurs un éclairage sur les mécanismes impliqués dans l'établissement d'une inflammation induite par *S. aureus*, qui pourraient faire l'objet d'un ciblage thérapeutique dans le traitement de la DA :

- (i) La réponse inflammatoire dépend de la quantité de bactéries à laquelle la peau est exposée, suggérant que la limitation de la prolifération bactérienne, plutôt que l'élimination complète, pourrait suffire à restreindre l'impact de la colonisation à *S. aureus* sur la peau de DA ;
- (ii) Elle dépend également de l'activation de l'Agr-QS. Des stratégies d'inhibition de ce système, utilisant des petites molécules comme la savirine ou des peptides auto-inducteurs produits par des bactéries concurrentes de *S. aureus*,
- (iii) La réponse inflammatoire est médiée principalement par l'immunité innée, notamment les monocytes/macrophages et l'inflammasome, tandis que les PNN n'induisent pas de lésions mais limitent la colonisation bactérienne. Cela suggère que des stratégies visant à inhiber les mécanismes par lesquels les monocytes/macrophages agissent pourraient limiter l'inflammation induite par *S. aureus* sans induire de complications infectieuses immédiates.

Par ailleurs, la réponse adaptative à *S. aureus* n'est pas impliquée dans l'inflammation cutanée, suggérant donc que *S. aureus* aurait principalement un effet irritatif. En revanche, la modulation du microenvironnement cutané promeut une réponse mémoire à *S. aureus* protectrice (microenvironnement inflammatoire de type 17) ou pathogénique (microenvironnement inflammatoire de type 2), suggérant qu'une prise en charge précoce de l'inflammation de type 2 pourrait limiter la survenue de réactions d'hypersensibilité à *S. aureus*. A l'inverse, favoriser une réponse de type 17, par exemple en utilisant des adjuvants agonistes de cette voie immunitaire, semble être une voie d'amélioration intéressante des stratégies de vaccination anti-*S. aureus*.

Au total, ce travail de thèse apporte un éclairage actualisé du rôle de *S. aureus* dans l'immunopathologie de la DA et offre des pistes d'avenir pour la compréhension des mécanismes de réponse mémoire à *S. aureus*.

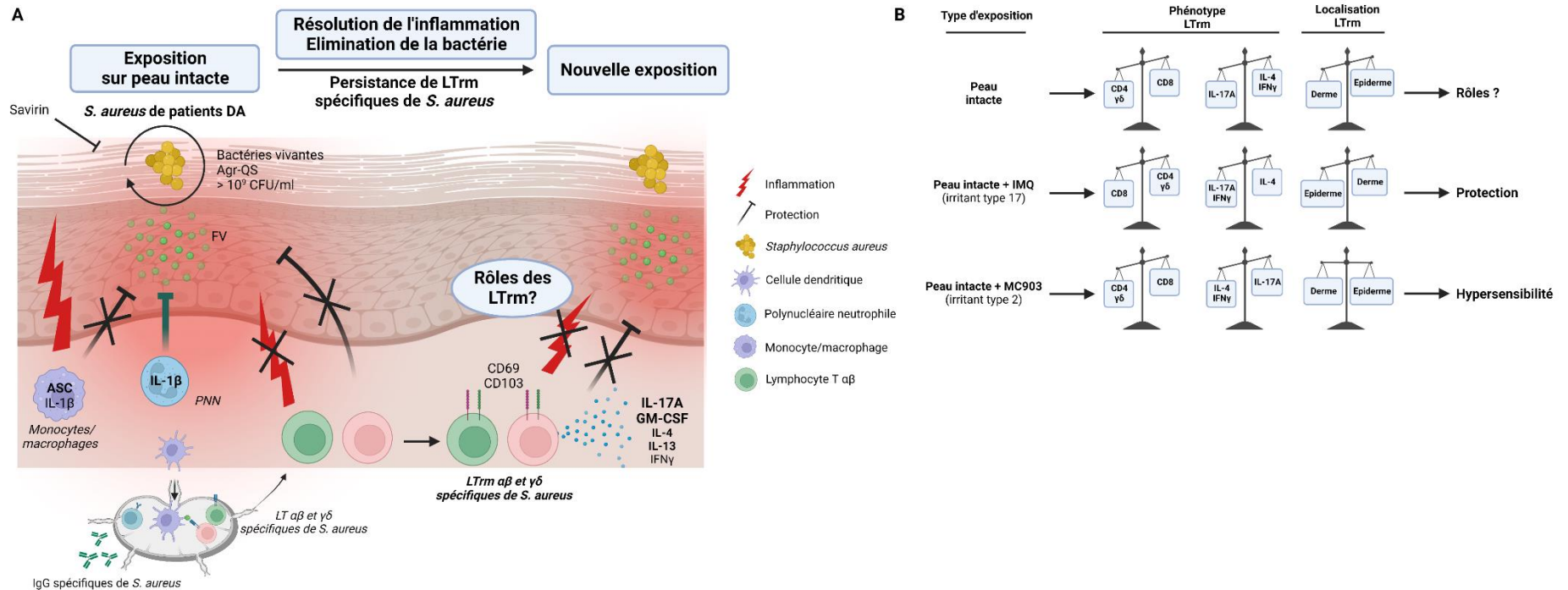


Figure 23. *Staphylococcus aureus* induit une inflammation médiée essentiellement par l'immunité innée mais aussi une réponse adaptative spécifique modulée par le microenvironnement cutané. Lors de la première exposition à *S. aureus* sur une peau intacte (non inflammatoire, non altérée), la bactérie induit une inflammation dépendante (i) de la production de facteurs de virulence (FV) via l'activation de son quorum sensing Agr (Agr-QS), inhibée par la savirin, (ii) de la concentration en bactéries appliquées sur la peau et (iii) de sa viabilité. Cette inflammation est médiée par l'immunité innée principalement, notamment les monocytes/macrophages. Les neutrophiles, qui infiltrèrent la peau en nombre, limitent la quantité de bactéries persistant sur la peau, mais n'induisent pas d'inflammation visible. Enfin, des IgG et des lymphocytes T (LT) spécifiques de *S. aureus* s'accumulent dans la peau mais ne participe pas à l'inflammation primaire. A distance de la primo-exposition à *S. aureus*, des LT résidents mémoires (LTrm), essentiellement producteurs d'IL-17A, de GM-CSF, mais également d'IL-4 et d'IFN-γ, persistent mais n'induisent pas de réaction d'hypersensibilité lors d'une réexposition à la bactérie. Lorsque la primo-exposition a lieu sur une peau inflammatoire, le phénotype, la localisation et les fonctions des LTrm spécifiques qui s'accumulent, changent. Si l'inflammation induite est orientée vers une réponse de type-17 suite à la co-application de *S. aureus* avec de l'imiquimod [IMQ], la réexposition à *S. aureus* à distance induit une réponse limitant la persistance de *S. aureus* ; en parallèle, les LTrm qui persistent produisent davantage d'IL-17A et d'IFN-γ, et présentent un phénotype de type LTrm CD8⁺ localisés principalement au niveau de l'épiderme. Lorsque la primo-exposition survient sur une peau inflammatoire orientée vers une réponse de type-2, suite à la co-application de *S. aureus* avec du calcipotriol [MC903], la réexposition à *S. aureus* à distance induit une réaction de type hypersensibilité, qui ne limite pas la persistance de la bactérie ; en parallèle, les LTrm qui s'accumulent dans la peau produisent davantage d'IL-4 et d'IFN-γ (et moins d'IL-17A).

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

van der Aar, A.M.G., Picavet, D.I., Muller, F.J., de Boer, L., van Capel, T.M.M., Zaat, S.A.J., Bos, J.D., Janssen, H., George, T.C., Kapsenberg, M.L., et al. (2013). Langerhans Cells Favor Skin Flora Tolerance through Limited Presentation of Bacterial Antigens and Induction of Regulatory T Cells. *Journal of Investigative Dermatology* 133, 1240–1249. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.500>.

Abuabara, K., Ye, M., McCulloch, C.E., Sullivan, A., Margolis, D.J., Strachan, D.P., Paternoster, L., Yew, Y.W., Williams, H.C., and Langan, S.M. (2019). Clinical onset of atopic eczema: Results from 2 nationally representative British birth cohorts followed through midlife. *J Allergy Clin Immunol* 144, 710–719. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.040>.

Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R.A., Cramer, R., Duan, S., Eiwegger, T., Eljaszewicz, A., Ferstl, R., et al. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138, 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.

Akkoc, T., Koning, P.J.A. de, Rückert, B., Barlan, I., Akdis, M., and Akdis, C.A. (2008). Increased activation-induced cell death of high IFN- γ -producing TH1 cells as a mechanism of TH2 predominance in atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121, 652-658.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.12.1171>.

Al Kindi, A., Alkahtani, A.M., Nalubega, M., El-Chami, C., O'Neill, C., Arkwright, P.D., and Pennock, J.L. (2019). *Staphylococcus aureus* Internalized by Skin Keratinocytes Evade Antibiotic Killing. *Front Microbiol* 10, 2242. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02242>.

Al Kindi, A., Williams, H., Matsuda, K., Alkahtani, A.M., Saville, C., Bennett, H., Alshammari, Y., Tan, S.Y., O'Neill, C., Tanaka, A., et al. (2021). *Staphylococcus aureus* second immunoglobulin-binding protein drives atopic dermatitis via IL-33. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147, 1354-1368.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.023>.

Alexander, H., Brown, S., Danby, S., and Flohr, C. (2018). Research Techniques Made Simple: Transepidermal Water Loss Measurement as a Research Tool. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 2295-2300.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.001>.

Alghothani, L., Jacks, S.K., Vander Horst, A., and Zirwas, M.J. (2012). Disparities in Access to Dermatologic Care According to Insurance Type. *Archives of Dermatology* 148, 956–957. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.804>.

Alhadj Ali, M., Thrower, S.L., Hanna, S.J., Coulman, S.A., Birchall, J.C., Wong, F.S., Dayan, C.M., and Tatovic, D. (2015). Topical steroid therapy induces pro-tolerogenic changes in Langerhans cells in human skin. *Immunology* 146, 411–422. <https://doi.org/10.1111/imm.12518>.

Ali, N., Zarak, B., Rodriguez, R.S., Pauli, M.L., Truong, H.-A., Lai, K., Ahn, R., Corbin, K., Lowe, M.M., Scharschmidt, T.C., et al. (2017). Regulatory T cells in Skin Facilitate Epithelial Stem Cell Differentiation. *Cell* 169, 1119-1129.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.002>.

Alonzo III, F., Kozhaya, L., Rawlings, S.A., Reyes-Robles, T., DuMont, A.L., Myszka, D.G., Landau, N.R., Unutmaz, D., and Torres, V.J. (2013). CCR5 is a receptor for *Staphylococcus aureus* leukotoxin ED. *Nature* 493, 51–55. <https://doi.org/10.1038/nature11724>.

Al-Shaikhly, T., and Ochs, H.D. (2019). Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics. *Immunology & Cell Biology* 97, 368–379. <https://doi.org/10.1111/imcb.12209>.

Altrichter, S., Kriehuber, E., Moser, J., Valenta, R., Kopp, T., and Stingl, G. (2008). Serum IgE Autoantibodies Target Keratinocytes in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 128, 2232–2239. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.80>.

Amagai, M., Nishifuji, K., Yamaguchi, T., Hanakawa, Y., Sugai, M., and Stanley, J.R. (2002). Staphylococcal Exfoliative Toxin B Specifically Cleaves Desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 118, 845–850. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.01751.x>.

Andrews, A.-L., Holloway, J.W., Holgate, S.T., and Davies, D.E. (2006). IL-4 Receptor α Is an Important Modulator of IL-4 and IL-13 Receptor Binding: Implications for the Development of Therapeutic Targets. *The Journal of Immunology* 176, 7456–7461. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7456>.

Apfelbacher, C.J., Diepgen, T.L., and Schmitt, J. (2011). Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy* 66, 206–213. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02464.x>.

Ariëns, L.F.M., Gadkari, A., van Os-Medendorp, H., Ayyagari, R., Terasawa, E., Kuznik, A., Chen, Z., Bégo-Le Bagousse, G., Lu, Y., Rizova, E., et al. (2019). Dupilumab Versus Cyclosporine for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: Indirect Comparison Using the Eczema Area and Severity Index. *Acta Derm Venereol* 99, 851–857. <https://doi.org/10.2340/00015555-3219>.

Ashouri, J.F., and Weiss, A. (2017). Endogenous Nur77 is a specific indicator of antigen receptor signaling in human T and B cells. *J Immunol* 198, 657–668. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601301>.

Askarian, F., Ajayi, C., Hanssen, A.-M., van Sorge, N.M., Pettersen, I., Diep, D.B., Sollid, J.U.E., and Johannessen, M. (2016). The interaction between *Staphylococcus aureus* SdrD and desmoglein 1 is important for adhesion to host cells. *Sci Rep* 6, 22134. <https://doi.org/10.1038/srep22134>.

Atkins, K.L., Burman, J.D., Chamberlain, E.S., Cooper, J.E., Poutrel, B., Bagby, S., Jenkins, A.T.A., Feil, E.J., and van den Elsen, J.M.H. (2008). *S. aureus* IgG-binding proteins SpA and Sbi: Host specificity and mechanisms of immune complex formation. *Molecular Immunology* 45, 1600–1611. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2007.10.021>.

Axon, E., Chalmers, J.R., Santer, M., Ridd, M.J., Lawton, S., Langan, S.M., Grindlay, D.J.C., Muller, I., Roberts, A., Ahmed, A., et al. (2021). Safety of topical corticosteroids in atopic eczema: an umbrella review. *BMJ Open* 11, e046476. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046476>.

Bacalum, M., Dragulescu, E.-C., Necula, G., Codita, I., and Radu, M. (2019). Short tryptophan- and arginine-rich peptide shows efficacy against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from skin and soft tissue infections. *Sci Rep* 9, 17176. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53926-4>.

Bagnoli, F., Fontana, M.R., Soldaini, E., Mishra, R.P.N., Fiaschi, L., Cartocci, E., Nardi-Dei, V., Ruggiero, P., Nosari, S., De Falco, M.G., et al. (2015). Vaccine composition formulated with a novel TLR7-dependent adjuvant induces high and broad protection against *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112, 3680–3685. <https://doi.org/10.1073/pnas.1424924112>.

Bakker, D.S., Nierkens, S., Knol, E.F., Giovannone, B., Delemarre, E.M., van der Schaft, J., van Wijk, F., de Bruin-Weller, M.S., Drylewicz, J., and Thijs, J.L. (2021). Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147, 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.062>.

Barbarot, S., Auziere, S., Gadkari, A., Girolomoni, G., Puig, L., Simpson, E.L., Margolis, D.J., Bruin-Weller, M. de, and Eckert, L. (2018). Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 73, 1284–1293. <https://doi.org/10.1111/all.13401>.

Bary, A. de (Anton) (1879). Die Erscheinung Der Symbiose: Vortrag, Gehalten auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte zu Cassel.

Bath-Hextall, F.J., Birnie, A.J., Ravenscroft, J.C., and Williams, H.C. (2010). Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br. J. Dermatol.* 163, 12–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09743.x>.

Baurecht, H., Irvine, A.D., Novak, N., Illig, T., Bühler, B., Ring, J., Wagenpfeil, S., and Weidinger, S. (2007). Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 120, 1406–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.067>.

- Becerril-García, M.A., Yam-Puc, J.C., Maqueda-Alfaro, R., Beristain-Covarrubias, N., Heras-Chavarría, M., Gallegos-Hernández, I.A., Calderón-Amador, J., Munguía-Fuentes, R., Donis-Maturano, L., Flores-Langarica, A., et al. (2020). Langerhans Cells From Mice at Birth Express Endocytic- and Pattern Recognition-Receptors, Migrate to Draining Lymph Nodes Ferrying Antigen and Activate Neonatal T Cells in vivo. *Frontiers in Immunology* *11*. .
- Beck, L.A., Deleuran, M., Bissonnette, R., de Bruin-Weller, M., Galus, R., Nakahara, T., Seo, S.J., Khokhar, F.A., Vakil, J., Xiao, J., et al. (2022). Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol* *23*, 393–408. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00685-0>.
- Belkaid, Y., and Naik, S. (2013). Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals. *Nat. Immunol.* *14*, 646–653. <https://doi.org/10.1038/ni.2604>.
- Bhattacharya, N., Sato, W.J., Kelly, A., Ganguli-Indra, G., and Indra, A.K. (2019). Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med* *25*, 551–562. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.001>.
- Biagini, J.M., Kroner, J.W., Kyzy, A.B., Gonzales, A., He, H., Stevens, M., Grashel, B., Spagna, D., Paul, S., Patel, R., et al. (2022). Longitudinal atopic dermatitis endotypes: An atopic march paradigm that includes Black children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *149*, 1702-1710.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.09.036>.
- Bieber, T., Paller, A. s., Kabashima, K., Feely, M., Rueda, M. j., Ross Terres, J. a., and Wollenberg, A. (2022). Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* *n/a*. <https://doi.org/10.1111/jdv.18225>.
- Bin, L., and Leung, D.Y.M. (2016). Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* *12*. <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0158-5>.
- Bitschar, K., Sauer, B., Focken, J., Dehmer, H., Moos, S., Konnerth, M., Schilling, N.A., Grond, S., Kalbacher, H., Kurschus, F.C., et al. (2019). Lugdunin amplifies innate immune responses in the skin in synergy with host- and microbiota-derived factors. *Nat Commun* *10*, 2730. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10646-7>.
- Bitschar, K., Staudenmaier, L., Klink, L., Focken, J., Sauer, B., Fehrenbacher, B., Herster, F., Bittner, Z., Bleul, L., Schaller, M., et al. (2020). *Staphylococcus aureus* Skin Colonization Is Enhanced by the Interaction of Neutrophil Extracellular Traps with Keratinocytes. *J Invest Dermatol* *140*, 1054-1065.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.10.017>.
- Blauvelt, A., Bruin-Weller, M. de, Gooderham, M., Cather, J.C., Weisman, J., Pariser, D., Simpson, E.L., Papp, K.A., Hong, H.C.-H., Rubel, D., et al. (2017). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* *389*, 2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
- Bocheva, G., Slominski, R.M., and Slominski, A.T. (2019). Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. *International Journal of Molecular Sciences* *20*, 2798. <https://doi.org/10.3390/ijms20112798>.
- Böhme, M., Wickman, M., Lennart Nordvall, S., Svartengren, M., and Wahlgren, C.F. (2003). Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. *Clinical & Experimental Allergy* *33*, 1226–1231. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01749.x>.
- Boniface, K., Bernard, F.-X., Garcia, M., Gurney, A.L., Lecron, J.-C., and Morel, F. (2005). IL-22 Inhibits Epidermal Differentiation and Induces Proinflammatory Gene Expression and Migration of Human Keratinocytes. *The Journal of Immunology* *174*, 3695–3702. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3695>.

- Boothby, I.C., Kinet, M.J., Boda, D.P., Kwan, E.Y., Clancy, S., Cohen, J.N., Habrylo, I., Lowe, M.M., Pauli, M., Yates, A.E., et al. (2021). Early-life inflammation primes a T helper 2 cell–fibroblast niche in skin. *Nature* 599, 667–672. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04044-7>.
- Boulais, N., and Misery, L. (2008). The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol* 18, 119–127. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0348>.
- Brandner, J., Zorn-Kruppa, M., Yoshida, T., Moll, I., Beck, L., and De Benedetto, A. (2014). Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers* 3, e974451. <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.974451>.
- Brandwein, M., Bentwich, Z., and Steinberg, D. (2017). Endogenous Antimicrobial Peptide Expression in Response to Bacterial Epidermal Colonization. *Frontiers in Immunology* 8. .
- Brar, K., and Leung, D.Y.M. (2016). Recent Considerations in the Use of Recombinant Interferon Gamma for Biological Therapy of Atopic Dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 16, 507–514. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1135898>.
- Braun, C., and Nosbaum, A. (2019). Histoire naturelle de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 146, 12S58-12S66. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(20\)30015-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(20)30015-6).
- Brauweiler, A.M., Bin, L., Kim, B.E., Oyoshi, M.K., Geha, R.S., Goleva, E., and Leung, D.Y.M. (2013). Filaggrin-dependent secretion of sphingomyelinase protects against staphylococcal α -toxin–induced keratinocyte death. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131, 421-427.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.030>.
- Brauweiler, A.M., Goleva, E., and Leung, D.Y.M. (2014). Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol* 134, 2114–2121. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.43>.
- Breuer, K., Wittmann, M., Kempe, K., Kapp, A., Mai, U., Dittrich-Breiholz, O., Kracht, M., Mrabet-Dahbi, S., and Werfel, T. (2005). Alpha-toxin is produced by skin colonizing *Staphylococcus aureus* and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis. *Clinical & Experimental Allergy* 35, 1088–1095. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02295.x>.
- Briot, A., Deraison, C., Lacroix, M., Bonnart, C., Robin, A., Besson, C., Dubus, P., and Hovnanian, A. (2009). Kallikrein 5 induces atopic dermatitis–like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 206, 1135–1147. <https://doi.org/10.1084/jem.20082242>.
- Broad, A., Kirby, J.A., and Jones, D.E.J. (2007). Toll-like receptor interactions: tolerance of MyD88-dependent cytokines but enhancement of MyD88-independent interferon- β production. *Immunology* 120, 103–111. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2006.02485.x>.
- Brown, M.M., Kwiecinski, J.M., Cruz, L.M., Shahbandi, A., Todd, D.A., Cech, N.B., and Horswill, A.R. (2020). Novel Peptide from Commensal *Staphylococcus simulans* Blocks Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Quorum Sensing and Protects Host Skin from Damage. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 64, e00172-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00172-20>.
- Brown, S.J., Kroboth, K., Sandilands, A., Campbell, L.E., Pohler, E., Kezic, S., Cordell, H.J., McLean, W.H.I., and Irvine, A.D. (2012). Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. *Journal of Investigative Dermatology* 132, 98–104. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.342>.
- Brunner, P.M., Emerson, R.O., Tipton, C., Garcet, S., Khattri, S., Coats, I., Krueger, J.G., and Guttman-Yassky, E. (2017). Nonlesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues. *Allergy* 72, 2017–2025. <https://doi.org/10.1111/all.13223>.

- Brunner, P.M., Pavel, A.B., Khattri, S., Leonard, A., Malik, K., Rose, S., On, S.J., Vekaria, A.S., Traidl-Hoffmann, C., Singer, G.K., et al. (2019). Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.028>.
- Bunikowski, R., Mielke, M., Skarabis, H., Herz, U., Bergmann, R.L., Wahn, U., and Renz, H. (1999). Prevalence and role of serum IgE antibodies to the *Staphylococcus aureus*-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103, 119–124. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70535-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70535-X).
- Bur, S., Preissner, K.T., Herrmann, M., and Bischoff, M. (2013). The *Staphylococcus aureus* Extracellular Adherence Protein Promotes Bacterial Internalization by Keratinocytes Independent of Fibronectin-Binding Proteins. *J Invest Dermatol* 133, 2004–2012. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.87>.
- Burian, M., Bitschar, K., Dylus, B., Peschel, A., and Schitteck, B. (2017). The Protective Effect of Microbiota on *S. aureus* Skin Colonization Depends on the Integrity of the Epithelial Barrier. *Journal of Investigative Dermatology* 137, 976–979. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.024>.
- Burke, F.M., McCormack, N., Rindi, S., Speziale, P., and Foster, T.J. (2010). Fibronectin-binding protein B variation in *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology* 10, 160. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-160>.
- Butcher, S.K., O'Carroll, C.E., Wells, C.A., and Carmody, R.J. (2018). Toll-Like Receptors Drive Specific Patterns of Tolerance and Training on Restimulation of Macrophages. *Front Immunol* 9, 933. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00933>.
- Byrd, A.L., Deming, C., Cassidy, S.K.B., Harrison, O.J., Ng, W.-I., Conlan, S., Belkaid, Y., Segre, J.A., and Kong, H.H. (2017). *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* strain diversity underlying human atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 9. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>.
- Byrd, A.L., Belkaid, Y., and Segre, J.A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology* 16, 143–155. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- Cabanillas, B., Brehler, A.-C., and Novak, N. (2017). Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 17, 309–315. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000376>.
- Callewaert, C., Nakatsuji, T., Knight, R., Kosciulek, T., Vrbanac, A., Kotol, P., Ardeleanu, M., Hultsch, T., Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., et al. (2020). IL-4R α Blockade by Dupilumab Decreases *Staphylococcus aureus* Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 140, 191–202.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.024>.
- Castagnoli, R., Lougaris, V., Giardino, G., Volpi, S., Leonardi, L., La Torre, F., Federici, S., Corrente, S., Cinicola, B.L., Soresina, A., et al. (2021). Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organization Journal* 14, 100513. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100513>.
- Cau, L., Williams, M.R., Butcher, A.M., Nakatsuji, T., Kavanaugh, J.S., Cheng, J.Y., Shafiq, F., Higbee, K., Hata, T.R., Horswill, A.R., et al. (2020). *Staphylococcus epidermidis* protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.024>.
- Chan, L.C., Rossetti, M., Miller, L.S., Filler, S.G., Johnson, C.W., Lee, H.K., Wang, H., Gjertson, D., Fowler, V.G., Reed, E.F., et al. (2018). Protective immunity in recurrent *Staphylococcus aureus* infection reflects localized immune signatures and macrophage-conferred memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, E11111–E11119. <https://doi.org/10.1073/pnas.1808353115>.
- Charman, C., and Williams, H. (2000). Outcome Measures of Disease Severity in Atopic Eczema. *Archives of Dermatology* 136, 763–769. <https://doi.org/10.1001/archderm.136.6.763>.

- Chen, L., and DiPietro, L.A. (2017). Toll-Like Receptor Function in Acute Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 6, 344–355. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0734>.
- Chen, B., Ni, X., Sun, R., Zeng, B., Wei, H., Tian, Z., and Wei, H. (2018a). Commensal Bacteria-Dependent CD8 α β ⁺ T Cells in the Intestinal Epithelium Produce Antimicrobial Peptides. *Frontiers in Immunology* 9. .
- Chen, C.-S., Chen, C.-Y., and Huang, Y.-C. (2012). Nasal carriage rate and molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among medical students at a Taiwanese university. *International Journal of Infectious Diseases* 16, e799–e803. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.07.004>.
- Chen, X., Niyonsaba, F., Ushio, H., Okuda, D., Nagaoka, I., Ikeda, S., Okumura, K., and Ogawa, H. (2005). Synergistic effect of antibacterial agents human β -defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Dermatological Science* 40, 123–132. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.03.014>.
- Chen, Y.E., Fischbach, M.A., and Belkaid, Y. (2018b). Skin microbiota–host interactions. *Nature* 553, 427–436. <https://doi.org/10.1038/nature25177>.
- Chernyshov, P.V. (2016). Stigmatization and self-perception in children with atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 9, 159–166. <https://doi.org/10.2147/CCID.S91263>.
- Chia, M., Naim, A.N.M., Tay, A.S.L., Lim, K., Chew, K.L., Yow, S.J., Chen, J., Common, J.E.A., Nagarajan, N., and Tham, E.H. (2022). Shared signatures and divergence in skin microbiomes of children with atopic dermatitis and their caregivers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.031>.
- Chiu, L.S., Chow, V.C.Y., Ling, J.M.L., and Hon, K.L. (2010). *Staphylococcus aureus* Carriage in the Anterior Nares of Close Contacts of Patients With Atopic Dermatitis. *Archives of Dermatology* 146, 748–752. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.129>.
- Chmielowiec-Korzeniowska, A., Tymczyna, L., Wlazło, Ł., Nowakowicz-Dębek, B., and Trawińska, B. (2020). *Staphylococcus aureus* carriage state in healthy adult population and phenotypic and genotypic properties of isolated strains. *Postepy Dermatol Alergol* 37, 184–189. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94837>.
- Chng, K.R., Tay, A.S.L., Li, C., Ng, A.H.Q., Wang, J., Suri, B.K., Matta, S.A., McGovern, N., Janela, B., Wong, X.F.C.C., et al. (2016). Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol* 1, 1–10. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.106>.
- Cho, S.H., Strickland, I., Boguniewicz, M., and Leung, D.Y. (2001). Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 269–274. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117455>.
- Chodaczek, G., Papanna, V., Zal, M.A., and Zal, T. (2012). Body-barrier surveillance by epidermal $\gamma\delta$ TCRs. *Nat Immunol* 13, 272–282. <https://doi.org/10.1038/ni.2240>.
- Chopra, R., Vakharia, P. p., Sacotte, R., Patel, N., Immaneni, S., White, T., Kantor, R., Hsu, D. y., and Silverberg, J. i. (2017a). Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 177, 1316–1321. <https://doi.org/10.1111/bjd.15641>.
- Chopra, R., Vakharia, P.P., Sacotte, R., and Silverberg, J.I. (2017b). Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119, 435–440. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.289>.

- Chorro, L., Sarde, A., Li, M., Woollard, K.J., Chambon, P., Malissen, B., Kissenpfennig, A., Barbaroux, J.-B., Groves, R., and Geissmann, F. (2009). Langerhans cell (LC) proliferation mediates neonatal development, homeostasis, and inflammation-associated expansion of the epidermal LC network. *Journal of Experimental Medicine* 206, 3089–3100. <https://doi.org/10.1084/jem.20091586>.
- Chua, K.Y., Monk, I.R., Lin, Y.-H., Seemann, T., Tuck, K.L., Porter, J.L., Stepnell, J., Coombs, G.W., Davies, J.K., Stinear, T.P., et al. (2014). Hyperexpression of α -hemolysin explains enhanced virulence of sequence type 93 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology* 14, 31. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-14-31>.
- Cibrian, D., de la Fuente, H., and Sánchez-Madrid, F. (2020). Metabolic Pathways That Control Skin Homeostasis and Inflammation. *Trends in Molecular Medicine* 26, 975–986. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.04.004>.
- Clarke, S.R., Mohamed, R., Bian, L., Routh, A.F., Kokai-Kun, J.F., Mond, J.J., Tarkowski, A., and Foster, S.J. (2007). The *Staphylococcus aureus* surface protein IsdA mediates resistance to innate defenses of human skin. *Cell Host Microbe* 1, 199–212. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.04.005>.
- Claßen, A., Kalali, B.N., Schnopp, C., Andres, C., Aguilar-Pimentel, J.A., Ring, J., Ollert, M., and Mempel, M. (2011). TNF receptor I on human keratinocytes is a binding partner for staphylococcal protein A resulting in the activation of NF kappa B, AP-1, and downstream gene transcription. *Experimental Dermatology* 20, 48–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01174.x>.
- Clausen, B.E., and Stoitzner, P. (2015). Functional Specialization of Skin Dendritic Cell Subsets in Regulating T Cell Responses. *Front Immunol* 6, 534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00534>.
- Clausen, M.-L., Edslev, S.M., Andersen, P.S., Clemmensen, K., Kroghfelt, K.A., and Agner, T. (2017). *Staphylococcus aureus* colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol* 177, 1394–1400. <https://doi.org/10.1111/bjd.15470>.
- Clegg, J., Soldaini, E., Bagnoli, F., and McLoughlin, R.M. (2021). Targeting Skin-Resident Memory T Cells via Vaccination to Combat *Staphylococcus aureus* Infections. *Trends in Immunology* 42, 6–17. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.005>.
- Cogen, A.L., Yamasaki, K., Sanchez, K.M., Dorschner, R.A., Lai, Y., MacLeod, D.T., Torpey, J.W., Otto, M., Nizet, V., Kim, J.E., et al. (2010a). Selective Antimicrobial Action Is Provided by Phenol-Soluble Modulins Derived from *Staphylococcus epidermidis*, a Normal Resident of the Skin. *J Invest Dermatol* 130, 192–200. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.243>.
- Cogen, A.L., Yamasaki, K., Muto, J., Sanchez, K.M., Alexander, L.C., Tanios, J., Lai, Y., Kim, J.E., Nizet, V., and Gallo, R.L. (2010b). *Staphylococcus epidermidis* Antimicrobial δ -Toxin (Phenol-Soluble Modulin- γ) Cooperates with Host Antimicrobial Peptides to Kill Group A Streptococcus. *PLOS ONE* 5, e8557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008557>.
- Collin, M., and Milne, P. (2016). Langerhans cell origin and regulation. *Curr Opin Hematol* 23, 28–35. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000202>.
- Collins, N., Jiang, X., Zaid, A., Macleod, B.L., Li, J., Park, C.O., Haque, A., Bedoui, S., Heath, W.R., Mueller, S.N., et al. (2016). Skin CD4+ memory T cells exhibit combined cluster-mediated retention and equilibration with the circulation. *Nat Commun* 7, 11514. <https://doi.org/10.1038/ncomms11514>.
- Constantinides, M.G., Link, V.M., Tamoutounour, S., Wong, A.C., Perez-Chaparro, P.J., Han, S.-J., Chen, Y.E., Li, K., Farhat, S., Weckel, A., et al. (2019). MAIT cells are imprinted by the microbiota in early life and promote tissue repair. *Science* 366, eaax6624. <https://doi.org/10.1126/science.aax6624>.
- Cook-Mills, J.M., Kaplan, M.H., Turner, M.J., Kloepfer, K.M., and Kumar, R. (2019). Exposure: *Staphylococcus aureus* skin colonization predisposes to food allergy in the Learning Early about Allergy to Peanut (LEAP) and LEAP-On studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144, 404–406. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.014>.

Cruz, A.R., Boer, M.A. den, Strasser, J., Zwarthoff, S.A., Beurskens, F.J., de Haas, C.J.C., Aerts, P.C., Wang, G., de Jong, R.N., Bagnoli, F., et al. (2021). Staphylococcal protein A inhibits complement activation by interfering with IgG hexamer formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* *118*, e2016772118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016772118>.

Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J.G., and Guttman-Yassky, E. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *143*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>.

Czarnowicki, T., He, H., Canter, T., Han, J., Lefferdink, R., Erickson, T., Rangel, S., Kameyama, N., Kim, H.J., Estrada, Y., et al. (2020). Evolution of pathologic T-cell subsets in atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol* *145*, 215–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031>.

Dai, X., Muto, J., Shiraishi, K., Utsunomiya, R., Mori, H., Murakami, M., and Sayama, K. (2022). TSLP Impairs Epidermal Barrier Integrity by Stimulating the Formation of Nuclear IL-33/Phosphorylated STAT3 Complex in Human Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology* <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.005>.

van Dalen, R., De La Cruz Diaz, J.S., Rumpret, M., Fuchsberger, F.F., van Teijlingen, N.H., Hanske, J., Rademacher, C., Geijtenbeek, T.B.H., van Strijp, J.A.G., Weidenmaier, C., et al. (2019). Langerhans Cells Sense *Staphylococcus aureus* Wall Teichoic Acid through Langerin To Induce Inflammatory Responses. *MBio* *10*, e00330-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.00330-19>.

Damour, A., Robin, B., Deroche, L., Broutin, L., Bellin, N., Verdon, J., Lina, G., Leclère, F.M., Garcia, M., Cremniter, J., et al. (2021). Phenol-soluble modulins α are major virulence factors of *Staphylococcus aureus* secretome promoting inflammatory response in human epidermis. *Virulence* *12*, 2474–2492. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1975909>.

Danby, S.G., Brown, K., Wigley, A.M., Chittock, J., Pyae, P.K., Flohr, C., and Cork, M.J. (2018). The Effect of Water Hardness on Surfactant Deposition after Washing and Subsequent Skin Irritation in Atopic Dermatitis Patients and Healthy Control Subjects. *Journal of Investigative Dermatology* *138*, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.037>.

Darsow, U., Pfab, F., Valet, M., Huss-Marp, J., Behrendt, H., Ring, J., and Ständer, S. (2011). Pruritus and Atopic Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* *41*, 237–244. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8230-2>.

De Benedetto, A., Rafaels, N.M., McGirt, L.Y., Ivanov, A.I., Georas, S.N., Cheadle, C., Berger, A.E., Zhang, K., Vidyasagar, S., Yoshida, T., et al. (2011). Tight Junction Defects in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* *127*, 773-786.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.018>.

Deleuran, M., Thaçi, D., Beck, L.A., Bruin-Weller, M. de, Blauvelt, A., Forman, S., Bissonnette, R., Reich, K., Soong, W., Hussain, I., et al. (2020). Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology* *82*, 377–388. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.07.074>.

Di Genova, G., Savelyeva, N., Suchacki, A., Thirdborough, S.M., and Stevenson, F.K. (2010). Bystander stimulation of activated CD4+ T cells of unrelated specificity following a booster vaccination with tetanus toxoid. *European Journal of Immunology* *40*, 976–985. <https://doi.org/10.1002/eji.200940017>.

Dillen, C.A., Pinsker, B.L., Marusina, A.I., Merleev, A.A., Farber, O.N., Liu, H., Archer, N.K., Lee, D.B., Wang, Y., Ortines, R.V., et al. (2018). Clonally expanded $\gamma\delta$ T cells protect against *Staphylococcus aureus* skin reinfection. *J Clin Invest* *128*, 1026–1042. <https://doi.org/10.1172/JCI96481>.

Ding, J., Lei, L., Liu, S., Zhang, Y., Yu, Z., Su, Y., and Ma, X. (2019). Macrophages are necessary for skin regeneration during tissue expansion. *J Transl Med* *17*, 36. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1780-z>.

Dokoshi, T., Zhang, L., Li, F., Nakatsuji, T., Butcher, A., Yoshida, H., Shimoda, M., Okada, Y., and Gallo, R.L. (2020). Hyaluronan Degradation by Cemip Regulates Host Defense against *Staphylococcus aureus* Skin Infection. *Cell Reports* 30, 61–68.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.001>.

Dom, S., Droste, J.H.J., Sariachvili, M.A., Hagendorens, M.M., Bridts, C.H., Stevens, W.J., Desager, K.N., Wieringa, M.H., and Weyler, J.J. (2009). The influence of parental educational level on the development of atopic sensitization, wheezing and eczema during the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology* 20, 438–447. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00834.x>.

Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., and Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.

Drucker, A.M., Wang, A.R., Li, W.-Q., Severson, E., Block, J.K., and Qureshi, A.A. (2017). The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology* 137, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.012>.

Drucker, A.M., Eyerich, K., de Bruin-Weller, M.S., Thyssen, J.P., Spuls, P.I., Irvine, A.D., Girolomoni, G., Dhar, S., Flohr, C., Murrell, D.F., et al. (2018). Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 178, 768–775. <https://doi.org/10.1111/bjd.15928>.

Dubin, C., Del Duca, E., and Guttman-Yassky, E. (2021). The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 17, 835–852. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>.

DuMont, A.L., Yoong, P., Day, C.J., Alonzo, F., McDonald, W.H., Jennings, M.P., and Torres, V.J. (2013). *Staphylococcus aureus* LukAB cytotoxin kills human neutrophils by targeting the CD11b subunit of the integrin Mac-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 10794–10799. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305121110>.

Eberl, G., Colonna, M., Di Santo, J.P., and McKenzie, A.N.J. (2015a). Innate lymphoid cells: A new paradigm in immunology. *Science* 348, aaa6566. <https://doi.org/10.1126/science.aaa6566>.

Eberl, G., Di Santo, J.P., and Vivier, E. (2015b). The brave new world of innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 16, 1–5. <https://doi.org/10.1038/ni.3059>.

Eberlein, B., Eicke, C., Reinhardt, H.-W., and Ring, J. (2008). Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 22, 73–82. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02351.x>.

Eberlein-König, B., Przybilla, B., Kühnl, P., Pechak, J., Gebefügi, I., Kleinschmidt, J., and Ring, J. (1998). Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101, 141–143. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70212-X](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70212-X).

Ebina-Shibuya, R., and Leonard, W.J. (2022). Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nat Rev Immunol* 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>.

Eichenfield, L.F., Kusari, A., Han, A.M., Barbarot, S., Deleuran, M., Lio, P., Marcoux, D., Nosbaum, A., and Stalder, J.-F. (2021). Therapeutic education in atopic dermatitis: A position paper from the International Eczema Council. *JAAD Int* 3, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.01.001>.

Einhorn, L., Oida, K., Herrmann, I., Vrtala, S., Resch, Y., Panakova, L., Hofstetter, G., Matsuda, H., Tanaka, A., and Jensen-Jarolim, E. (2016). Skin Barrier Disrupted By Enzymatic Activity of House Dust Mite Extracts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137, AB143. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1296>.

Ellinghaus, D., Baurecht, H., Esparza-Gordillo, J., Rodríguez, E., Matanovic, A., Marenholz, I., Hübner, N., Schaarschmidt, H., Novak, N., Michel, S., et al. (2013). High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 45, 808–812. <https://doi.org/10.1038/ng.2642>.

Esaki, H., Brunner, P.M., Renert-Yuval, Y., Czarnowicki, T., Huynh, T., Tran, G., Lyon, S., Rodriguez, G., Immaneni, S., Johnson, D.B., et al. (2016). Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138, 1639–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.013>.

Farag, A.K., Roesner, L.M., Wieschowski, S., Heratizadeh, A., Eiz-Vesper, B., Kwok, W.W., Valenta, R., and Werfel, T. (2022). Specific T cells targeting *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein 1 induce a type 2/type 1 inflammatory response in sensitized atopic dermatitis patients. *Allergy* 77, 1245–1253. <https://doi.org/10.1111/all.15120>.

Faßbender, S., Opitz, F.V., Johnen, S., Förster, I., and Weighardt, H. (2017). MyD88 Contributes to Staphylococcal Enterotoxin B-Triggered Atopic Dermatitis-Like Skin Inflammation in Mice. *Journal of Investigative Dermatology* 137, 1802–1804. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.015>.

Feld, M., Garcia, R., Buddenkotte, J., Katayama, S., Lewis, K., Muirhead, G., Hevezi, P., Plessner, K., Schrupf, H., Krjutskov, K., et al. (2016). The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138, 500-508.e24. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.020>.

Fenix, K., Wijesundara, D.K., Cowin, A.J., Grubor-Bauk, B., and Kopecki, Z. (2020). Immunological Memory in Imiquimod-Induced Murine Model of Psoriasisiform Dermatitis. *Int J Mol Sci* 21, 7228. <https://doi.org/10.3390/ijms21197228>.

Feru, J., Delobbe, E., Ramont, L., Brassart, B., Terryn, C., Dupont-Deshorgue, A., Garbar, C., Monboisse, J.-C., Maquart, F.-X., and Brassart-Pasco, S. (2016). Aging decreases collagen IV expression *in vivo* in the dermo-epidermal junction and *in vitro* in dermal fibroblasts: possible involvement of TGF- β 1. *European Journal of Dermatology* 26, 350–360. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2782>.

Feuerstein, R., Seidl, M., Prinz, M., and Henneke, P. (2015). MyD88 in Macrophages Is Critical for Abscess Resolution in Staphylococcal Skin Infection. *The Journal of Immunology* 194, 2735–2745. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402566>.

Feuerstein, R., Forde, A.J., Lohrmann, F., Kolter, J., Ramirez, N.J., Zimmermann, J., Gomez de Agüero, M., and Henneke, P. (2020a). Resident macrophages acquire innate immune memory in staphylococcal skin infection. *ELife* 9, e55602. <https://doi.org/10.7554/eLife.55602>.

Feuerstein, R., Forde, A.J., Lohrmann, F., Kolter, J., Ramirez, N.J., Zimmermann, J., Gomez de Agüero, M., and Henneke, P. (2020b). Resident macrophages acquire innate immune memory in staphylococcal skin infection. *ELife* 9, e55602. <https://doi.org/10.7554/eLife.55602>.

Fieten, K.B., Weststrate, A.C.G., van Zuuren, E.J., Buijnzeel-Koomen, C.A., and Pasmans, S.G.M.A. (2015). Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy* 70, 12–25. <https://doi.org/10.1111/all.12514>.

Finlay, A. y., and Khan, G. k. (1994). Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 19, 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x>.

Fleckman, P., Holbrook, K.A., Dale, B.A., and Sybert, V.P. (1987). Keratinocytes Cultured From Subjects With Ichthyosis Vulgaris Are Phenotypically Abnormal. *Journal of Investigative Dermatology* 88, 640–645. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12470251>.

Flohr, C., England, K., Radulovic, S., McLean, W. h. i., Campbell, L. e., Barker, J., Perkin, M., and Lack, G. (2010). Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity

and transepidermal water loss at 3 months of age. *British Journal of Dermatology* 163, 1333–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10068.x>.

Fölster-Holst, R., Pape, M., Buss, Y.L., Christophers, E., and Weichenthal, M. (2006). Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients. *Allergy* 61, 629–632. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01076.x>.

Fortugno, P., Furio, L., Teson, M., Berretti, M., El Hachem, M., Zambruno, G., Hovnanian, A., and D'Alessio, M. (2012). The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Human Molecular Genetics* 21, 4187–4200. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds243>.

Foster, T.J., Geoghegan, J.A., Ganesh, V.K., and Höök, M. (2014). Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol* 12, 49–62. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3161>.

Fowler, V.G., Miro, J.M., Hoen, B., Cabell, C.H., Abrutyn, E., Rubinstein, E., Corey, G.R., Spelman, D., Bradley, S.F., Barsic, B., et al. (2005). *Staphylococcus aureus* Endocarditis: A Consequence of Medical Progress. *JAMA* 293, 3012–3021. <https://doi.org/10.1001/jama.293.24.3012>.

Frantz, C., Stewart, K.M., and Weaver, V.M. (2010). The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 123, 4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>.

Fraser, J.D., and Proft, T. (2008). The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunological Reviews* 225, 226–243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x>.

Fuchs, S., Pané-Farré, J., Kohler, C., Hecker, M., and Engelmann, S. (2007). Anaerobic Gene Expression in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 189, 4275–4289. <https://doi.org/10.1128/JB.00081-07>.

Fyhrquist, N., Muirhead, G., Prast-Nielsen, S., Jeanmougin, M., Olah, P., Skoog, T., Jules-Clement, G., Feld, M., Barrientos-Somarribas, M., Sinkko, H., et al. (2019). Microbe-host interplay in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun* 10, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12253-y>.

Gallego, C., Vétillard, M., Calmette, J., Roriz, M., Marin-Esteban, V., Evrard, M., Aknin, M.-L., Pionnier, N., Lefrançois, M., Mercier-Nomé, F., et al. (2021). CXCR4 signaling controls dendritic cell location and activation at steady state and in inflammation. *Blood* 137, 2770–2784. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006675>.

Gamradt, P., Laoubi, L., Nosbaum, A., Mutez, V., Lenief, V., Grande, S., Redoulès, D., Schmitt, A.-M., Nicolas, J.-F., and Vocanson, M. (2019). Inhibitory checkpoint receptors control CD8⁺ resident memory T cells to prevent skin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.048>.

Garcia, M.A., Nelson, W.J., and Chavez, N. (2018). Cell–Cell Junctions Organize Structural and Signaling Networks. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10, a029181. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029181>.

Ghassemian, A., Park, J.J., Tsoulis, M.W., and Kim, H. (2021). Targeting the IL-5 pathway in eosinophilic asthma: a comparison of mepolizumab to benralizumab in the reduction of peripheral eosinophil counts. *Allergy Asthma Clin Immunol* 17, 3. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00507-0>.

Giam, Y.C., Hebert, A.A., Dizon, M.V., Van Bever, H., Tiongco-Recto, M., Kim, K.-H., Soebono, H., Munasir, Z., Diana, I.A., and Luk, D.C.K. (2016). A review on the role of moisturizers for atopic dermatitis. *Asia Pac Allergy* 6, 120–128. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2016.6.2.120>.

Gilaberte, Y., Pérez-Gilaberte, J.B., Poblador-Plou, B., Bliet-Bueno, K., Gimeno-Miguel, A., and Prados-Torres, A. (2020). Prevalence and Comorbidity of Atopic Dermatitis in Children: A Large-Scale Population Study Based on Real-World Data. *J Clin Med* 9, 1632. <https://doi.org/10.3390/jcm9061632>.

- Gillen, A.L., Daycock, W.O., and Serafin, A. (2014). High MRSA Carriage Rate among Nursing Microbiology Students. *Advances in Microbiology* 4, 871–877. <https://doi.org/10.4236/aim.2014.413096>.
- Gilliet, M., Conrad, C., Geiges, M., Cozzio, A., Thürlimann, W., Burg, G., Nestle, F.O., and Dummer, R. (2004). Psoriasis Triggered by Toll-like Receptor 7 Agonist Imiquimod in the Presence of Dermal Plasmacytoid Dendritic Cell Precursors. *Archives of Dermatology* 140, 1490–1495. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.12.1490>.
- Giri, S., and Lal, G. (2021). Differentiation and functional plasticity of gamma-delta ($\gamma\delta$) T cells under homeostatic and disease conditions. *Molecular Immunology* 136, 138–149. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.06.006>.
- Gittler, J.K., Shemer, A., Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Gulewicz, K.J., Wang, C.Q.F., Mitsui, H., Cardinale, I., Strong, C. de G., Krueger, J.G., et al. (2012). Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 130, 1344–1354. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.012>.
- Gough, D.J., Messina, N.L., Clarke, C.J.P., Johnstone, R.W., and Levy, D.E. (2012). Constitutive type I interferon modulates homeostatic balance through tonic signaling. *Immunity* 36, 166–174. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.011>.
- Goujon, C., Viguier, M., Staumont-Sallé, D., Bernier, C., Guillet, G., Lahfa, M., Ferrier Le Bouedec, M.-C., Cambazard, F., Bottiglioli, D., Grande, S., et al. (2018). Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6, 562-569.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.007>.
- Greenberg, J.A., Hrusch, C.L., Jaffery, M.R., David, M.Z., Daum, R.S., Hall, J.B., Kress, J.P., Sperling, A.I., and Verhoef, P.A. (2018). Distinct T-helper cell responses to *Staphylococcus aureus* bacteremia reflect immunologic comorbidities and correlate with mortality. *Critical Care* 22, 107. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2025-x>.
- Gregory, S.G., Barlow, K.F., McLay, K.E., Kaul, R., Swarbreck, D., Dunham, A., Scott, C.E., Howe, K.L., Woodfine, K., Spencer, C.C.A., et al. (2006). The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1. *Nature* 441, 315–321. <https://doi.org/10.1038/nature04727>.
- Grice, E.A., Kong, H.H., Renaud, G., Young, A.C., Bouffard, G.G., Blakesley, R.W., Wolfsberg, T.G., Turner, M.L., and Segre, J.A. (2008). A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 18, 1043–1050. <https://doi.org/10.1101/gr.075549.107>.
- Grimalt, R., Mengeaud, V., and Cambazard, F. (2007). The Steroid-Sparing Effect of an Emollient Therapy in Infants with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Study. *DRM* 214, 61–67. <https://doi.org/10.1159/000096915>.
- Grossman, S.K., Schut, C., Kupfer, J., Valdes-Rodriguez, R., Gieler, U., and Yosipovitch, G. (2018). Experiences with the first eczema school in the United States. *Clinics in Dermatology* 36, 662–667. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.006>.
- Gruber, R., Elias, P.M., Crumrine, D., Lin, T.-K., Brandner, J.M., Hachem, J.-P., Presland, R.B., Fleckman, P., Janecke, A.R., Sandilands, A., et al. (2011). Filaggrin Genotype in Ichthyosis Vulgaris Predicts Abnormalities in Epidermal Structure and Function. *The American Journal of Pathology* 178, 2252–2263. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.053>.
- Gueniche, A., Knautt, B., Schuck, E., Volz, T., Bastien, P., Martin, R., Röcken, M., Breton, L., and Biedermann, T. (2008). Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology* 159, 1357–1363. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x>.
- Guttman-Yassky, E., Zhou, L., and Krueger, J.G. (2019a). The skin as an immune organ: Tolerance versus effector responses and applications to food allergy and hypersensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144, 362–374. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.021>.

Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B., Suárez-Fariñas, M., Ardeleanu, M., Esaki, H., Suprun, M., Estrada, Y., Xu, H., Peng, X., et al. (2019b). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143, 155–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>.

Guzik, T.J., Bzowska, M., Kasprowicz, A., Czerniawska-Mysik, G., Wójcik, K., Szmyd, D., Adamek-Guzik, T., and Pryjma, J. (2005). Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clinical & Experimental Allergy* 35, 448–455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02210.x>.

de Guzman Strong, C., Conlan, S., Deming, C.B., Cheng, J., Sears, K.E., and Segre, J.A. (2010). A milieu of regulatory elements in the epidermal differentiation complex syntenic block: implications for atopic dermatitis and psoriasis. *Human Molecular Genetics* 19, 1453–1460. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq019>.

Haas, J.D., Ravens, S., Düber, S., Sandrock, I., Oberdörfer, L., Kashani, E., Chennupati, V., Föhse, L., Naumann, R., Weiss, S., et al. (2012). Development of Interleukin-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells Is Restricted to a Functional Embryonic Wave. *Immunity* 37, 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.003>.

Halabi-Tawil, M., Ruemmele, F.M., Freitag, S., Rieux-Laucat, F., Neven, B., Brousse, N., Prost, Y.D., Fischer, A., Goulet, O., and Bodemer, C. (2009). Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *British Journal of Dermatology* 160, 645–651. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08835.x>.

Halling-Overgaard, A.-S., Kezic, S., Jakasa, I., Engebretsen, K. a., Maibach, H., and Thyssen, J. p. (2017). Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 177, 84–106. <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>.

Hamill, K.J., Hopkinson, S.B., Hoover, P., Todorović, V., Green, K.J., and Jones, J.C.R. (2012). Fibronectin expression determines skin cell motile behavior. *J Invest Dermatol* 132, 448–457. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.297>.

Hanifin, J.M., and Rajka, G. (1980). Diagnostic features of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 92(suppl.). <https://doi.org/10.2340/00015555924447>.

Hanifin, J.M., Reed, M.L., and Group, E.P. and I.W. (2007). A Population-Based Survey of Eczema Prevalence in the United States. *Dermatitis* 18, 82–91. <https://doi.org/10.2310/6620.2007.06034>.

Hansen, C.H.F., Andersen, L.S.F., Krych, Ł., Metzdorff, S.B., Hasselby, J.P., Skov, S., Nielsen, D.S., Buschard, K., Hansen, L.H., and Hansen, A.K. (2014). Mode of Delivery Shapes Gut Colonization Pattern and Modulates Regulatory Immunity in Mice. *The Journal of Immunology* 193, 1213–1222. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400085>.

Hanzelmann, D., Joo, H.-S., Franz-Wachtel, M., Hertlein, T., Stevanovic, S., Macek, B., Wolz, C., Götz, F., Otto, M., Kretschmer, D., et al. (2016). Toll-like receptor 2 activation depends on lipopeptide shedding by bacterial surfactants. *Nat Commun* 7, 12304. <https://doi.org/10.1038/ncomms12304>.

Harb, H., Irvine, J., Amarasekera, M., Hii, C.S., Kesper, D.A., Ma, Y., D'Vaz, N., Renz, H., Potaczek, D.P., Prescott, S.L., et al. (2017). The role of PKC ζ in cord blood T-cell maturation towards Th1 cytokine profile and its epigenetic regulation by fish oil. *Biosci Rep* 37, BSR20160485. <https://doi.org/10.1042/BSR20160485>.

Harkins, C.P., Pettigrew, K.A., Oravcová, K., Gardner, J., Hearn, R.M.R., Rice, D., Mather, A.E., Parkhill, J., Brown, S.J., Proby, C.M., et al. (2018a). The Microevolution and Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Colonization during Atopic Eczema Disease Flare. *J Invest Dermatol* 138, 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.09.023>.

Harkins, C.P., McAleer, M.A., Bennett, D., McHugh, M., Fleury, O.M., Pettigrew, K.A., Oravcová, K., Parkhill, J., Proby, C.M., Dawe, R.S., et al. (2018b). The widespread use of topical antimicrobials

enriches for resistance in *Staphylococcus aureus* isolated from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 179, 951–958. <https://doi.org/10.1111/bjd.16722>.

Harrison, O.J., Linehan, J.L., Shih, H.-Y., Bouladoux, N., Han, S.-J., Smelkinson, M., Sen, S.K., Byrd, A.L., Enamorado, M., Yao, C., et al. (2019). Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science* 363, eaat6280. <https://doi.org/10.1126/science.aat6280>.

Harrop, J., Chinn, S., Verlato, G., Olivieri, M., Norbäck, D., Wjst, M., Janson, C., Zock, J.-P., Leynaert, B., Gislason, D., et al. (2007). Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clinical & Experimental Allergy* 37, 526–535. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02679.x>.

Hashimoto, S., Nakamura, K., Oyama, N., Kaneko, F., Tsunemi, Y., Saeki, H., and Tamaki, K. (2006). Macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 produced by monocyte derived dendritic cells reflects the disease activity in patients with atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 44, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2006.08.004>.

He, A., Feldman, S.R., and Fleischer, A.B. (2018). An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 79, 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.077>.

He, H., Suryawanshi, H., Morozov, P., Gay-Mimbrera, J., Del Duca, E., Kim, H.J., Kameyama, N., Estrada, Y., Der, E., Krueger, J.G., et al. (2020). Single-cell transcriptome analysis of human skin identifies novel fibroblast subpopulation and enrichment of immune subsets in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145, 1615–1628. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.042>.

He, R., Oyoshi, M.K., Wang, J.Y.T., Hodge, M.R., Jin, H., and Geha, R.S. (2010). The prostaglandin D2 receptor CRTH2 is important for allergic skin inflammation following epicutaneous antigen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 126, 784–790. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.006>.

Henderson, J., Northstone, K., Lee, S.P., Liao, H., Zhao, Y., Pembrey, M., Mukhopadhyay, S., Smith, G.D., Palmer, C.N.A., McLean, W.H.I., et al. (2008). The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 121, 872-877.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.01.026>.

Hennino, A., Vocanson, M., Toussaint, Y., Rodet, K., Benetière, J., Schmitt, A.-M., Aries, M.-F., Bérard, F., Rozières, A., and Nicolas, J.-F. (2007). Skin-Infiltrating CD8+ T Cells Initiate Atopic Dermatitis Lesions. *The Journal of Immunology* 178, 5571–5577. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.9.5571>.

Heratizadeh, A., Mittermann, I., Balaji, H., Wichmann, K., Niebuhr, M., Valenta, R., and Werfel, T. (2011). The role of T-cell reactivity towards the autoantigen α -NAC in atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 164, 316–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10090.x>.

Herberth, G., Heinrich, J., Röder, S., Figl, A., Weiss, M., Diez, U., Borte, M., Herbarth, O., Lehmann, I., and Group, for the L. study (2010). Reduced IFN- γ - and enhanced IL-4-producing CD4+ cord blood T cells are associated with a higher risk for atopic dermatitis during the first 2 yr of life. *Pediatric Allergy and Immunology* 21, 5–13. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00890.x>.

Hieda, D.S., Anastacio da Costa Carvalho, L., Vaz de Mello, B., Oliveira, E.A. de, Romano de Assis, S., Wu, J., Du-Thumm, L., Viana da Silva, C.L., Roubicek, D.A., Maria-Engler, S.S., et al. (2020). Air Particulate Matter Induces Skin Barrier Dysfunction and Water Transport Alteration on a Reconstructed Human Epidermis Model. *Journal of Investigative Dermatology* 140, 2343-2352.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.971>.

Higaki, S., Morohashi, M., Yamagishi, T., and Hasegawa, Y. (1999). Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. *International Journal of Dermatology* 38, 265–269. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00686.x>.

Hijnen, D., Knol, E.F., Gent, Y.Y., Giovannone, B., Beijm, S., Kupper, T.S., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., and Clark, R.A. (2013). CD8+ T cells in the lesional skin of atopic dermatitis and psoriasis patients are

an important source of IFN- γ , IL-13, IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 133, 10.1038/jid.2012.456. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.456>.

Hirasawa, Y., Takai, T., Nakamura, T., Mitsuishi, K., Gunawan, H., Suto, H., Ogawa, T., Wang, X.-L., Ikeda, S., Okumura, K., et al. (2010). *Staphylococcus aureus* Extracellular Protease Causes Epidermal Barrier Dysfunction. *Journal of Investigative Dermatology* 130, 614–617. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.257>.

Hirota, T., Takahashi, A., Kubo, M., Tsunoda, T., Tomita, K., Sakashita, M., Yamada, T., Fujieda, S., Tanaka, S., Doi, S., et al. (2012). Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 44, 1222–1226. <https://doi.org/10.1038/ng.2438>.

Homey, B., Alenius, H., Müller, A., Soto, H., Bowman, E.P., Yuan, W., McEvoy, L., Lauerma, A.I., Assmann, T., Bünenmann, E., et al. (2002). CCL27–CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 8, 157–165. <https://doi.org/10.1038/nm0202-157>.

Hon, K.L., Kung, J.S.C., Ng, W.G.G., and Leung, T.F. (2018). Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context* 7, 212530. <https://doi.org/10.7573/dic.212530>.

Honda, T., and Kabashima, K. (2020). Reconciling innate and acquired immunity in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 145, 1136–1137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.008>.

Hong, S.-W., Kim, M.-R., Lee, E.-Y., Kim, J.H., Kim, Y.-S., Jeon, S.G., Yang, J.-M., Lee, B.-J., Pyun, B.-Y., Gho, Y.S., et al. (2011). Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 66, 351–359. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02483.x>.

Hongo, I., Baba, T., Oishi, K., Morimoto, Y., Ito, T., and Hiramatsu, K. (2009). Phenol-Soluble Modulin α 3 Enhances the Human Neutrophil Lysis Mediated by Pantone-Valentine Leukocidin. *The Journal of Infectious Diseases* 200, 715–723. <https://doi.org/10.1086/605332>.

Howell, M.D., Kim, B.E., Gao, P., Grant, A.V., Boguniewicz, M., DeBenedetto, A., Schneider, L., Beck, L.A., Barnes, K.C., and Leung, D.Y.M. (2009). Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124, R7–R12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.012>.

Hoyer, A., Rehbinder, E. m., Färdig, M., Asad, S., Lødrup Carlsen, K. c., Endre, K. m. a., Granum, B., Haugen, G., Hedlin, G., Monceyron Jonassen, C., et al. (2022). Filaggrin mutations in relation to skin barrier and atopic dermatitis in early infancy*. *British Journal of Dermatology* 186, 544–552. <https://doi.org/10.1111/bjd.20831>.

Hudson, T.J. (2006). Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 38, 399–400. <https://doi.org/10.1038/ng0406-399>.

Huss-Marp, J., Eberlein-König, B., Breuer, K., Mair, S., Ansel, A., Darsow, U., Krämer, U., Mayer, E., Ring, J., and Behrendt, H. (2006). Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clinical & Experimental Allergy* 36, 338–345. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x>.

Igawa, S., Kishibe, M., Minami-Hori, M., Honma, M., Tsujimura, H., Ishikawa, J., Fujimura, T., Murakami, M., and Ishida-Yamamoto, A. (2017). Incomplete KLK7 Secretion and Upregulated LEKTI Expression Underlie Hyperkeratotic Stratum Corneum in Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 137, 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.015>.

Illi, S., von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Grüber, C., Niggemann, B., Wahn, U., and the Multicenter Allergy Study Group (2004). The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the

association with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113, 925–931. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>.

Indra, A.K. (2013). Epidermal TSLP: A trigger factor for pathogenesis of Atopic Dermatitis (AD). *Expert Rev Proteomics* 10, 309–311. <https://doi.org/10.1586/14789450.2013.814881>.

Irvine, A.D., McLean, W.H.I., and Leung, D.Y.M. (2011). Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 365, 1315–1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>.

Ishida-Yamamoto, A., Furio, L., Igawa, S., Honma, M., Tron, E., Malan, V., Murakami, M., and Hovnanian, A. (2014). Inflammatory peeling skin syndrome caused by homozygous genomic deletion in the PSORS1 region encompassing the CDSN gene. *Experimental Dermatology* 23, 60–63. <https://doi.org/10.1111/exd.12292>.

Ito, T., Wang, Y.-H., Duramad, O., Hori, T., Delespesse, G.J., Watanabe, N., Qin, F.X.-F., Yao, Z., Cao, W., and Liu, Y.-J. (2005). TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med* 202, 1213–1223. <https://doi.org/10.1084/jem.20051135>.

Iwamoto, K., Moriwaki, M., Niitsu, Y., Saino, M., Takahagi, S., Hisatsune, J., Sugai, M., and Hide, M. (2017). *Staphylococcus aureus* from atopic dermatitis skin alters cytokine production triggered by monocyte-derived Langerhans cell. *Journal of Dermatological Science* 88, 271–279. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.08.001>.

Iwamoto, K., Nümm, T.J., Koch, S., Herrmann, N., Leib, N., and Bieber, T. (2018). Langerhans and inflammatory dendritic epidermal cells in atopic dermatitis are tolerized toward TLR2 activation. *Allergy* 73, 2205–2213. <https://doi.org/10.1111/all.13460>.

Jacquet, A. (2021). Characterization of Innate Immune Responses to House Dust Mite Allergens: Pitfalls and Limitations. *Frontiers in Allergy* 2. .

Jang, Y.H., Choi, J.K., Jin, M., Choi, Y.-A., Ryoo, Z.Y., Lee, H.-S., Park, P.-H., Kim, S.-U., Kwon, T.K., Jang, M.H., et al. (2017). House Dust Mite Increases pro-Th2 Cytokines IL-25 and IL-33 via the Activation of TLR1/6 Signaling. *Journal of Investigative Dermatology* 137, 2354–2361. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.03.042>.

Jansen, K.U., Girgenti, D.Q., Scully, I.L., and Anderson, A.S. (2013). Vaccine review: “*Staphylococcus aureus* vaccines: Problems and prospects.” *Vaccine* 31, 2723–2730. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.002>.

Janssens, M., Smeden, J. van, Gooris, G.S., Bras, W., Portale, G., Caspers, P.J., Vreeken, R.J., Hankemeier, T., Kezic, S., Wolterbeek, R., et al. (2012). Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients [S]. *Journal of Lipid Research* 53, 2755–2766. <https://doi.org/10.1194/jlr.P030338>.

Joetham, A., Matsubara, S., Okamoto, M., Takeda, K., Miyahara, N., Dakhama, A., and Gelfand, E.W. (2008). Plasticity of regulatory T cells: subversion of suppressive function and conversion to enhancement of lung allergic responses. *J Immunol* 180, 7117–7124. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.11.7117>.

Jönsson, K., Signäs, C., Müller, H.-P., and Lindberg, M. (1991). Two different genes encode fibronectin binding proteins in *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Biochemistry* 202, 1041–1048. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1991.tb16468.x>.

Josse, J., Laurent, F., and Diot, A. (2017). Staphylococcal Adhesion and Host Cell Invasion: Fibronectin-Binding and Other Mechanisms. *Frontiers in Microbiology* 8. .

Juhl, P., Bondesen, S., Hawkins, C.L., Karsdal, M.A., Bay-Jensen, A.-C., Davies, M.J., and Siebuhr, A.S. (2020). Dermal fibroblasts have different extracellular matrix profiles induced by TGF- β , PDGF and IL-6 in a model for skin fibrosis. *Sci Rep* 10, 17300. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74179-6>.

- Kaesler, S., Volz, T., Skabytska, Y., Köberle, M., Hein, U., Chen, K.-M., Guenova, E., Wölbing, F., Röcken, M., and Biedermann, T. (2014). Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4–mediated suppression of IL-10. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *134*, 92–99.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.017>.
- Kantor, R., Kim, A., Thyssen, J.P., and Silverberg, J.I. (2016). Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* *75*, 1119–1125.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.017>.
- Kanwal, S., Singh, S.K., Soman, S.P., Choudhury, S., Kumari, P., Ram, P.K., and Garg, S.K. (2021). Expression of barrier proteins in the skin lesions and inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of atopic dogs. *Sci Rep* *11*, 11418. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90992-z>.
- Kasraie, S., Niebuhr, M., and Werfel, T. (2010). Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy* *65*, 712–721. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02255.x>.
- Kathuria, P., and Silverberg, J.I. (2016). Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatric Allergy and Immunology* *27*, 478–485. <https://doi.org/10.1111/pai.12543>.
- Kato, A., Fukai, K., Oiso, N., Hosomi, N., Murakami, T., and Ishii, M. (2003). Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *British Journal of Dermatology* *148*, 665–669. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x>.
- Kechichian, E., and Ezzedine, K. (2018). Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol* *19*, 223–235. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>.
- Kelly, K.A., Balogh, E.A., Kaplan, S.G., and Feldman, S.R. (2021). Skin Disease in Children: Effects on Quality of Life, Stigmatization, Bullying, and Suicide Risk in Pediatric Acne, Atopic Dermatitis, and Psoriasis Patients. *Children (Basel)* *8*, 1057. <https://doi.org/10.3390/children8111057>.
- Kennedy, A.D., Wardenburg, J.B., Gardner, D.J., Long, D., Whitney, A.R., Braughton, K.R., Schneewind, O., and DeLeo, F.R. (2010). Targeting of alpha-hemolysin by active or passive immunization decreases severity of USA300 skin infections in a mouse model. *J Infect Dis* *202*, 1050–1058. <https://doi.org/10.1086/656043>.
- Kennedy, E.A., Connolly, J., Hourihane, J.O., Fallon, P.G., McLean, W.H.I., Murray, D., Jo, J.-H., Segre, J.A., Kong, H.H., and Irvine, A.D. (2017). Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* *139*, 166–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.029>.
- Kezic, S., O'Regan, G.M., Yau, N., Sandilands, A., Chen, H., Campbell, L.E., Kroboth, K., Watson, R., Rowland, M., Irwin McLean, W.H., et al. (2011). Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* *66*, 934–940. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x>.
- Kim, B.E., and Leung, D.Y.M. (2018). Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* *10*, 207–215. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.207>.
- Kim, J., and Ahn, K. (2022). Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* *22*, 153–159. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000820>.
- Kim, B.E., Kim, J., Goleva, E., Berdyshev, E., Lee, J., Vang, K.A., Lee, U.H., Han, S., Leung, S., Hall, C.F., et al. (2021). Particulate matter causes skin barrier dysfunction. *JCI Insight* *6*, e145185. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145185>.
- Kim, B.S., Siracusa, M.C., Saenz, S.A., Noti, M., Monticelli, L.A., Sonnenberg, G.F., Hepworth, M.R., Van Voorhees, A.S., Comeau, M.R., and Artis, D. (2013). TSLP Elicits IL-33–Independent Innate

Lymphoid Cell Responses to Promote Skin Inflammation. *Science Translational Medicine* 5, 170ra16-170ra16. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005374>.

Kim, B.S., Choi, J.K., Jung, H.J., Park, K.H., Jang, Y.H., Lee, W.J., Lee, S.-J., Kim, S.-H., Kang, H.Y., Kim, J.M., et al. (2014a). Effects of topical application of a recombinant staphylococcal enterotoxin A on DNCB and dust mite extract-induced atopic dermatitis-like lesions in a murine model. *Eur J Dermatol* 24, 186–193. <https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2302>.

Kim, J., Kim, H., Lim, D., Lee, Y.-K., and Kim, J.H. (2016a). Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis. *Int J Environ Res Public Health* 13, 1220. <https://doi.org/10.3390/ijerph13121220>.

Kim, J.P., Chao, L.X., Simpson, E.L., and Silverberg, J.I. (2016b). Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 75, 681-687.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.05.028>.

Kim, M.-S., Song, H.J., Lee, S.H., and Lee, C.K. (2014b). Comparative study of various growth factors and cytokines on type I collagen and hyaluronan production in human dermal fibroblasts. *Journal of Cosmetic Dermatology* 13, 44–51. <https://doi.org/10.1111/jocd.12073>.

Kim, S.Y., Sim, S., and Choi, H.G. (2017). Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS One* 12, e0187453. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187453>.

Klaenhammer, T.R. (1988). Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie* 70, 337–349. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90206-4](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90206-4).

Klose, C.S.N., and Artis, D. (2016). Innate lymphoid cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis. *Nat Immunol* 17, 765–774. <https://doi.org/10.1038/ni.3489>.

Kobayashi, S.D., Malachowa, N., Whitney, A.R., Braughton, K.R., Gardner, D.J., Long, D., Wardenburg, J.B., Schneewind, O., Otto, M., and DeLeo, F.R. (2011). Comparative Analysis of USA300 Virulence Determinants in a Rabbit Model of Skin and Soft Tissue Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 204, 937–941. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir441>.

Kobayashi, T., Glatz, M., Horiuchi, K., Kawasaki, H., Akiyama, H., Kaplan, D.H., Kong, H.H., Amagai, M., and Nagao, K. (2015). Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* 42, 756–766. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>.

Kobayashi, T., Voisin, B., Kim, D.Y., Kennedy, E.A., Jo, J.-H., Shih, H.-Y., Truong, A., Doebel, T., Sakamoto, K., Cui, C.-Y., et al. (2019). Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell* 176, 982-997.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.031>.

Koh, B.H., Hwang, S.S., Kim, J.Y., Lee, W., Kang, M.-J., Lee, C.G., Park, J.-W., Flavell, R.A., and Lee, G.R. (2010). Th2 LCR is essential for regulation of Th2 cytokine genes and for pathogenesis of allergic asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 10614–10619. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005383107>.

Koike, S., and Yamasaki, K. (2020). Melanogenesis Connection with Innate Immunity and Toll-Like Receptors. *Int J Mol Sci* 21, 9769. <https://doi.org/10.3390/ijms21249769>.

Kolata, J.B., Kühbandner, I., Link, C., Normann, N., Vu, C.H., Steil, L., Weidenmaier, C., and Bröker, B.M. (2015). The Fall of a Dogma? Unexpected High T-Cell Memory Response to *Staphylococcus aureus* in Humans. *The Journal of Infectious Diseases* 212, 830–838. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv128>.

Kollmann, T.R., Kampmann, B., Mazmanian, S.K., Marchant, A., and Levy, O. (2017). Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity* 46, 350–363. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.03.009>.

Kong, H.H., Oh, J., Deming, C., Conlan, S., Grice, E.A., Beatson, M.A., Nomicos, E., Polley, E.C., Komarow, H.D., Murray, P.R., et al. (2012). Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 22, 850–859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>.

de Koning, H.D., Simon, A., Zeeuwen, P.L.J.M., and Schalkwijk, J. (2012). Pattern recognition receptors in infectious skin diseases. *Microbes and Infection* 14, 881–893. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.03.004>.

Konishi, H., Tsutsui, H., Murakami, T., Yumikura-Futatsugi, S., Yamanaka, K., Tanaka, M., Iwakura, Y., Suzuki, N., Takeda, K., Akira, S., et al. (2002). IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99, 11340–11345. <https://doi.org/10.1073/pnas.152337799>.

Kozman, A., Yao, Y., Bina, P., Saha, C., Yao, W., Kaplan, M. h., and Travers, J. b. (2010). Encoding a superantigen by *Staphylococcus aureus* does not affect clinical characteristics of infected atopic dermatitis lesions. *British Journal of Dermatology* 163, 1308–1311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09966.x>.

Kretschmer, A., Möller, G., Lee, H., Laumen, H., von Toerne, C., Schramm, K., Prokisch, H., Eyerich, S., Wahl, S., Baurecht, H., et al. (2014). A common atopy-associated variant in the Th2 cytokine locus control region impacts transcriptional regulation and alters SMAD3 and SP1 binding. *Allergy* 69, 632–642. <https://doi.org/10.1111/all.12394>.

Krishack, P.A., Wang, K., Rzhetsky, A., Solway, J., Sperling, A.I., and Verhoef, P.A. (2017). Preexisting Type 2 Immune Activation Protects against the Development of Sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 57, 628–630. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0277LE>.

Krishack, P.A., Louviere, T.J., Decker, T.S., Kuzel, T.G., Greenberg, J.A., Camacho, D.F., Hrusch, C.L., Sperling, A.I., and Verhoef, P.A. (2019). Protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia-induced mortality depends on ILC2s and eosinophils. *JCI Insight* 4. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124168>.

Kubica, M., Guzik, K., Koziel, J., Zarebski, M., Richter, W., Gajkowska, B., Golda, A., Maciag-Gudowska, A., Brix, K., Shaw, L., et al. (2008). A Potential New Pathway for *Staphylococcus aureus* Dissemination: The Silent Survival of *S. aureus* Phagocytosed by Human Monocyte-Derived Macrophages. *PLOS ONE* 3, e1409. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001409>.

Kuhn, M.L., Prachi, P., Minasov, G., Shuvalova, L., Ruan, J., Dubrovskaya, I., Winsor, J., Giraldo, M., Biagini, M., Liberatori, S., et al. (2014). Structure and protective efficacy of the *Staphylococcus aureus* autocleaving protease EpiP. *FASEB J* 28, 1780–1793. <https://doi.org/10.1096/fj.13-241737>.

Kusel, M.M.H., Holt, P.G., de Klerk, N., and Sly, P.D. (2005). Support for 2 variants of eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 116, 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.038>.

Kusunoki, T., Okafuji, I., Yoshioka, T., Saito, M., Nishikomori, R., Heike, T., Sugai, M., Shimizu, A., and Nakahata, T. (2005). SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115, 636–638. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1114>.

Laarman, A.J., Ruyken, M., Malone, C.L., Strijp, J.A.G. van, Horswill, A.R., and Rooijackers, S.H.M. (2011). *Staphylococcus aureus* Metalloprotease Aureolysin Cleaves Complement C3 To Mediate Immune Evasion. *The Journal of Immunology* 186, 6445–6453. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002948>.

Laarman, A.J., Mijnheer, G., Mootz, J.M., van Rooijen, W.J.M., Ruyken, M., Malone, C.L., Heezius, E.C., Ward, R., Milligan, G., van Strijp, J.A.G., et al. (2012). *Staphylococcus aureus* Staphopain A inhibits CXCR2-dependent neutrophil activation and chemotaxis. *EMBO J* 31, 3607–3619. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.212>.

Laborie, F., and Laborie, R. (1961). [Infantile eczema and the antigenic and immunological role of pathogenic *Staphylococcus aureus*. Tests. Therapy]. *Pediatric* 16, 855–857. .

Lacey, K.A., Geoghegan, J.A., and McLoughlin, R.M. (2016). The Role of *Staphylococcus aureus* Virulence Factors in Skin Infection and Their Potential as Vaccine Antigens. *Pathogens* 5. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010022>.

Lai, Y., Di Nardo, A., Nakatsuji, T., Leichtle, A., Yang, Y., Cogen, A.L., Wu, Z.-R., Hooper, L.V., von Aulock, S., Radek, K.A., et al. (2009). Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nat Med* 15, 1377–1382. <https://doi.org/10.1038/nm.2062>.

Lai, Y., Cogen, A.L., Radek, K.A., Park, H.J., MacLeod, D.T., Leichtle, A., Ryan, A.F., Di Nardo, A., and Gallo, R.L. (2010). Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. *J Invest Dermatol* 130, 2211–2221. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.123>.

Lan, C.-C.E., Tu, H.-P., Wu, C.-S., Ko, Y.-C., Yu, H.-S., Lu, Y.-W., Li, W.-C., Chen, Y.-C., and Chen, G.-S. (2011). Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Experimental Dermatology* 20, 975–979. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x>.

Langan, S.M., Irvine, A.D., and Weidinger, S. (2020). Atopic dermatitis. *The Lancet* 396, 345–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).

Langer, K., Breuer, K., Kapp, A., and Werfel, T. (2007). *Staphylococcus aureus*-derived enterotoxins enhance house dust mite-induced patch test reactions in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology* 16, 124–129. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2006.00523.x>.

Laupland, K.B., Lyytikäinen, O., Sgaard, M., Kennedy, K.J., Knudsen, J.D., Ostergaard, C., Galbraith, J.C., Valiquette, L., Jacobsson, G., Collignon, P., et al. (2013). The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clinical Microbiology and Infection* 19, 465–471. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x>.

Le, K.Y., and Otto, M. (2015). Quorum-sensing regulation in staphylococci—an overview. *Front Microbiol* 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01174>.

Lee, A., Lee, S.Y., and Lee, K.-S. (2019a). The Use of Heated Tobacco Products is Associated with Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. *Sci Rep* 9, 17699. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>.

Lee, B., Olaniyi, R., Kwiecinski, J.M., and Wardenburg, J.B. (2020). *Staphylococcus aureus* toxin suppresses antigen-specific T cell responses. *J Clin Invest* 130, 1122–1127. <https://doi.org/10.1172/JCI130728>.

Lee, H.-W., Kim, S.M., Kim, J.M., Oh, B.M., Kim, J.Y., Jung, H.J., Lim, H.J., Kim, B.S., Lee, W.J., Lee, S.-J., et al. (2013). Potential Immunoinflammatory Role of Staphylococcal Enterotoxin A in Atopic Dermatitis: Immunohistopathological Analysis and in vitro Assay. *Annals of Dermatology* 25, 173–180. <https://doi.org/10.5021/ad.2013.25.2.173>.

Lee, Y.B., Byun, E.J., and Kim, H.S. (2019b). Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med* 8, 987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.

Lefèvre-Utile, A., Braun, C., Haftek, M., and Aubin, F. (2021). Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *International Journal of Molecular Sciences* 22, 11676. <https://doi.org/10.3390/ijms222111676>.

Lerner, C.A., Sundar, I.K., Yao, H., Gerloff, J., Ossip, D.J., McIntosh, S., Robinson, R., and Rahman, I. (2015). Vapors Produced by Electronic Cigarettes and E-Juices with Flavorings Induce Toxicity, Oxidative Stress, and Inflammatory Response in Lung Epithelial Cells and in Mouse Lung. *PLOS ONE* 10, e0116732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116732>.

- Leung, D.Y., Harbeck, R., Bina, P., Reiser, R.F., Yang, E., Norris, D.A., Hanifin, J.M., and Sampson, H.A. (1993). Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J. Clin. Invest.* *92*, 1374–1380. <https://doi.org/10.1172/JCI116711>.
- Leung, D.Y.M., Calatroni, A., Zaramela, L.S., LeBeau, P.K., Dyjack, N., Brar, K., David, G., Johnson, K., Leung, S., Ramirez-Gama, M., et al. (2019). The nonlesional skin surface distinguishes atopic dermatitis with food allergy as a unique endotype. *Science Translational Medicine* *11*. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav2685>.
- Leung, M.H.Y., Tong, X., Wilkins, D., Cheung, H.H.L., and Lee, P.K.H. (2018). Individual and household attributes influence the dynamics of the personal skin microbiota and its association network. *Microbiome* *6*, 26. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0412-9>.
- Ley, K., Laudanna, C., Cybulsky, M.I., and Nourshargh, S. (2007). Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* *7*, 678–689. <https://doi.org/10.1038/nri2156>.
- Leyden, J.J., Marples, R.R., and Kligman, A.M. (1974). *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* *90*, 525–525. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1974.tb06447.x>.
- Li, C., Maillet, I., Mackowiak, C., Viala, C., Di Padova, F., Li, M., Togbe, D., Quesniaux, V., Lai, Y., and Ryffel, B. (2017). Experimental atopic dermatitis depends on IL-33R signaling via MyD88 in dendritic cells. *Cell Death Dis* *8*, e2735–e2735. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.90>.
- Li, Q., Liu, W., Gao, S., Mao, Y., and Xin, Y. (2021). Application of imiquimod-induced murine psoriasis model in evaluating interleukin-17A antagonist. *BMC Immunology* *22*, 11. <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00401-3>.
- Li, S., Zhu, F.-X., Zhao, X.-J., and An, Y.-Z. (2016). The immunoprotective activity of interleukin-33 in mouse model of cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Immunology Letters* *169*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.11.009>.
- Liang, Y., Chang, C., and Lu, Q. (2016). The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms. *Clinic Rev Allerg Immunol* *51*, 315–328. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8508-5>.
- Lima-Junior, D.S., Krishnamurthy, S.R., Bouladoux, N., Collins, N., Han, S.-J., Chen, E.Y., Constantinides, M.G., Link, V.M., Lim, A.I., Enamorado, M., et al. (2021). Endogenous retroviruses promote homeostatic and inflammatory responses to the microbiota. *Cell* *184*, 3794–3811.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.020>.
- Linehan, J.L., Harrison, O.J., Han, S.-J., Byrd, A.L., Vujkovic-Cvijin, I., Villarino, A.V., Sen, S.K., Shaik, J., Smelkinson, M., Tamoutounour, S., et al. (2018). Non-classical Immunity Controls Microbiota Impact on Skin Immunity and Tissue Repair. *Cell* *172*, 784–796.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.033>.
- Lipinska, U., Hermans, K., Meulemans, L., Dumitrescu, O., Badiou, C., Duchateau, L., Haesebrouck, F., Etienne, J., and Lina, G. (2011). Panton-Valentine Leukocidin Does Play a Role in the Early Stage of *Staphylococcus aureus* Skin Infections: A Rabbit Model. *PLOS ONE* *6*, e22864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022864>.
- Liu, Y.-J. (2007). Thymic stromal lymphopoietin and OX40 ligand pathway in the initiation of dendritic cell-mediated allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* *120*, 238–244; quiz 245–246. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.004>.
- Liu, F.-T., Goodarzi, H., and Chen, H.-Y. (2011). IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* *41*, 298–310. <https://doi.org/10.1007/s12016-011-8252-4>.

- Liu, G.Y., Essex, A., Buchanan, J.T., Datta, V., Hoffman, H.M., Bastian, J.F., Fierer, J., and Nizet, V. (2005). *Staphylococcus aureus* golden pigment impairs neutrophil killing and promotes virulence through its antioxidant activity. *J Exp Med* 202, 209–215. <https://doi.org/10.1084/jem.20050846>.
- Liu, H., Archer, N.K., Dillen, C.A., Wang, Y., Ashbaugh, A.G., Ortines, R.V., Kao, T., Lee, S.K., Cai, S.S., Miller, R.J., et al. (2017). *Staphylococcus aureus* epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-mediated T cell responses. *Cell Host Microbe* 22, 653-666.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.006>.
- Liu, Q., Mazhar, M., and Miller, L.S. (2018). Immune and Inflammatory Responses to *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Curr Dermatol Rep* 7, 338–349. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0235-8>.
- Liu, X.-J., Mu, Z.-L., Zhao, Y., and Zhang, J.-Z. (2016). Topical Tetracycline Improves MC903-induced Atopic Dermatitis in Mice through Inhibition of Inflammatory Cytokines and Thymic Stromal Lymphopoietin Expression. *Chin Med J (Engl)* 129, 1483–1490. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.183427>.
- Livermore, D.M., Mushtaq, S., Warner, M., James, D., Kearns, A., and Woodford, N. (2015). Pathogens of skin and skin-structure infections in the UK and their susceptibility to antibiotics, including ceftaroline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70, 2844–2853. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv179>.
- Löffler, B., Hussain, M., Grundmeier, M., Brück, M., Holzinger, D., Varga, G., Roth, J., Kahl, B.C., Proctor, R.A., and Peters, G. (2010). *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine Leukocidin Is a Very Potent Cytotoxic Factor for Human Neutrophils. *PLOS Pathogens* 6, e1000715. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000715>.
- Lønnberg, A. s., Skov, L., Skytthe, A., Kyvik, K. o., Pedersen, O. b., and Thomsen, S. f. (2013). Heritability of psoriasis in a large twin sample. *British Journal of Dermatology* 169, 412–416. <https://doi.org/10.1111/bjd.12375>.
- Lyons, J.J., and Milner, J.D. (2018). Primary atopic disorders. *Journal of Experimental Medicine* 215, 1009–1022. <https://doi.org/10.1084/jem.20172306>.
- Mailhol, C., Giordano-Labadie, F., Lauwers-Cances, V., Ammoury, A., Paul, C., and Rance, F. (2014). Point prevalence and risk factors for food allergy in a cohort of 386 children with atopic dermatitis attending a multidisciplinary dermatology/paediatric allergy clinic. *Eur J Dermatol* 24, 63–69. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2255>.
- Manabe, M., Sanchez, M., Sun, T.-T., and Dale, B.A. (1991). Interaction of filaggrin with keratin filaments during advanced stages of normal human epidermal differentiation and in Ichthyosis vulgaris. *Differentiation* 48, 43–50. <https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.1991.tb00241.x>.
- Marchitto, M.C., Dillen, C.A., Liu, H., Miller, R.J., Archer, N.K., Ortines, R.V., Alphonse, M.P., Marusina, A.I., Merleev, A.A., Wang, Y., et al. (2019). Clonal V γ 6+V δ 4+ T cells promote IL-17–mediated immunity against *Staphylococcus aureus* skin infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116, 10917–10926. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818256116>.
- Margolis, D.J., Mitra, N., Gochnauer, H., Wubbenhorst, B., D’Andrea, K., Kraya, A., Hoffstad, O., Gupta, J., Kim, B., Yan, A., et al. (2018). Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 1501–1506. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.029>.
- Martin, B., and Schwab, E. (2012). Current Usage of Symbiosis and Associated Terminology. *International Journal of Biology* 5, p32. <https://doi.org/10.5539/ijb.v5n1p32>.
- Masalha, M., Borovok, I., Schreiber, R., Aharonowitz, Y., and Cohen, G. (2001). Analysis of Transcription of the *Staphylococcus aureus* Aerobic Class Ib and Anaerobic Class III Ribonucleotide Reductase Genes in Response to Oxygen. *J Bacteriol* 183, 7260–7272. <https://doi.org/10.1128/JB.183.24.7260-7272.2001>.

- Mashiko, S., Mehta, H., Bissonnette, R., and Sarfati, M. (2017). Increased frequencies of basophils, type 2 innate lymphoid cells and Th2 cells in skin of patients with atopic dermatitis but not psoriasis. *Journal of Dermatological Science* *88*, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.07.003>.
- Massaad, M.J., Ramesh, N., and Geha, R.S. (2013). Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Annals of the New York Academy of Sciences* *1285*, 26–43. <https://doi.org/10.1111/nyas.12049>.
- Matsui, T., and Amagai, M. (2015). Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol* *27*, 269–280. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxv013>.
- McCarthy, C., Gallagher, A., Smith, H., Connolly, J., Cobbe, E., Sheehan, D., Murray, D., Irvine, A.D., and Hourihane, J.O. (2011). A Longitudinal Cohort Study of Transepidermal Water Loss in the First Six Months of Life as a Predictor of Subsequent Atopic Dermatitis. *Pediatr Res* *70*, 293–293. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.518>.
- McGuinness, W.A., Kobayashi, S.D., and DeLeo, F.R. (2016). Evasion of Neutrophil Killing by *Staphylococcus aureus*. *Pathogens* *5*, 32. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010032>.
- Meisel, J.S., Sfyroera, G., Bartow-McKenney, C., Gimblet, C., Bugayev, J., Horwinski, J., Kim, B., Brestoff, J.R., Tyldsley, A.S., Zheng, Q., et al. (2018). Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. *Microbiome* *6*, 20. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0404-9>.
- Melehani, J.H., James, D.B.A., DuMont, A.L., Torres, V.J., and Duncan, J.A. (2015). *Staphylococcus aureus* Leukocidin A/B (LukAB) Kills Human Monocytes via Host NLRP3 and ASC when Extracellular, but Not Intracellular. *PLOS Pathogens* *11*, e1004970. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004970>.
- Menon, G.K., Cleary, G.W., and Lane, M.E. (2012). The structure and function of the stratum corneum. *International Journal of Pharmaceutics* *435*, 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.005>.
- Menzies, B.E., and Kenoyer, A. (2006). Signal Transduction and Nuclear Responses in *Staphylococcus aureus*- Induced Expression of Human β -Defensin 3 in Skin Keratinocytes. *Infection and Immunity* *74*, 6847–6854. <https://doi.org/10.1128/IAI.00389-06>.
- Merriman, J.A., Mueller, E.A., Cahill, M.P., Beck, L.A., Paller, A.S., Hanifin, J.M., Ong, P.Y., Schneider, L., Babineau, D.C., David, G., et al. (2016). Temporal and Racial Differences Associated with Atopic Dermatitis *Staphylococcus aureus* and Encoded Virulence Factors. *MSphere* *1*, e00295-16. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00295-16>.
- Meylan, P., Lang, C., Mermoud, S., Johannsen, A., Norrenberg, S., Hohl, D., Vial, Y., Prod'hom, G., Greub, G., Kypriotou, M., et al. (2017). Skin Colonization by *Staphylococcus aureus* Precedes the Clinical Diagnosis of Atopic Dermatitis in Infancy. *J Invest Dermatol* *137*, 2497–2504. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.834>.
- Midorikawa, K., Ouhara, K., Komatsuzawa, H., Kawai, T., Yamada, S., Fujiwara, T., Yamazaki, K., Sayama, K., Taubman, M.A., Kurihara, H., et al. (2003). *Staphylococcus aureus* Susceptibility to Innate Antimicrobial Peptides, β -Defensins and CAP18, Expressed by Human Keratinocytes. *Infection and Immunity* *71*, 3730–3739. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.7.3730-3739.2003>.
- Mildner, M., Jin, J., Eckhart, L., Kezic, S., Gruber, F., Barresi, C., Stremnitzer, C., Buchberger, M., Mlitz, V., Ballaun, C., et al. (2010). Knockdown of Filaggrin Impairs Diffusion Barrier Function and Increases UV Sensitivity in a Human Skin Model. *Journal of Investigative Dermatology* *130*, 2286–2294. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.115>.
- Miller, L.S. (2008). Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* *24*, 71–87. <https://doi.org/10.1016/j.yadr.2008.09.004>.
- Miller, L.G., Eells, S.J., Taylor, A.R., David, M.Z., Ortiz, N., Zychowski, D., Kumar, N., Cruz, D., Boyle-Vavra, S., and Daum, R.S. (2012). *Staphylococcus aureus* Colonization Among Household Contacts of

Patients With Skin Infections: Risk Factors, Strain Discordance, and Complex Ecology. *Clin Infect Dis* 54, 1523–1535. <https://doi.org/10.1093/cid/cis213>.

Milovanovic, M., Drozdenko, G., Weise, C., Babina, M., and Worm, M. (2010). Interleukin-17A Promotes IgE Production in Human B Cells. *J Invest Dermatol* 130, 2621–2628. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.175>.

Mohn, C.H., Blix, H.S., Halvorsen, J.A., Nafstad, P., Valberg, M., and Lagerløv, P. (2018). Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open* 1, e184145. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4145>.

Montgomery, C.P., Daniels, M., Zhao, F., Alegre, M.-L., Chong, A.S., and Daum, R.S. (2014). Protective Immunity against Recurrent *Staphylococcus aureus* Skin Infection Requires Antibody and Interleukin-17A. *Infect Immun* 82, 2125–2134. <https://doi.org/10.1128/IAI.01491-14>.

Moosbrugger-Martinez, V., Schmuth, M., and Dubrac, S. (2017). A Mouse Model for Atopic Dermatitis Using Topical Application of Vitamin D3 or of Its Analog MC903. In *Inflammation: Methods and Protocols*, B.E. Clausen, and J.D. Laman, eds. (New York, NY: Springer), pp. 91–106.

Moran, M.C., Cahill, M.P., Brewer, M.G., Yoshida, T., Knowlden, S., Perez-Nazario, N., Schlievert, P.M., and Beck, L.A. (2019). Staphylococcal Virulence Factors on the Skin of Atopic Dermatitis Patients. *MSphere* 4. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00616-19>.

Morgenstern, V., Zutavern, A., Cyrys, J., Brockow, I., Koletzko, S., Krämer, U., Behrendt, H., Herbarth, O., von Berg, A., Bauer, C.P., et al. (2008). Atopic Diseases, Allergic Sensitization, and Exposure to Traffic-related Air Pollution in Children. *Am J Respir Crit Care Med* 177, 1331–1337. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-036OC>.

Mori, T., Ishida, K., Mukumoto, S., Yamada, Y., Imokawa, G., Kabashima, K., Kobayashi, M., Bito, T., Nakamura, M., Ogasawara, K., et al. (2010). Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 162, 83–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09440.x>.

Moriwaki, M., Iwamoto, K., Niitsu, Y., Matsushima, A., Yanase, Y., Hisatsune, J., Sugai, M., and Hide, M. (2019). *Staphylococcus aureus* from atopic dermatitis skin accumulates in the lysosomes of keratinocytes with induction of IL-1 α secretion via TLR9. *Allergy* 74, 560–571. <https://doi.org/10.1111/all.13622>.

Morrison, I., Löken, L.S., and Olausson, H. (2010). The skin as a social organ. *Exp Brain Res* 204, 305–314. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2007-y>.

Moses, E., Wang, T., Corbett, S., Jackson, G.R., Drizik, E., Perdomo, C., Perdomo, C., Kleerup, E., Brooks, D., O'Connor, G., et al. (2017). Molecular Impact of Electronic Cigarette Aerosol Exposure in Human Bronchial Epithelium. *Toxicological Sciences* 155, 248–257. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw198>.

Mrochen, D.M., Trübe, P., Jorde, I., Domanska, G., Brandt, C. van den, and Bröker, B.M. (2021). Immune Polarization Potential of the *S. aureus* Virulence Factors SplB and GlpQ and Modulation by Adjuvants. *Frontiers in Immunology* 12. .

Muhl, L., Genové, G., Leptidis, S., Liu, J., He, L., Mocci, G., Sun, Y., Gustafsson, S., Buyandelger, B., Chivukula, I.V., et al. (2020). Single-cell analysis uncovers fibroblast heterogeneity and criteria for fibroblast and mural cell identification and discrimination. *Nat Commun* 11, 3953. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17740-1>.

Mukherjee, S., and Bassler, B.L. (2019). Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol* 17, 371–382. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>.

Murakami-Satsutani, N., Ito, T., Nakanishi, T., Inagaki, N., Tanaka, A., Vien, P.T.X., Kibata, K., Inaba, M., and Nomura, S. (2014). IL-33 Promotes the Induction and Maintenance of Th2 Immune Responses by Enhancing the Function of OX40 Ligand. *Allergology International* 63, 443–455. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-OA-0672>.

Murphy, K.M., and Stockinger, B. (2010). Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol* 11, 674–680. <https://doi.org/10.1038/ni.1899>.

Nabhani, Z.A., Dulauroy, S., Marques, R., Cousu, C., Bounny, S.A., Déjardin, F., Sparwasser, T., Bérard, M., Cerf-Bensussan, N., and Eberl, G. (2019). A Weaning Reaction to Microbiota Is Required for Resistance to Immunopathologies in the Adult. *Immunity* 50, 1276–1288.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.014>.

Nada, H.A., Gomaa, N.I.M., Elakhras, A., Wasfy, R., and Baker, R.A. (2012). Skin colonization by superantigen-producing *Staphylococcus aureus* in Egyptian patients with atopic dermatitis and its relation to disease severity and serum interleukin-4 level. *Int. J. Infect. Dis.* 16, e29–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.09.014>.

Naidoo, K., Jagot, F., van den Elsen, L., Pellefigues, C., Jones, A., Luo, H., Johnston, K., Painter, G., Roediger, B., Lee, J., et al. (2018). Eosinophils Determine Dermal Thickening and Water Loss in an MC903 Model of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 2606–2616. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.06.168>.

Naik, S., Bouladoux, N., Wilhelm, C., Molloy, M.J., Salcedo, R., Kastenmuller, W., Deming, C., Quinones, M., Koo, L., Conlan, S., et al. (2012). Compartmentalized Control of Skin Immunity by Resident Commensals. *Science* 337, 1115–1119. <https://doi.org/10.1126/science.1225152>.

Naik, S., Bouladoux, N., Linehan, J.L., Han, S.-J., Harrison, O.J., Wilhelm, C., Conlan, S., Himmelfarb, S., Byrd, A.L., Deming, C., et al. (2015). Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature* 520, 104–108. <https://doi.org/10.1038/nature14052>.

Naik, S., Larsen, S.B., Gomez, N.C., Alaverdyan, K., Sendoel, A., Yuan, S., Polak, L., Kulukian, A., Chai, S., and Fuchs, E. (2017). Inflammatory Memory Sensitizes Skin Epithelial Stem Cells to Tissue Damage. *Nature* 550, 475–480. <https://doi.org/10.1038/nature24271>.

Nakagawa, S., Matsumoto, M., Katayama, Y., Oguma, R., Wakabayashi, S., Nygaard, T., Saijo, S., Inohara, N., Otto, M., Matsue, H., et al. (2017). *Staphylococcus aureus* virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. *Cell Host Microbe* 22, 667–677.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.008>.

Nakajima, S., Kitoh, A., Egawa, G., Natsuaki, Y., Nakamizo, S., Moniaga, C.S., Otsuka, A., Honda, T., Hanakawa, S., Amano, W., et al. (2014). the rol. *J Invest Dermatol* 134, 2122–2130. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.51>.

Nakamizo, S., Egawa, G., Honda, T., Nakajima, S., Belkaid, Y., and Kabashima, K. (2015). Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol* 37, 73–80. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0452-6>.

Nakamura, K., Williams, M.R., Kwiecinski, J.M., Horswill, A.R., and Gallo, R.L. (2021). *Staphylococcus aureus* Enters Hair Follicles Using Triacylglycerol Lipases Preserved through the Genus *Staphylococcus*. *Journal of Investigative Dermatology* 141, 2094–2097. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.02.009>.

Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K.B., Chan, S.M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., Villaruz, A.E., Cheung, G.Y.C., McGavin, M.J., Travers, J.B., et al. (2013). *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 503, 397–401. <https://doi.org/10.1038/nature12655>.

Nakamura, Y., Takahashi, H., Takaya, A., Inoue, Y., Katayama, Y., Kusuya, Y., Shoji, T., Takada, S., Nakagawa, S., Oguma, R., et al. (2020). *Staphylococcus Agr* virulence is critical for epidermal

colonization and associates with atopic dermatitis development. *Science Translational Medicine* 12, eaay4068. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay4068>.

Nakatsuji, T., Chen, T.H., Two, A.M., Chun, K.A., Narala, S., Geha, R.S., Hata, T.R., and Gallo, R.L. (2016). *Staphylococcus aureus* Exploits Epidermal Barrier Defects in Atopic Dermatitis to Trigger Cytokine Expression. *Journal of Investigative Dermatology* 136, 2192–2200. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>.

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., et al. (2017a). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine* 9, eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.

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., et al. (2017b). Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 9. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.

Nakatsuji, T., Gallo, R.L., Shafiq, F., Tong, Y., Chun, K., Butcher, A.M., Cheng, J.Y., and Hata, T.R. (2021a). Use of Autologous Bacteriotherapy to Treat *Staphylococcus aureus* in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *JAMA Dermatol* <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1311>.

Nakatsuji, T., Hata, T.R., Tong, Y., Cheng, J.Y., Shafiq, F., Butcher, A.M., Salem, S.S., Brinton, S.L., Spergel, A.K.R., Johnson, K., et al. (2021b). Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med* 10.1038/s41591-021-01256-2. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01256-2>.

Narla, S., and Silverberg, J.I. (2018). Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 120, 66-72.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.019>.

Nelson, R.W., Geha, R.S., and McDonald, D.R. (2022). Inborn Errors of the Immune System Associated With Atopy. *Frontiers in Immunology* 13. .

Ngo, Q.V., Faass, L., Sähr, A., Hildebrand, D., Eigenbrod, T., Heeg, K., and Nurjadi, D. (2022). Inflammatory Response Against *Staphylococcus aureus* via Intracellular Sensing of Nucleic Acids in Keratinocytes. *Frontiers in Immunology* 13. .

Nguyen, K.D., Vanichsarn, C., and Nadeau, K.C. (2010). TSLP directly impairs pulmonary Treg function: association with aberrant tolerogenic immunity in asthmatic airway. *Allergy Asthma Clin Immunol* 6, 4. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-4>.

Niebuhr, M., Gathmann, M., Scharonow, H., Mamerow, D., Mommert, S., Balaji, H., and Werfel, T. (2011a). Staphylococcal Alpha-Toxin Is a Strong Inducer of Interleukin-17 in Humans. *Infect Immun* 79, 1615–1622. <https://doi.org/10.1128/IAI.00958-10>.

Niebuhr, M., Mamerow, D., Heratizadeh, A., Satzger, I., and Werfel, T. (2011b). Staphylococcal α -Toxin Induces a Higher T Cell Proliferation and Interleukin-31 in Atopic Dermatitis. *IAA* 156, 412–415. <https://doi.org/10.1159/000323905>.

Nishio, Y., Noguchi, E., Shibasaki, M., Kamioka, M., Ichikawa, E., Ichikawa, K., Umebayashi, Y., Otsuka, F., and Arinami, T. (2003). Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *Genes Immun* 4, 515–517. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363889>.

Noda, S., Suárez-Fariñas, M., Ungar, B., Kim, S.J., Strong, C. de G., Xu, H., Peng, X., Estrada, Y.D., Nakajima, S., Honda, T., et al. (2015). The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 136, 1254–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.015>.

- Nordengrün, M., Michalik, S., Völker, U., Bröker, B.M., and Gómez-Gascón, L. (2018). The quest for bacterial allergens. *International Journal of Medical Microbiology* 308, 738–750. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.04.003>.
- Nørreslet, L. b., Ebbelhøj, N. e., Ellekilde Bonde, J. p., Thomsen, S. f., and Agner, T. (2018). The impact of atopic dermatitis on work life – a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32, 23–38. <https://doi.org/10.1111/jdv.14523>.
- Novak, N., Bieber, T., and Kraft, S. (2004). Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 4, 263–269. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0069-2>.
- Ogonowska, P., Gilaberte, Y., Barañska-Rybak, W., and Nakonieczna, J. (2021). Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Frontiers in Microbiology* 11. .
- Oh, J., Conlan, S., Polley, E.C., Segre, J.A., and Kong, H.H. (2012). Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med* 4, 1–11. <https://doi.org/10.1186/gm378>.
- Oh, J., Byrd, A.L., Park, M., Kong, H.H., and Segre, J.A. (2016). Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* 165, 854–866. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.008>.
- Oh, M.-H., OH, S.Y., Lu, J., Lou, H., Myers, A., Zhu, Z., and Zheng, T. (2013). TRPA1-Dependent Pruritus in IL-13-Induced Chronic Atopic Dermatitis. *J Immunol* 191, 5371–5382. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300300>.
- Oldhoff, J.M., Darsow, U., Werfel, T., Katzer, K., Wulf, A., Laifaoui, J., Hijnen, D.J., Plötz, S., Knol, E.F., Kapp, A., et al. (2005). Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (Mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 60, 693–696. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00791.x>.
- Ondari, E., Calvino-Sanles, E., First, N.J., and Gestal, M.C. (2021). Eosinophils and Bacteria, the Beginning of a Story. *Int J Mol Sci* 22, 8004. <https://doi.org/10.3390/ijms22158004>.
- O'Neill, A.M., Worthing, K.A., Kulkarni, N., Li, F., Nakatsuji, T., McGrosso, D., Mills, R.H., Kalla, G., Cheng, J.Y., Norris, J.M., et al. (2021). Antimicrobials from a feline commensal bacterium inhibit skin infection by drug-resistant *S. pseudintermedius*. *ELife* 10, e66793. <https://doi.org/10.7554/eLife.66793>.
- van den Oord, R.A.H.M., and Sheikh, A. (2009). Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 339, b2433. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2433>.
- Oranje, A. p., Glazenburg, E. j., Wolkerstorfer, A., and De Waard-van der Spek, F. b. (2007). Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *British Journal of Dermatology* 157, 645–648. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x>.
- Orfali, R.L., Sato, M.N., Santos, V.G., Titz, T.O., Brito, C.A., Duarte, A.J.S., Takaoka, R., and Aoki, V. (2015). Staphylococcal enterotoxin B induces specific IgG4 and IgE antibody serum levels in atopic dermatitis. *Int. J. Dermatol.* 54, 898–904. <https://doi.org/10.1111/ijd.12533>.
- Ornelas, A., Dowdell, A.S., Lee, J.S., and Colgan, S.P. (2022). Microbial Metabolite Regulation of Epithelial Cell-Cell Interactions and Barrier Function. *Cells* 11, 944. <https://doi.org/10.3390/cells11060944>.
- O'Sullivan, J.N., Rea, M.C., O'Connor, P.M., Hill, C., and Ross, R.P. (2019). Human skin microbiota is a rich source of bacteriocin-producing staphylococci that kill human pathogens. *FEMS Microbiology Ecology* 95, fiy241. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy241>.

Otsuka, M., Egawa, G., and Kabashima, K. (2018). Uncovering the Mysteries of Langerhans Cells, Inflammatory Dendritic Epidermal Cells, and Monocyte-Derived Langerhans Cell-Like Cells in the Epidermis. *Front Immunol* 9, 1768. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01768>.

Otto, M. (2010). Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Rev Dermatol* 5, 183–195. <https://doi.org/10.1586/edm.10.6>.

Oyoshi, M.K., Murphy, G.F., and Geha, R.S. (2009). Filaggrin deficient mice exhibit Th17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 124, 485-493.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.042>.

Oyoshi, M.K., Larson, R.P., Ziegler, S.F., and Geha, R.S. (2010). Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a Th2 response by inducing cutaneous TSLP expression. *J Allergy Clin Immunol* 126, 976-984.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.041>.

Paharik, A.E., Parlet, C.P., Chung, N., Todd, D.A., Rodriguez, E.I., Dyke, M.J.V., Cech, N.B., and Horswill, A.R. (2017). Coagulase-Negative Staphylococcal Strain Prevents *Staphylococcus aureus* Colonization and Skin Infection by Blocking Quorum Sensing. *Cell Host & Microbe* 22, 746-756.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.001>.

Pallett, R., Leslie, L.J., Lambert, P.A., Milic, I., Devitt, A., and Marshall, L.J. (2019). Anaerobiosis influences virulence properties of *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis isolates and the interaction with *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* 9, 6748. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42952-x>.

Palm, N.W., Rosenstein, R.K., Yu, S., Schenten, D.D., Florsheim, E., and Medzhitov, R. (2013). Bee Venom Phospholipase A2 Induces a Primary Type 2 Response that Is Dependent on the Receptor ST2 and Confers Protective Immunity. *Immunity* 39, 976–985. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.006>.

Palmer, C.N.A., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S.P., Goudie, D.R., Sandilands, A., Campbell, L.E., Smith, F.J.D., et al. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38, 441–446. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.

Pan, T.-L., Wang, P.-W., Aljuffali, I.A., Huang, C.-T., Lee, C.-W., and Fang, J.-Y. (2015). The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption. *J Dermatol Sci* 78, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.01.011>.

Panther, D.J., and Jacob, S.E. (2015). The Importance of Acidification in Atopic Eczema: An Underexplored Avenue for Treatment. *J Clin Med* 4, 970–978. <https://doi.org/10.3390/jcm4050970>.

Panzer, R., Blobel, C., Fölster-Holst, R., and Proksch, E. (2014). TLR2 and TLR4 expression in atopic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis. *Exp Dermatol* 23, 364–366. <https://doi.org/10.1111/exd.12383>.

Papotto, P.H., Yilmaz, B., and Silva-Santos, B. (2021). Crosstalk between $\gamma\delta$ T cells and the microbiota. *Nat Microbiol* 6, 1110–1117. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00948-2>.

Park, H.-Y., Kim, C.-R., Huh, I.-S., Jung, M.-Y., Seo, E.-Y., Park, J.-H., Lee, D.-Y., and Yang, J.-M. (2013). *Staphylococcus aureus* Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 25, 410–416. <https://doi.org/10.5021/ad.2013.25.4.410>.

Park, J., Schwardt, N.H., Jo, J.-H., Zhang, Z., Pillai, V., Phang, S., Brady, S.M., Portillo, J.A., MacGibeny, M.A., Liang, H., et al. (2022). Shifts in the Skin Bacterial and Fungal Communities of Healthy Children Transitioning through Puberty. *Journal of Investigative Dermatology* 142, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.04.034>.

Park, J.H., Lee, K.H., Jeon, B., Ochs, H.D., Lee, J.S., Gee, H.Y., Seo, S., Geum, D., Piccirillo, C.A., Eisenhut, M., et al. (2020). Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX)

syndrome: A systematic review. *Autoimmunity Reviews* 19, 102526. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102526>.

Pastar, I., O'Neill, K., Padula, L., Head, C.R., Burgess, J.L., Chen, V., Garcia, D., Stojadinovic, O., Hower, S., Plano, G.V., et al. (2020). Staphylococcus epidermidis Boosts Innate Immune Response by Activation of Gamma Delta T Cells and Induction of Perforin-2 in Human Skin. *Frontiers in Immunology* 11. .

Patangia, D.V., Anthony Ryan, C., Dempsey, E., Paul Ross, R., and Stanton, C. (2022). Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *MicrobiologyOpen* 11, e1260. <https://doi.org/10.1002/mbo3.1260>.

Paternoster, L., Standl, M., Chen, C.-M., Ramasamy, A., Bønnelykke, K., Duijts, L., Ferreira, M.A., Alves, A.C., Thyssen, J.P., Albrecht, E., et al. (2012). Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 44, 187–192. <https://doi.org/10.1038/ng.1017>.

Paternoster, L., Standl, M., Waage, J., Baurecht, H., Hotze, M., Strachan, D.P., Curtin, J.A., Bønnelykke, K., Tian, C., Takahashi, A., et al. (2015). Multi-ethnic genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 47, 1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>.

Patrick, G.J., Liu, H., Alphonse, M.P., Dikeman, D.A., Youn, C., Otterson, J.C., Wang, Y., Ravipati, A., Mazhar, M., Denny, G., et al. (2021). Epicutaneous *Staphylococcus aureus* induces IL-36 to enhance IgE production and ensuing allergic disease. *J Clin Invest* 131, e143334. <https://doi.org/10.1172/JCI143334>.

Patrizi, A., Raone, B., and Ravaioli, G.M. (2015). Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8, 511–520. <https://doi.org/10.2147/CCID.S87987>.

Paul, P., Chakraborty, P., Sarker, R.K., Chatterjee, A., Maiti, D., Das, A., Mandal, S., Bhattacharjee, S., Dastidar, D.G., and Tribedi, P. (2021). Tryptophan interferes with the quorum sensing and cell surface hydrophobicity of *Staphylococcus aureus*: a promising approach to inhibit the biofilm development. *3 Biotech* 11, 376. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02924-3>.

Pedersen, C.J., Uddin, M.J., Saha, S.K., and Darmstadt, G.L. (2021). Prevalence and psychosocial impact of atopic dermatitis in Bangladeshi children and families. *PLoS One* 16, e0249824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249824>.

Pellerin, L., Henry, J., Hsu, C.-Y., Balica, S., Jean-Decoster, C., Méchin, M.-C., Hansmann, B., Rodriguez, E., Weindinger, S., Schmitt, A.-M., et al. (2013). Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 131, 1094–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1566>.

Pelucchi, C., Galeone, C., Bach, J.-F., La Vecchia, C., and Chatenoud, L. (2013). Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: A meta-analysis of birth cohort studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, 616-622.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.009>.

Peng, P., Baldry, M., Gless, B.H., Bojer, M.S., Espinosa-Gongora, C., Baig, S.J., Andersen, P.S., Olsen, C.A., and Ingmer, H. (2019). Effect of Co-inhabiting Coagulase Negative Staphylococci on *S. aureus* agr Quorum Sensing, Host Factor Binding, and Biofilm Formation. *Frontiers in Microbiology* 10. .

Pidwill, G.R., Gibson, J.F., Cole, J., Renshaw, S.A., and Foster, S.J. (2021). The Role of Macrophages in *Staphylococcus aureus* Infection. *Frontiers in Immunology* 11. .

Poznanski, S.M., Mukherjee, M., Zhao, N., Huang, C., Radford, K., Ashkar, A.A., and Nair, P. (2021). Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy* 76, 375–379. <https://doi.org/10.1111/all.14514>.

- Prinz, I., Silva-Santos, B., and Pennington, D.J. (2013). Functional development of $\gamma\delta$ T cells. *Eur J Immunol* 43, 1988–1994. <https://doi.org/10.1002/eji.201343759>.
- Profet, M. (1991). The function of allergy: immunological defense against toxins. *Q Rev Biol* 66, 23–62. <https://doi.org/10.1086/417049>.
- Prokesová, L., Potuzníková, B., Potempa, J., Zikán, J., Radl, J., Hachová, L., Baran, K., Porwit-Bohr, Z., and John, C. (1992). Cleavage of human immunoglobulins by serine proteinase from *Staphylococcus aureus*. *Immunol Lett* 31, 259–265. [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(92\)90124-7](https://doi.org/10.1016/0165-2478(92)90124-7).
- Purohit, T., Qin, Z., Quan, C., Lin, Z., and Quan, T. (2017). Smad3-dependent CCN2 mediates fibronectin expression in human skin dermal fibroblasts. *PLOS ONE* 12, e0173191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173191>.
- Quaresma, J.A.S. (2019). Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clinical Microbiology Reviews* 32. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-18>.
- Ramirez-Moral, I., Blok, D.C., Bernink, J.H., Garcia-Laorden, M.I., Florquin, S., Boon, L., van't Veer, C., Mack, M., Saluzzo, S., Knapp, S., et al. (2021). Interleukin-33 improves local immunity during Gram-negative pneumonia by a combined effect on neutrophils and inflammatory monocytes. *J Pathol* 253, 374–383. <https://doi.org/10.1002/path.5601>.
- Ramsey, M.M., Freire, M.O., Gabriliska, R.A., Rumbaugh, K.P., and Lemon, K.P. (2016). *Staphylococcus aureus* Shifts toward Commensalism in Response to *Corynebacterium* Species. *Frontiers in Microbiology* 7. .
- Rawlings, A.V., and Voegeli, R. (2013). Stratum corneum proteases and dry skin conditions. *Cell Tissue Res* 351, 217–235. <https://doi.org/10.1007/s00441-012-1501-x>.
- Regassa, L.B., Novick, R.P., and Betley, M.J. (1992). Glucose and nonmaintained pH decrease expression of the accessory gene regulator (*agr*) in *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 60, 3381–3388. .
- Reginald, K., Westritschnig, K., Linhart, B., Focke-Tejkl, M., Jahn-Schmid, B., Eckl-Dorna, J., Heratizadeh, A., Stöcklinger, A., Balic, N., Spitzauer, S., et al. (2011a). *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein specifically binds IgE from patients with atopic dermatitis and requires antigen presentation for cellular immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128, 82-91.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.034>.
- Reginald, K., Westritschnig, K., Werfel, T., Heratizadeh, A., Novak, N., Focke-Tejkl, M., Hirschl, A.M., Leung, D.Y.M., Elisyutina, O., Fedenko, E., et al. (2011b). IgE antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 41, 357–369. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x>.
- van Reijssen, F.C., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M., de Weger, R.A., and Mudde, G.C. (1997). Retention of Long-lived, Allergen-Specific T Cells in Atopic Dermatitis Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 108, 530. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12291799>.
- Rentinck, M.-N., Krüger, R., Hoppe, P.-A., Humme, D., Niebank, M., Pokrywka, A., Stegemann, M., Kola, A., Hanitsch, L.G., and Leistner, R. (2021). Skin infections due to Panton-Valentine leukocidin (PVL)-producing *S. aureus*—Cost effectiveness of outpatient treatment. *PLOS ONE* 16, e0253633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253633>.
- Reyes-Robles, T., Alonzo, F., Kozhaya, L., Lacy, D.B., Unutmaz, D., and Torres, V.J. (2013). *Staphylococcus aureus* Leukotoxin ED Targets the Chemokine Receptors CXCR1 and CXCR2 to Kill Leukocytes and Promote Infection. *Cell Host & Microbe* 14, 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.09.005>.

Ricardo-Gonzalez, R.R., Van Dyken, S.J., Schneider, C., Lee, J., Nussbaum, J.C., Liang, H.-E., Vaka, D., Eckalbar, W.L., Molofsky, A.B., Erle, D.J., et al. (2018). Tissue signals imprint ILC2 identity with anticipatory function. *Nat Immunol* 19, 1093–1099. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0201-4>.

Ridaura, V.K., Bouladoux, N., Claesen, J., Chen, Y.E., Byrd, A.L., Constantinides, M.G., Merrill, E.D., Tamoutounour, S., Fischbach, M.A., and Belkaid, Y. (2018). Contextual control of skin immunity and inflammation by *Corynebacterium*. *Journal of Experimental Medicine* 215, 785–799. <https://doi.org/10.1084/jem.20171079>.

Ridder, M.J., McReynolds, A.K.G., Dai, H., Pritchard, M.T., Markiewicz, M.A., and Bose, J.L. (2022). Kinetic Characterization of the Immune Response to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Subcutaneous Skin Infection. *Infection and Immunity* 90, e00065-22. <https://doi.org/10.1128/iai.00065-22>.

Riethmuller, C., McAleer, M.A., Koppes, S.A., Abdayem, R., Franz, J., Haftek, M., Campbell, L.E., MacCallum, S.F., McLean, W.H.I., Irvine, A.D., et al. (2015). Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 136, 1573-1580.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.042>.

Rodríguez, E., Baurecht, H., Herberich, E., Wagenpfeil, S., Brown, S.J., Cordell, H.J., Irvine, A.D., and Weidinger, S. (2009). Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 123, 1361-1370.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.036>.

Roesner, L.M., Floess, S., Witte, T., Olek, S., Huehn, J., and Werfel, T. (2015). Foxp3(+) regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* 70, 1656–1660. <https://doi.org/10.1111/all.12712>.

Rojo, A., Aguinaga, A., Monecke, S., Yuste, J.R., Gastaminza, G., and España, A. (2014). *Staphylococcus aureus* genomic pattern and atopic dermatitis: may factors other than superantigens be involved? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33, 651–658. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-2000-z>.

Romanovsky, A.A. (2014). Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiologica* 210, 498–507. <https://doi.org/10.1111/apha.12231>.

Roosterman, D., Goerge, T., Schneider, S.W., Bunnett, N.W., and Steinhoff, M. (2006). Neuronal Control of Skin Function: The Skin as a Neuroimmunoendocrine Organ. *Physiological Reviews* 86, 1309–1379. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2005>.

Roth, S.A., Simanski, M., Rademacher, F., Schröder, L., and Harder, J. (2014). The Pattern Recognition Receptor NOD2 Mediates *Staphylococcus aureus*-Induced IL-17C Expression in Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 134, 374–380. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.313>.

Roux, P.-F., Oddos, T., and Stamatias, G. (2022). Deciphering the Role of Skin Surface Microbiome in Skin Health: An Integrative Multiomics Approach Reveals Three Distinct Metabolite–Microbe Clusters. *Journal of Investigative Dermatology* 142, 469-479.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.07.159>.

Russo, B., Brembilla, N.C., and Chizzolini, C. (2020). Interplay Between Keratinocytes and Fibroblasts: A Systematic Review Providing a New Angle for Understanding Skin Fibrotic Disorders. *Frontiers in Immunology* 11. .

Sakai, K., Sanders, K.M., Pavlenko, D., Lozada, T., and Akiyama, T. (2021). Crisaborole prevents infiltration of neutrophils to suppress itch in a mouse model of atopic dermatitis. *Itch* 6, e53. <https://doi.org/10.1097/itx.0000000000000053>.

Sakamoto, K., Jin, S.-P., Goel, S., Jo, J.-H., Voisin, B., Kim, D., Nadella, V., Liang, H., Kobayashi, T., Huang, X., et al. (2021). Disruption of the endopeptidase ADAM10-Notch signaling axis leads to skin dysbiosis and innate lymphoid cell-mediated hair follicle destruction. *Immunity* 54, 2321-2337.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.001>.

Salama, R.H., Rasheed, Z., Ahmed, A.A., Bin Saif, G.A., Elkholy, M.M., Abd El-Moniem, A.E., Salem, T., Zedan, K., Al Robaee, A.A., and Alzolibani, A.A. (2021). Missense, silent, non-sense and frame-shift mutations in exon 3 of the filaggrin gene in patients with bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis and mixed atopy. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 40, 357–367. <https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1880009>.

Salimi, M., Barlow, J.L., Saunders, S.P., Xue, L., Gutowska-Owsiak, D., Wang, X., Huang, L.-C., Johnson, D., Scanlon, S.T., McKenzie, A.N.J., et al. (2013). A role for IL-25 and IL-33–driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 210, 2939–2950. <https://doi.org/10.1084/jem.20130351>.

Salina, A.C.G., Brandt, S.L., Klopfenstein, N., Blackman, A., Bazzano, J.M.R., Sá-Nunes, A., Byers-Glosson, N., Brodskyn, C., Tavares, N.M., Da Silva, I.B.S., et al. (2020). Leukotriene B4 licenses inflammasome activation to enhance skin host defense. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117, 30619–30627. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002732117>.

Saloga, J., Leung, D.Y.M., Reardon, C., Giorno, R.C., Born, W., and Gelfand, E.W. (1996). Cutaneous Exposure to the Superantigen Staphylococcal Enterotoxin B Elicits a T-Cell-Dependent Inflammatory Response. *Journal of Investigative Dermatology* 106, 982–988. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12338479>.

Sampedro, G.R., DeDent, A.C., Becker, R.E.N., Berube, B.J., Gebhardt, M.J., Cao, H., and Bubeck-Wardenburg, J. (2014). Targeting *Staphylococcus aureus* α -Toxin as a Novel Approach to Reduce Severity of Recurrent Skin and Soft-Tissue Infections. *The Journal of Infectious Diseases* 210, 1012–1018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu223>.

Samuelov, L., Sarig, O., Harmon, R.M., Rapaport, D., Ishida-Yamamoto, A., Isakov, O., Koetsier, J.L., Gat, A., Goldberg, I., Bergman, R., et al. (2013). Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 45, 1244–1248. <https://doi.org/10.1038/ng.2739>.

Sanders, K.M., and Akiyama, T. (2018). The Vicious Cycle of Itch and Anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 87, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.009>.

Sandilands, A., Terron-Kwiatkowski, A., Hull, P.R., O'Regan, G.M., Clayton, T.H., Watson, R.M., Carrick, T., Evans, A.T., Liao, H., Zhao, Y., et al. (2007). Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 39, 650–654. <https://doi.org/10.1038/ng2020>.

Sarri, C.A., Roussaki-Schulze, A., Vasilopoulos, Y., Zafiriou, E., Patsatsi, A., Stamatis, C., Gidarokosta, P., Sotiriadis, D., Sarafidou, T., and Mamuris, Z. (2017). Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther* 21, 137–152. <https://doi.org/10.1007/s40291-016-0243-y>.

Sawada, Y., Nakatsuji, T., Dokoshi, T., Kulkarni, N.N., Liggins, M.C., Sen, G., and Gallo, R.L. (2021). Cutaneous innate immune tolerance is mediated by epigenetic control of MAP2K3 by HDAC8/9. *Sci Immunol* 6, eabe1935. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe1935>.

Scharschmidt, T.C., Vasquez, K.S., Truong, H.-A., Gearty, S.V., Pauli, M.L., Nosbaum, A., Gratz, I.K., Otto, M., Moon, J.J., Liese, J., et al. (2015). A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* 43, 1011–1021. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>.

Schlievert, P.M., Case, L.C., Strandberg, K.L., Abrams, B.B., and Leung, D.Y.M. (2008). Superantigen Profile of *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Steroid-Resistant Atopic Dermatitis. *Clin Infect Dis* 46, 1562–1567. <https://doi.org/10.1086/586746>.

Schmid-Grendelmeier, P., Flückiger, S., Disch, R., Trautmann, A., Wüthrich, B., Blaser, K., Scheynius, A., and Cramer, R. (2005). IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115, 1068–1075. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.01.065>.

- Schmidt, S.K., Siepmann, S., Kuhlmann, K., Meyer, H.E., Metzger, S., Pudenko, S., Leineweber, M., and Däubener, W. (2012). Influence of Tryptophan Contained in 1-Methyl-Tryptophan on Antimicrobial and Immunoregulatory Functions of Indoleamine 2,3-Dioxygenase. *PLOS ONE* 7, e44797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044797>.
- Schuller, E., Teichmann, B., Haberstok, J., Moderer, M., Bieber, Th., and Wollenberg, A. (2001). In situ expression of the costimulatory molecules CD80 and CD86 on Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 293, 448–454. <https://doi.org/10.1007/s004030100263>.
- Schunck, M., Neumann, C., and Proksch, E. (2005). Artificial Barrier Repair in Wounds by Semi-Occlusive Foils Reduced Wound Contraction and Enhanced Cell Migration and Reepithelization in Mouse Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 125, 1063–1071. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23890.x>.
- Seilie, E.S., and Wardenburg, J.B. (2017). *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins: the interface of pathogen and host complexity. *Semin Cell Dev Biol* 72, 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.04.003>.
- Seiti Yamada Yoshikawa, F., Feitosa de Lima, J., Notomi Sato, M., Álefe Leuzzi Ramos, Y., Aoki, V., and Leao Orfali, R. (2019). Exploring the Role of *Staphylococcus aureus* Toxins in Atopic Dermatitis. *Toxins (Basel)* 11. <https://doi.org/10.3390/toxins11060321>.
- Selnes, A., Nystad, W., Bolle, R., and Lund, E. (2005). Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies. *Allergy* 60, 894–899. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00797.x>.
- Seneschal, J., Clark, R.A., Gehad, A., Baecher-Allan, C.M., and Kupper, T.S. (2012). Human Epidermal Langerhans Cells Maintain Immune Homeostasis in Skin by Activating Skin Resident Regulatory T Cells. *Immunity* 36, 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.018>.
- Serezani, C.H.C., Aronoff, D.M., Jancar, S., and Peters-Golden, M. (2005). Leukotriene B4 mediates p47phox phosphorylation and membrane translocation in polyunsaturated fatty acid-stimulated neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology* 78, 976–984. <https://doi.org/10.1189/jlb.1004587>.
- Siegfried, E.C., Jaworski, J.C., Kaiser, J.D., and Hebert, A.A. (2016). Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatrics* 16, 75. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>.
- Sieprawska-Lupa, M., Mydel, P., Krawczyk, K., Wójcik, K., Puklo, M., Lupa, B., Suder, P., Silberring, J., Reed, M., Pohl, J., et al. (2004). Degradation of Human Antimicrobial Peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-Derived Proteinases. *Antimicrob Agents Chemother* 48, 4673–4679. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004>.
- Silverberg, J.I. (2015a). Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy* 70, 1300–1308. <https://doi.org/10.1111/all.12685>.
- Silverberg, J.I. (2015b). Health Care Utilization, Patient Costs, and Access to Care in US Adults With Eczema: A Population-Based Study. *JAMA Dermatology* 151, 743–752. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.5432>.
- Silverberg, J.I., and Hanifin, J.M. (2013). Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, 1132–1138. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
- Silverberg, J.I., and Simpson, E.L. (2014). Associations of childhood eczema severity: A US population based study. *Dermatitis* 25, 107–114. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000034>.

- Silverberg, J.I., Gelfand, J.M., Margolis, D.J., Boguniewicz, M., Fonacier, L., Grayson, M.H., Simpson, E.L., Ong, P.Y., and Fuxench, Z.C.C. (2018). Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 121, 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.006>.
- Silverberg, J.I., Barbarot, S., Gadkari, A., Simpson, E.L., Weidinger, S., Mina-Osorio, P., Rossi, A.B., Brignoli, L., Saba, G., Guillemin, I., et al. (2021). Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 126, 417–428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
- Simpson, E.L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., Beck, L.A., Blauvelt, A., Cork, M.J., Silverberg, J.I., Deleuran, M., Kataoka, Y., Lacour, J.-P., et al. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine* 375, 2335–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610020>.
- Simpson, E.L., Villarreal, M., Jepson, B., Rafaels, N., David, G., Hanifin, J., Taylor, P., Boguniewicz, M., Yoshida, T., De Benedetto, A., et al. (2018). Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *Journal of Investigative Dermatology* 138, 2224–2233. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1517>.
- Simpson, E.L., Parnes, J.R., She, D., Crouch, S., Rees, W., Mo, M., and Merwe, R. van der (2019). Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 80, 1013–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.059>.
- Singh, T.P., Zhang, H.H., Borek, I., Wolf, P., Hedrick, M.N., Singh, S.P., Kelsall, B.L., Clausen, B.E., and Farber, J.M. (2016). Monocyte-derived inflammatory Langerhans cells and dermal dendritic cells mediate psoriasis-like inflammation. *Nat Commun* 7, 13581. <https://doi.org/10.1038/ncomms13581>.
- Sintobin, I., Siroux, V., Holtappels, G., Pison, C., Nadif, R., Bousquet, J., and Bachert, C. (2019). Sensitisation to staphylococcal enterotoxins and asthma severity: a longitudinal study in the EGEA cohort. *European Respiratory Journal* 54. <https://doi.org/10.1183/13993003.00198-2019>.
- Skov, L., Olsen, J.V., Giorno, R., Schlievert, P.M., Baadsgaard, O., and Leung, D.Y. (2000). Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 820–826. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105524>.
- Slominski, A. (2005). Neuroendocrine System of the Skin. *DRM* 211, 199–208. <https://doi.org/10.1159/000087012>.
- Smagur, J., Guzik, K., Bzowska, M., Kuzak, M., Zarebski, M., Kantyka, T., Walski, M., Gajkowska, B., and Potempa, J. (2009). Staphylococcal cysteine protease staphopain B (SspB) induces rapid engulfment of human neutrophils and monocytes by macrophages. 390, 361–371. <https://doi.org/10.1515/BC.2009.042>.
- van Smeden, J., Janssens, M., Kaye, E.C.J., Caspers, P.J., Lavrijsen, A.P., Vreeken, R.J., and Bouwstra, J.A. (2014). The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. *Experimental Dermatology* 23, 45–52. <https://doi.org/10.1111/exd.12293>.
- Smidesang, I., Saunes, M., Storrø, O., Øien, T., Holmen, T.L., Johnsen, R., and Henriksen, A.H. (2008). Atopic Dermatitis Among 2-Year Olds; High Prevalence, but Predominantly Mild Disease—The PACT Study, Norway. *Pediatric Dermatology* 25, 13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2007.00574.x>.
- Smith, K.R., and Thiboutot, D.M. (2008). Thematic review series: Skin Lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *Journal of Lipid Research* 49, 271–281. <https://doi.org/10.1194/jlr.R700015-JLR200>.
- Smith, F.J.D., Irvine, A.D., Terron-Kwiatkowski, A., Sandilands, A., Campbell, L.E., Zhao, Y., Liao, H., Evans, A.T., Goudie, D.R., Lewis-Jones, S., et al. (2006). Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 38, 337–342. <https://doi.org/10.1038/ng1743>.

Sonesson, A., Przybyszewska, K., Eriksson, S., Mörgelin, M., Kjellström, S., Davies, J., Potempa, J., and Schmidtchen, A. (2017). Identification of bacterial biofilm and the *Staphylococcus aureus* derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep* 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>.

Song, M.H., Gupta, A., Sasidharan Nair, V., and Oh, K. (2022). CD4+ T cells play an essential role in chronic MC903-induced skin inflammation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 612, 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.04.106>.

Spaan, A.N., Henry, T., van Rooijen, W.J.M., Perret, M., Badiou, C., Aerts, P.C., Kemmink, J., de Haas, C.J.C., van Kessel, K.P.M., Vandenesch, F., et al. (2013). The Staphylococcal Toxin Panton-Valentine Leukocidin Targets Human C5a Receptors. *Cell Host & Microbe* 13, 584–594. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.04.006>.

Spidale, N.A., Malhotra, N., Frascoli, M., Sylvia, K., Miu, B., Freeman, C., Stadinski, B.D., Huseby, E., and Kang, J. (2020). Neonatal-derived IL-17 producing dermal $\gamma\delta$ T cells are required to prevent spontaneous atopic dermatitis. *ELife* 9, e51188. <https://doi.org/10.7554/eLife.51188>.

Stalder, J.-F., Barbarot, S., Wollenberg, A., Holm, E.A., De Raeve, L., Seidenari, S., Oranje, A., Deleuran, M., Cambazard, F., Svensson, A., et al. (2011). Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 66, 1114–1121. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x>.

Stange, E.-L., Rademacher, F., Drerup, K.A., Heinemann, N., Möbus, L., Gläser, R., and Harder, J. (2022). *Staphylococcus aureus* Activates the Aryl Hydrocarbon Receptor in Human Keratinocytes. *JIN* 1–11. <https://doi.org/10.1159/000524033>.

Starkl, P., Watzenboeck, M.L., Popov, L.M., Zahalka, S., Hladik, A., Lakovits, K., Radhouani, M., Haschemi, A., Marichal, T., Reber, L.L., et al. (2020). IgE Effector Mechanisms, in Concert with Mast Cells, Contribute to Acquired Host Defense against *Staphylococcus aureus*. *Immunity* 53, 793-804.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.08.002>.

Stensen, L., Thomsen, S.F., and Backer, V. (2008). Change in prevalence of atopic dermatitis between 1986 and 2001 among children. *Allergy and Asthma Proceedings* 29, 392–396. <https://doi.org/10.2500/aap.2008.29.3139>.

Stentzel, S., Sundaramoorthy, N., Michalik, S., Nordengrün, M., Schulz, S., Kolata, J., Kloppot, P., Engelmann, S., Steil, L., Hecker, M., et al. (2015). Specific serum IgG at diagnosis of *Staphylococcus aureus* bloodstream invasion is correlated with disease progression. *Journal of Proteomics* 128, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2015.06.018>.

Suárez-Fariñas, M., Tintle, S., Shemer, A., Chiricozzi, A., Nograles, K., Cardinale, I., Duan, S., Bowcock, A., Krueger, J.G., and Guttman-Yassky, E. (2011). Non-lesional atopic dermatitis (AD) skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* 127, 954-64.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1124>.

Suárez-Fariñas, M., Dhingra, N., Gittler, J., Shemer, A., Cardinale, I., Strong, C. de G., Krueger, J.G., and Guttman-Yassky, E. (2013). Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, 361–370. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.046>.

Sugaya, M. (2020). The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci* 21, 1314. <https://doi.org/10.3390/ijms21041314>.

Sully, E.K., Malachowa, N., Elmore, B.O., Alexander, S.M., Femling, J.K., Gray, B.M., DeLeo, F.R., Otto, M., Cheung, A.L., Edwards, B.S., et al. (2014). Selective Chemical Inhibition of agr Quorum Sensing in *Staphylococcus aureus* Promotes Host Defense with Minimal Impact on Resistance. *PLOS Pathogens* 10, e1004174. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004174>.

- Svensson, A., Chambers, C., Gånemo, A., and Mitchell, S.A. (2011). A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Current Medical Research and Opinion* 27, 1395–1406. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.582483>.
- Sybert, V.P., Dale, B.A., and Holbrook, K.A. (1985). Ichthyosis Vulgaris: Identification of a Defect in Synthesis of Filaggrin Correlated with an Absence of Keratohyaline Granules. *Journal of Investigative Dermatology* 84, 191–194. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12264813>.
- Syed, A.K., Reed, T.J., Clark, K.L., Boles, B.R., and Kahlenberg, J.M. (2015). Staphylococcus aureus Phenol-Soluble Modulins Stimulate the Release of Proinflammatory Cytokines from Keratinocytes and Are Required for Induction of Skin Inflammation. *Infection and Immunity* 83, 3428–3437. <https://doi.org/10.1128/IAI.00401-15>.
- Tabatabaian, F., and Ledford, D.K. (2018). Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy* 11, 53–61. <https://doi.org/10.2147/JAA.S107982>.
- Tajima, S., and Pinnell, S.R. (1981). Collagen synthesis by human skin fibroblasts in culture: studies of fibroblasts explanted from papillary and reticular dermis. *J Invest Dermatol* 77, 410–412. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12494614>.
- Takai, T., and Ikeda, S. (2011). Barrier Dysfunction Caused by Environmental Proteases in the Pathogenesis of Allergic Diseases. *Allergology International* 60, 25–35. <https://doi.org/10.2332/allergolint.10-RAI-0273>.
- Takei, K., Mitoma, C., Hashimoto-Hachiya, A., Uchi, H., Takahara, M., Tsuji, G., Kido-Nakahara, M., Nakahara, T., and Furue, M. (2015). Antioxidant soybean tar Glyteer rescues T-helper-mediated downregulation of filaggrin expression via aryl hydrocarbon receptor. *J Dermatol* 42, 171–180. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12717>.
- Tamoutounour, S., Williams, M., Montanana Sanchis, F., Liu, H., Terhorst, D., Malosse, C., Pollet, E., Ardouin, L., Luche, H., Sanchez, C., et al. (2013). Origins and Functional Specialization of Macrophages and of Conventional and Monocyte-Derived Dendritic Cells in Mouse Skin. *Immunity* 39, 925–938. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.004>.
- Tamoutounour, S., Han, S.-J., Deckers, J., Constantinides, M.G., Hurabielle, C., Harrison, O.J., Bouladoux, N., Linehan, J.L., Link, V.M., Vujkovic-Cvijin, I., et al. (2019). Keratinocyte-intrinsic MHCII expression controls microbiota-induced Th1 cell responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116, 23643–23652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1912432116>.
- Tang, T.S., Bieber, T., and Williams, H.C. (2012). Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129, 1209–1215.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.002>.
- Tauber, M., Balica, S., Hsu, C.-Y., Jean-Decoster, C., Lauze, C., Redoules, D., Viodé, C., Schmitt, A.-M., Serre, G., Simon, M., et al. (2016). *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137, 1272–1274.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.052>.
- Teraki, Y., Sakurai, A., and Izaki, S. (2013). IL-13/IL-22–coproducing T cells, a novel subset, are increased in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132, 971–974. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.029>.
- Thome, J.J.C., Bickham, K.L., Ohmura, Y., Kubota, M., Matsuoka, N., Gordon, C., Granot, T., Griesemer, A., Lerner, H., Kato, T., et al. (2016). Early life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med* 22, 72–77. <https://doi.org/10.1038/nm.4008>.

- Thomsen, S.F., Ulrik, C.S., Kyvik, K.O., Hjelmberg, J. v B., Skadhauge, L.R., Steffensen, I., and Backer, V. (2007). Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc* 28, 535–539. <https://doi.org/10.2500/aap2007.28.3041>.
- Thomsen, S.F., Kyvik, K.O., and Backer, V. (2008). Etiological Relationships in Atopy: A Review of Twin Studies. *Twin Research and Human Genetics* 11, 112–120. <https://doi.org/10.1375/twin.11.2.112>.
- Tkaczyk, C., Hamilton, M.M., Datta, V., Yang, X.P., Hilliard, J.J., Stephens, G.L., Sadowska, A., Hua, L., O'Day, T., Suzich, J., et al. (2013). *Staphylococcus aureus* Alpha Toxin Suppresses Effective Innate and Adaptive Immune Responses in a Murine Dermonecrosis Model. *PLoS One* 8, e75103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075103>.
- Tokura, Y. (2010). Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 58, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2010.02.008>.
- Tokura, Y., and Hayano, S. (2022). Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergology International* 71, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>.
- Tokura, Y., Phadungsaksawasdi, P., Kurihara, K., Fujiyama, T., and Honda, T. (2021). Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Frontiers in Immunology* 11. .
- Tong, P.L., Roediger, B., Kolesnikoff, N., Biro, M., Tay, S.S., Jain, R., Shaw, L.E., Grimbaldston, M.A., and Weninger, W. (2015). The skin immune atlas: three-dimensional analysis of cutaneous leukocyte subsets by multiphoton microscopy. *J Invest Dermatol* 135, 84–93. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.289>.
- Torow, N., and Hornef, M.W. (2017). The Neonatal Window of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *The Journal of Immunology* 198, 557–563. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>.
- Torres, A.U., Chu, A., Read, R., MacDonald, J., Gregson, D., Louie, T., Delongchamp, J., Ward, L., McClure, J., Zhang, K., et al. (2017). The epidemiology of *Staphylococcus aureus* carriage in patients attending inner city sexually transmitted infections and community clinics in Calgary, Canada. *PLOS ONE* 12, e0178557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178557>.
- Totté, J.E.E., Feltz, W.T. van der, Hennekam, M., Belkum, A. van, Zuuren, E.J. van, and Pasmans, S.G.M.A. (2016). Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 175, 687–695. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- Totté, J.E.E., Pardo, L.M., Fieten, K.B., Wit, J. de, Boer, D.V. de, Wamel, W.J. van, and Pasmans, S.G.M.A. (2018). IgG response against *Staphylococcus aureus* is associated with severe atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology* 179, 118–126. <https://doi.org/10.1111/bjd.16153>.
- Tracy, L.E., Minasian, R.A., and Caterson, E.J. (2016). Extracellular Matrix and Dermal Fibroblast Function in the Healing Wound. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 5, 119–136. <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0561>.
- Tsilochristou, O., Toit, G. du, Sayre, P.H., Roberts, G., Lawson, K., Sever, M.L., Bahnson, H.T., Radulovic, S., Basting, M., Plaut, M., et al. (2019). Association of *Staphylococcus aureus* colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144, 494–503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.04.025>.
- Uy Gonzales, K.A., and Fuchs, E. (2017). Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Dev Cell* 43, 387–401. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.10.001>.
- Vakharia, P.P., Chopra, R., and Silverberg, J.I. (2018). Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *Am J Clin Dermatol* 19, 15–22. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0299-4>.

Valenta, R., Maurer, D., Steiner, R., Seiberler, S., Sperr, W.R., Valent, P., Spitzauer, S., Kapiotis, S., Smolen, J., and Stingl, G. (1996). Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol* *107*, 203–208. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12329617>.

Van Der Velden, V.H.J., Laan, M.P., Baert, M.R.M., De Waal Malefyt, R., Neijens, H.J., and Savelkoul, H.F.J. (2001). Selective development of a strong Th2 cytokine profile in high-risk children who develop atopy: risk factors and regulatory role of IFN- γ , IL-4 and IL-10. *Clinical & Experimental Allergy* *31*, 997–1006. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01176.x>.

Van Zele, T., Gevaert, P., Watelet, J.-B., Claeys, G., Holtappels, G., Claeys, C., van Cauwenberge, P., and Bachert, C. (2004). *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *114*, 981–983. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.013>.

Vandeghinste, N., Klattig, J., Jagerschmidt, C., Lavazais, S., Marsais, F., Haas, J.D., Auberval, M., Lauffer, F., Moran, T., Ongenaert, M., et al. (2018). Neutralization of IL-17C Reduces Skin Inflammation in Mouse Models of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* *138*, 1555–1563. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.036>.

Vatanserver, F., Ferraresi, C., de Sousa, M.V.P., Yin, R., Rineh, A., Sharma, S.K., and Hamblin, M.R. (2013). Can biowarfare agents be defeated with light? *Virulence* *4*, 796–825. <https://doi.org/10.4161/viru.26475>.

Verhagen, J., Akdis, M., Traidl-Hoffmann, C., Schmid-Grendelmeier, P., Hijnen, D., Knol, E.F., Behrendt, H., Blaser, K., and Akdis, C.A. (2006). Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* *117*, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.10.040>.

Vestergaard, C., Bang, K., Gesser, B., Yoneyama, H., Matsushima, K., and Larsen, C.G. (2000). A Th2 Chemokine, TARC, Produced by Keratinocytes May Recruit CLA+CCR4+ Lymphocytes into Lesional Atopic Dermatitis Skin. *J Invest Dermatol* *115*, 640–646. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00115.x>.

Vocanson, M., Hennino, A., Rozières, A., Poyet, G., and Nicolas, J.-F. (2009). Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* *64*, 1699–1714. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02082.x>.

Wadonda-Kabondo, N., Sterne, J. a. C., Golding, J., Kennedy, C.T.C., Archer, C.B., and Dunnill, M.G.S. (2004). Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood* *89*, 917–921. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.034033>.

Walev, I., Martin, E., Jonas, D., Mohamadzadeh, M., Müller-Klieser, W., Kunz, L., and Bhakdi, S. (1993). Staphylococcal alpha-toxin kills human keratinocytes by permeabilizing the plasma membrane for monovalent ions. *Infect Immun* *61*, 4972–4979. .

Walko, G., Castañón, M.J., and Wiche, G. (2015). Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell Tissue Res* *360*, 529–544. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2216-6>.

Walsh, C.M., Hill, R.Z., Schwendinger-Schreck, J., Deguine, J., Brock, E.C., Kucirek, N., Rifi, Z., Wei, J., Gronert, K., Brem, R.B., et al. (2019). Neutrophils promote CXCR3-dependent itch in the development of atopic dermatitis. *ELife* *8*, e48448. <https://doi.org/10.7554/eLife.48448>.

Walsh, E.J., Miajlovic, H., Gorkun, O.V., and Foster, T.J. (2008). Identification of the *Staphylococcus aureus* MSCRAMM clumping factor B (ClfB) binding site in the α C-domain of human fibrinogen. *Microbiology (Reading)* *154*, 550–558. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/010868-0>.

Wan, Y.Y., and Flavell, R.A. (2007). Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* *445*, 766–770. <https://doi.org/10.1038/nature05479>.

- Wan, M., Sabirsh, A., Wetterholm, A., Agerberth, B., and Haeggstrom, J.Z. (2007). Leukotriene B4 triggers release of the cathelicidin LL-37 from human neutrophils: novel lipid-peptide interactions in innate immune responses. *The FASEB Journal* 21, 2897–2905. <https://doi.org/10.1096/fj.06-7974com>.
- Wang, D., Duncan, B., Li, X., and Shi, J. (2020). The role of NLRP3 inflammasome in infection-related, immune-mediated and autoimmune skin diseases. *Journal of Dermatological Science* 98, 146–151. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.03.001>.
- Wang, R., Braughton, K.R., Kretschmer, D., Bach, T.-H.L., Queck, S.Y., Li, M., Kennedy, A.D., Dorward, D.W., Klebanoff, S.J., Peschel, A., et al. (2007). Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 13, 1510–1514. <https://doi.org/10.1038/nm1656>.
- Wang, S., Shen, C., Zhao, M., Jiao, L., Tian, J., Wang, Y., Ma, L., and Man, M.-Q. (2021a). Either transepidermal water loss rates or stratum corneum hydration levels can predict quality of life in children with atopic dermatitis. *Pediatric Investigation* 5, 277–280. <https://doi.org/10.1002/ped4.12268>.
- Wang, V., Boguniewicz, J., Boguniewicz, M., and Ong, P.Y. (2021b). The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 126, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.002>.
- Wanke, I., Steffen, H., Christ, C., Krismer, B., Götz, F., Peschel, A., Schaller, M., and Schitteck, B. (2011). Skin Commensals Amplify the Innate Immune Response to Pathogens by Activation of Distinct Signaling Pathways. *Journal of Investigative Dermatology* 131, 382–390. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.328>.
- Wanke, I., Skabytska, Y., Kraft, B., Peschel, A., Biedermann, T., and Schitteck, B. (2013). *Staphylococcus aureus* skin colonization is promoted by barrier disruption and leads to local inflammation. *Experimental Dermatology* 22, 153–155. <https://doi.org/10.1111/exd.12083>.
- Wehner, J., and Neuber, K. (2001). *Staphylococcus aureus* enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *British Journal of Dermatology* 145, 302–305. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04352.x>.
- Weidinger, S., and Novak, N. (2016). Atopic dermatitis. *The Lancet* 387, 1109–1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- Weidinger, S., Illig, T., Baurecht, H., Irvine, A.D., Rodriguez, E., Diaz-Lacava, A., Klopp, N., Wagenpfeil, S., Zhao, Y., Liao, H., et al. (2006). Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.
- Weidinger, S., Rodríguez, E., Stahl, C., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Illig, T., and Novak, N. (2007). Filaggrin Mutations Strongly Predispose to Early-Onset and Extrinsic Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 127, 724–726. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700630>.
- Weidinger, S., Willis-Owen, S.A.G., Kamatani, Y., Baurecht, H., Morar, N., Liang, L., Edser, P., Street, T., Rodriguez, E., O'Regan, G.M., et al. (2013). A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet* 22, 4841–4856. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt317>.
- Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T., Kabashima, K., and Irvine, A.D. (2018). Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>.
- Wertheim, H.F., Melles, D.C., Vos, M.C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H.A., and Nouwen, J.L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases* 5, 751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
- Wilharm, A., Tabib, Y., Nassar, M., Reinhardt, A., Mizraji, G., Sandrock, I., Heyman, O., Barros-Martins, J., Aizenbud, Y., Khalaileh, A., et al. (2019). Mutual interplay between IL-17–producing $\gamma\delta$ T cells and

microbiota orchestrates oral mucosal homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116, 2652–2661. <https://doi.org/10.1073/pnas.1818812116>.

Wilke, G.A., and Wardenburg, J.B. (2010). Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in *Staphylococcus aureus* α -hemolysin-mediated cellular injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 13473–13478. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001815107>.

Williams, H.C. (2004). Twice-Weekly Topical Corticosteroid Therapy May Reduce Atopic Dermatitis Relapses. *Archives of Dermatology* 140, 1151–1152. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.9.1151>.

Williams, H., Crompton, R.A., Thomason, H.A., Campbell, L., Singh, G., McBain, A.J., Cruickshank, S.M., and Hardman, M.J. (2017a). Cutaneous Nod2 Expression Regulates the Skin Microbiome and Wound Healing in a Murine Model. *J Invest Dermatol* 137, 2427–2436. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.029>.

Williams, H.C., Burney, P.G., Pembroke, A.C., and Hay, R.J. (1994). The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 131, 406–416. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532.x>.

Williams, M.R., Nakatsuji, T., Sanford, J.A., Vrbanc, A.F., and Gallo, R.L. (2017b). *Staphylococcus aureus* induces increased serine protease activity in keratinocytes. *J Invest Dermatol* 137, 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.008>.

Williams, M.R., Costa, S.K., Zaramela, L.S., Khalil, S., Todd, D.A., Winter, H.L., Sanford, J.A., O'Neill, A.M., Liggins, M.C., Nakatsuji, T., et al. (2019). Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 11, eaat8329. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8329>.

Williams, M.R., Cau, L., Wang, Y., Kaul, D., Sanford, J.A., Zaramela, L.S., Khalil, S., Butcher, A.M., Zengler, K., Horswill, A.R., et al. (2020). Interplay of Staphylococcal and Host Proteases Promotes Skin Barrier Disruption in Netherton Syndrome. *Cell Rep* 30, 2923–2933.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.021>.

Wit, J. de, Totté, J.E.E., Buchem, F.J.M. van, and Pasmans, S.G.M.A. (2018). The prevalence of antibody responses against *Staphylococcus aureus* antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 178, 1263–1271. <https://doi.org/10.1111/bjd.16251>.

Wollenberg, A., Christen-Zäch, S., Taieb, A., Paul, C., Thyssen, J. p., de Bruin-Weller, M., Vestergaard, C., Seneschal, J., Werfel, T., Cork, M. j., et al. (2020). ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34, 2717–2744. <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.

Wollenberg, A., Thomsen, S.F., Lacour, J.-P., Jaumont, X., and Lazarewicz, S. (2021). Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organization Journal* 14, 100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>.

Wong, X.F.C.C., Denil, S.L.I.J., Foo, J.N., Chen, H., Tay, A.S.L., Haines, R.L., Tang, M.B.Y., McLean, W.H.I., Sandilands, A., Smith, F.J.D., et al. (2018). Array-based sequencing of filaggrin gene for comprehensive detection of disease-associated variants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 141, 814–816. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.001>.

Woo, Y.R., Park, S.-Y., Choi, K., Hong, E.S., Kim, S., and Kim, H.S. (2020). Air Pollution and Atopic Dermatitis (AD): The Impact of Particulate Matter (PM10) on an AD Mouse-Model. *Int J Mol Sci* 21, 6079. <https://doi.org/10.3390/ijms21176079>.

Woodward, A.L., Spergel, J.M., Alenius, H., Mizoguchi, E., Bhan, A.K., Castigli, E., Brodeur, S.R., Oettgen, H.C., and Geha, R.S. (2001). An obligate role for T-cell receptor $\alpha\beta$ + T cells but not T-cell receptor $\gamma\delta$ + T cells, B cells, or CD40/CD40L interactions in a mouse model of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 107, 359–366. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.112695>.

- Worbs, T., Hammerschmidt, S.I., and Förster, R. (2017). Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol* 17, 30–48. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.116>.
- Wynn, T.A., and Vannella, K.M. (2016). Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 44, 450–462. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.015>.
- Xia, M., Hu, S., Fu, Y., Jin, W., Yi, Q., Matsui, Y., Yang, J., McDowell, M.A., Sarkar, S., Kalia, V., et al. (2014). CCR10 regulates balanced maintenance and function of resident regulatory and effector T cells to promote immune homeostasis in the skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134, 634-644.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.010>.
- Xia, X., Li, Z., Liu, K., Wu, Y., Jiang, D., and Lai, Y. (2016). Staphylococcal LTA-Induced miR-143 Inhibits Propionibacterium acnes-Mediated Inflammatory Response in Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 136, 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.12.024>.
- Xue, L., Fergusson, J., Salimi, M., Panse, I., Ussher, J.E., Hegazy, A.N., Vinall, S.L., Jackson, D.G., Hunter, M.G., Pettipher, R., et al. (2015). Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135, 1358-1366.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.006>.
- Yamamoto, N., and Kiyosawa, T. (2012). Histological effects of occlusive dressing on healing of incisional skin wounds. *Int Wound J* 11, 616–621. <https://doi.org/10.1111/iwj.12016>.
- Yang, S., Fujikado, N., Kolodin, D., Benoist, C., and Mathis, D. (2015). Regulatory T cells generated early in life play a distinct role in maintaining self-tolerance. *Science* 348, 589–594. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7017>.
- Yatagai, T., Shimauchi, T., Yamaguchi, H., Sakabe, J.-I., Aoshima, M., Ikeya, S., Tatsuno, K., Fujiyama, T., Ito, T., Ojima, T., et al. (2018). Sensitive skin is highly frequent in extrinsic atopic dermatitis and correlates with disease severity markers but not necessarily with skin barrier impairment. *J Dermatol Sci* 89, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.10.011>.
- Yeung, M., Balma-Mena, A., Shear, N., Simor, A., Pope, E., Walsh, S., and McGavin, M.J. (2011). Identification of major clonal complexes and toxin producing strains among *Staphylococcus aureus* associated with atopic dermatitis. *Microbes and Infection* 13, 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.10.023>.
- Yipp, B.G., Petri, B., Salina, D., Jenne, C.N., Scott, B.N.V., Zbytnuik, L.D., Pittman, K., Asaduzzaman, M., Wu, K., Meijndert, H.C., et al. (2012). Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med* 18, 1386–1393. <https://doi.org/10.1038/nm.2847>.
- Yoo, J., Omori, M., Gyarmati, D., Zhou, B., Aye, T., Brewer, A., Comeau, M.R., Campbell, D.J., and Ziegler, S.F. (2005). Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med* 202, 541–549. <https://doi.org/10.1084/jem.20041503>.
- Yoong, P., and Torres, V.J. (2015). Counter inhibition between leukotoxins attenuates *Staphylococcus aureus* virulence. *Nat Commun* 6, 8125. <https://doi.org/10.1038/ncomms9125>.
- Yoshida, T., Beck, L.A., and De Benedetto, A. (2022). Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergology International* 71, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.11.006>.
- Yoshino, T., Asada, H., Sano, S., Nakamura, T., Itami, S., Yoshikawa, K., and Tamura, M. (2000). Impaired Responses of Peripheral Blood Mononuclear Cells to Staphylococcal Superantigen in Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Role of T Cell Apoptosis. *Journal of Investigative Dermatology* 114, 281–288. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00878.x>.

- Yosipovitch, G., Misery, L., Proksch, E., Metz, M., Ständer, S., and Schmelz, M. (2019). Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol* 99, 1201–1209. <https://doi.org/10.2340/00015555-3296>.
- Youn, C., Archer, N.K., and Miller, L.S. (2020). Research Techniques Made Simple: Mouse Bacterial Skin Infection Models for Immunity Research. *J Invest Dermatol* 140, 1488-1497.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.04.012>.
- Yu, J., Oh, M.H., Park, J.-U., Myers, A.C., Dong, C., Zhu, Z., and Zheng, T. (2012). Epicutaneous Exposure to Staphylococcal Superantigen Enterotoxin B Enhances Allergic Lung Inflammation via an IL-17A Dependent Mechanism. *PLOS ONE* 7, e39032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039032>.
- Yu, J., Luo, Y., Zhu, Z., Zhou, Y., Sun, L., Gao, J., Sun, J., Wang, G., Yao, X., and Li, W. (2019). A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143, 2108-2119.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.036>.
- Yuki, T., Tobiishi, M., Kusaka-Kikushima, A., Ota, Y., and Tokura, Y. (2016). Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. *PLoS One* 11, e0161759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161759>.
- Zein, J.G., Love, T.E., and Erzurum, S.C. (2017). Asthma Is Associated with a Lower Risk of Sepsis and Sepsis-related Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 196, 787–790. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1583LE>.
- Zeller, S., Rhyner, C., Meyer, N., Schmid-Grendelmeier, P., Akdis, C.A., and Cramer, R. (2009). Exploring the repertoire of IgE-binding self-antigens associated with atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 124, 278-285.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.015>.
- Zhang, J., Conly, J., McClure, J., Wu, K., Petri, B., Barber, D., Elsayed, S., Armstrong, G., and Zhang, K. (2021). A Murine Skin Infection Model Capable of Differentiating the Dermatopathology of Community-Associated MRSA Strain USA300 from Other MRSA Strains. *Microorganisms* 9, 287. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020287>.
- Zhang, L., Guerrero-Juarez, C.F., Hata, T., Bapat, S.P., Ramos, R., Plikus, M.V., and Gallo, R.L. (2015a). Dermal adipocytes protect against invasive *Staphylococcus aureus* skin infection. *Science* 347, 67–71. <https://doi.org/10.1126/science.1260972>.
- Zhang, M., Jiang, Z., Li, D., Jiang, D., Wu, Y., Ren, H., Peng, H., and Lai, Y. (2015b). Oral Antibiotic Treatment Induces Skin Microbiota Dysbiosis and Influences Wound Healing. *Microb Ecol* 69, 415–421. <https://doi.org/10.1007/s00248-014-0504-4>.
- Zhang, W., Dang, E., Shi, X., Jin, L., Feng, Z., Hu, L., Wu, Y., and Wang, G. (2012). The Pro-Inflammatory Cytokine IL-22 Up-Regulates Keratin 17 Expression in Keratinocytes via STAT3 and ERK1/2. *PLoS One* 7, e40797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040797>.
- Zhao, L. p., Di, Z., Zhang, L., Wang, L., Ma, L., Lv, Y., Hong, Y., Wei, H., Chen, H. d., and Gao, X. h. (2012). Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 26, 572–577. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x>.
- Zhong, Y., Samuel, M., van Bever, H., and Tham, E.H. (2022). Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 77, 1685–1699. <https://doi.org/10.1111/all.15116>.
- Zhu, T., Liu, X., Kong, F.-Q., Duan, Y.-Y., Yee, A.L., Kim, M., Galzote, C., Gilbert, J.A., and Quan, Z.-X. (2019). Age and Mothers: Potent Influences of Children's Skin Microbiota. *J Invest Dermatol* 139, 2497-2505.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.05.018>.

Zonneveld, I. m., De Rie, M. a., Beljaards, R. c., Van Der Rhee, H. j., Wuite, J., Zeegelaar, J., and Bos, J. d. (1996). The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens. *British Journal of Dermatology* 135, 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1996.tb00704.x>.

Zuuren, E.J., Fedorowicz, Z., Christensen, R., Lavrijsen, A.P., and Arents, B.W. (2017). Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, CD012119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012119.pub2>.

Contribution de *Staphylococcus aureus* à l'immunopathologie de la dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique associée à une colonisation cutanée à *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Certaines études suggèrent que la colonisation à *S. aureus* pourrait survenir avant même l'apparition des symptômes de DA.

Ce travail de thèse a porté sur le rôle de *S. aureus* en tant que déclencheur des symptômes cutanés de la DA, ce qui avait été peu exploré jusqu'alors. L'objectif était de caractériser les principaux facteurs bactériens et les mécanismes immunitaires subséquents par lesquels *S. aureus* déclenche une inflammation de type DA. Nous avons pour cela utilisé un modèle expérimental d'exposition épicutanée à *S. aureus* induite chez la souris, sur une peau intacte ou inflammée. Ce travail a permis de (i) confirmer que des souches cliniques de *S. aureus* ont la capacité d'induire une inflammation cutanée de type DA, mais également de démontrer que : (ii) l'induction d'une inflammation de type DA sur une peau intacte dépend de la densité bactérienne à laquelle la peau est exposée, la production de facteurs de virulence bactériens, la viabilité des bactéries ; (iii) l'inflammation induite par la bactérie colonisant une peau intacte est médiée essentiellement par l'immunité innée, notamment les monocytes/macrophages et l'inflammasome ; (iv) l'accumulation de lymphocytes T résidents mémoires à distance de l'exposition à la bactérie sur une peau intacte n'induit pas de réactions d'hypersensibilité cutanée en cas de réexposition à la bactérie. Toutefois, à partir de données préliminaires, nous avons également démontré que (v) la modulation du microenvironnement cutané au moment de la primo-exposition à *S. aureus* permet de promouvoir une réponse mémoire soit pathogénique de type hypersensibilité, soit protectrice lors d'une réexposition à la bactérie.

L'ensemble de ce travail suggère un rôle de *S. aureus* dans l'induction des symptômes de DA et permet de souligner l'importance de l'immunité innée dans ce phénomène et du microenvironnement cutané en vue de la réponse mémoire vis-à-vis de la bactérie, offrant des perspectives aussi bien dans la prise en charge des patients atteints de DA que dans le domaine de la vaccination anti-*S. aureus*.

Contribution of *Staphylococcus aureus* to immunopathology of atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory dermatosis associated with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) skin colonization. Some studies suggest that *S. aureus* colonization may occur even before the onset of AD symptoms.

This thesis focused on the role of *S. aureus* as a trigger of AD skin symptoms, which had been little explored until now. The objective was to characterize the main bacterial factors and subsequent immune mechanisms by which *S. aureus* triggers AD-like inflammation. To this end, we used an experimental model of epicutaneous exposure to *S. aureus* induced in mice, on intact or inflamed skin. This work allowed us to (i) confirm that *S. aureus* clinical strains have the capacity to induce AD-like skin inflammation, but also to demonstrate that : (ii) the induction of an AD-like inflammation on intact skin depends on the bacterial density to which the skin is exposed, the production of bacterial virulence factors, the viability of the bacteria; (iii) the inflammation induced by the bacterium colonizing intact skin is mainly mediated by innate immunity, notably monocytes/macrophages and inflammasome ; (iv) the accumulation of resident memory T cells remote from bacterial exposure on intact skin does not induce cutaneous hypersensitivity reactions upon re-exposure to *S. aureus*. However, based on preliminary data, we have also demonstrated that (v) modulation of the skin microenvironment at the time of primary exposure to *S. aureus* promotes either a pathogenic hypersensitivity-type memory response or a protective response upon re-exposure to the bacteria.

This work suggests a role for *S. aureus* in the induction of AD symptoms and highlights the importance of innate immunity in this phenomenon and of the cutaneous microenvironment for the memory response to the bacteria, offering prospects both in the management of patients with AD and in the field of anti-*S. aureus* vaccination.

Mots-clés : dermatite atopique – *Staphylococcus aureus* – peau intacte – immunité innée – réponse mémoire – microenvironnement cutané

Lieu de la thèse : Centre International de Recherche en Infectiologie – INSERM U1111 – 21 Avenue Tony Garnier - 69365 Lyon Cedex 07, France