



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue Générale

Rôle de la dysbiose cutanée dans la dermatite atopique

Skin dysbiosis in atopic dermatitis

C. Braun^{a,b}, M. Vocanson^a, G. Lina^{a,c}, J.F. Nicolas^{a,d}, A. Nosbaum^{a,d,*}

^a Inserm U1111, CNRS UMR 5308, Centre international de recherche en infectiologie (CIRI) (International Center for Infectiology Research), Lyon, France

^b Service de pneumologie et allergologie pédiatriques, hospices civils de Lyon, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France

^c Institut des agents infectieux, laboratoire de bactériologie, centre de biologie Nord, hospices civils de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

^d Service d'allergologie et immunologie clinique, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 21 novembre 2019

Accepté le 18 décembre 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Dermatite atopique

Microbiote cutané

Staphylococcus aureus

RÉSUMÉ

Le microbiote cutané est un acteur essentiel de la barrière cutanée, assurant une défense efficace contre les pathogènes et aussi le maintien de l'intégrité épidermique. Un déséquilibre du microbiote cutané, ou dysbiose, est retrouvé dans la dermatite atopique (DA), dermatose inflammatoire chronique associée à une altération de la barrière cutanée. Cette dysbiose implique une réduction de la diversité bactérienne et une colonisation majeure par *Staphylococcus aureus*, favorisée par certaines conditions locales propres à la DA : peau moins acide, adhésion bactérienne facilitée, production réduite de peptides antimicrobiens. Néanmoins, cette dysbiose à *S. aureus*, via la production de facteurs de virulence staphylococciques, pourrait également participer à l'immunopathologie de la DA, en altérant la barrière épidermique et en induisant une réponse inflammatoire cutanée. Il n'existe cependant pas d'argument, aujourd'hui, pour recommander en pratique le dépistage et le traitement de la dysbiose à *S. aureus* en dehors des situations de surinfection cutanée. La modulation du microbiote cutané dans la prise en charge thérapeutique de la DA pourrait néanmoins se révéler prometteuse. Cette revue se propose donc de décrire les liens entre microbiote cutané et DA.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Skin microbiota is essential to skin barrier function via its involvement in defense against pathogens and maintenance of epidermal integrity. An imbalance of the skin microbiota, known as dysbiosis, is seen in patients with atopic dermatitis (AD), an inflammatory skin disease associated with a skin barrier defect. This dysbiosis includes decreased microbiota diversity and major colonization by *Staphylococcus aureus*, which is promoted by certain local AD-related conditions, namely reduced skin acidity, enhanced bacterial adherence and decreased production of antimicrobial peptides. However, *S. aureus*-associated dysbiosis may also play a role in AD immunopathology through impairment of the epidermal barrier and induction of dermal immune response by staphylococcal virulence factors. Modulation of skin microbiota may thus be promising in treatment of AD, bearing in mind the absence of arguments in favor of screening for and treatment of *S. aureus*-associated dysbiosis in AD, except in cases of skin infection. In this review, we describe the link between skin microbiota and AD.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le microbiote cutané est l'ensemble des organismes microbiens (bactéries, virus, champignons) qui vivent à la surface de la

peau : la peau humaine est recouverte à l'homéostasie de 10^8 à 10^{10} microbes, avec une densité allant de $10^2/\text{cm}^2$ (bout des doigts, dos) à $10^6/\text{cm}^2$ (front, aisselle) [1]. Outre la densité, la diversité et la composition microbiennes varient selon les zones étudiées, en raison de leurs différentes caractéristiques physiques, chimiques et biologiques. Ainsi, les zones riches en sébum sont colonisées majoritairement par les *Propionibacteria* et *Staphylococci*, les zones humides par les *Corynebacteria* et les zones sèches ont une flore

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : audrey.nosbaum@chu-lyon.fr (A. Nosbaum).

plus diverse, avec une prédominance de *β-Proteobacteria* et de *Flavobacteriales*. Le microbiote cutané est également influencé par des facteurs personnels, incluant le genre, le fond génétique, l'utilisation de produits cosmétiques et l'hygiène corporelle, la pratique d'activité physique et la situation géographique.

Les bactéries sont le groupe le plus représenté au sein du microbiote cutané, et le plus étudié. Les technologies de séquençage développées au cours des dernières années ont permis d'augmenter considérablement nos connaissances dans ce domaine. Parmi ces techniques, le séquençage ciblé des gènes codant l'ARN ribosomique 16S permet une distinction taxonomique des bactéries grâce aux séquences d'ARN 16S extrêmement bien conservés au sein du monde bactérien, tandis que le séquençage métagénomique à haut débit (ou *shotgun sequencing*) permet l'analyse des génomes bactériens, apportant une information sur les capacités fonctionnelles des bactéries [2]. En outre, ces technologies sont utilisables sur des échantillons provenant de prélèvements non invasifs (scotch-test, écouvillonnage), facilitant l'étude du microbiote cutané en situation pathologique. Dans cette mise au point, nous proposons de décrire comment le microbiote cutané est un acteur de l'immunité cutanée, les liens entre microbiote cutané et dermatite atopique pour enfin s'interroger sur les perspectives thérapeutiques ciblant le microbiote cutané chez des patients DA.

2. Le microbiote cutané, acteur de l'immunité cutanée

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 [3]. Certains mécanismes protecteurs par lesquels les bactéries agissent en synergie avec l'espace cutané sont connus : le maintien de l'acidité de la peau, la sécrétion de substances antimicrobiennes et l'interaction avec le système immunitaire cutané.

2.1. Maintien de l'acidité de la peau

La peau est un environnement acide, avec un pH généralement autour de 5. Cette acidité est nécessaire au maintien d'une perméabilité sélective de la couche cornée et à la cohésion entre les cornéocytes [4]. Elle favorise également la colonisation par les bactéries commensales et, à l'inverse, limite la prolifération de bactéries pathogènes comme *Staphylococcus aureus* [5]. Il s'agit donc d'un facteur essentiel pour l'homéostasie cutanée. Les mécanismes permettant le maintien d'un pH cutané acide sont multiples [6]. Parmi les bactéries commensales de la peau, certains anaérobies facultatifs, comme *Cutibacterium acnes*, fermentent le glycérol du sébum pour libérer des acides gras à chaîne courte [7]. L'hydrolyse des acides gras libres par les phospholipases de la couche cornée est une voie majeure de l'acidification cutanée [6].

2.2. Sécrétion de substances antimicrobiennes

Les staphylocoques coagulase négative *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* et *Staphylococcus hominis*, trois germes commensaux fréquemment retrouvés sur la peau, sécrètent eux-mêmes des peptides antimicrobiens, comme les phenol-soluble modulins (PSMs) qui inhibent sélectivement la croissance de pathogènes cutanés comme *S. aureus* et les streptocoques du groupe A [8–10]. De plus, *S. epidermidis* est capable de lutter contre le biofilm de *S. aureus*. Le biofilm est un amas de bactéries enrobées dans une matrice polymérique, permettant leur survie en milieu hostile et une résistance au système immunitaire [11]. Seules certaines bactéries sont capables de constituer un biofilm, leur conférant un pouvoir pathogène augmenté ; c'est le cas des

S. aureus retrouvés sur les lésions de patients atteints de dermatite atopique [12]. Chez le sujet sain, *S. epidermidis* sécrète une sérine protéase capable d'inhiber la production de biofilm par *S. aureus* et de détruire un biofilm pré-existant [13].

2.3. Interaction avec le système immunitaire

Les bactéries commensales cutanées ont une action immunorégulatrice, aussi bien innée qu'adaptative. Certaines souches de *S. epidermidis* influencent l'immunité innée par les voies des Toll-Like récepteurs (TLR). Ainsi, *S. epidermidis* peut stimuler la production par les kératinocytes de peptides antimicrobiens comme les β -défensines humaines, selon un mécanisme impliquant le TLR-2 [14]. L'acide lipotéichoïque de certaines souches inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes selon un mécanisme impliquant le TLR-3 [15]. *S. epidermidis* interagit également avec l'immunité adaptative. En période néonatale, il favorise la survenue d'une vague d'infiltration de lymphocytes T régulateurs dans la peau des souris [16], phénomène indispensable à la tolérance des autres souches bactériennes pouvant coloniser la peau. Chez la souris adulte, il favorise la colonisation de la peau par les lymphocytes T $\alpha\beta$ producteurs d'interféron (IFN) γ et d'interleukine (IL-) 17A, et par les lymphocytes T $\gamma\delta$ producteurs d'IL-17A, impliqués dans la protection contre les parasites [17].

Enfin, *S. epidermidis* participe à la cicatrisation cutanée, en favorisant le recrutement cutané de lymphocytes T CD8+ spécifiques de *S. epidermidis*, produisant de l'IL-17A ou de l'IFN γ et promouvant la prolifération des kératinocytes et la réépithélialisation cutanée [18].

Le microbiote cutané commensal interagit donc avec le système immunitaire et joue un rôle dans l'homéostasie cutanée. En situation pathologique, un déséquilibre microbien (dysbiose) peut apparaître, comme c'est le cas à la surface de la peau atopique.

3. Dermatite atopique et dysbiose cutanée à *S. aureus*

3.1. Données générales sur la dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est une maladie chronique inflammatoire de la peau, caractérisée cliniquement par un eczéma récidivant. Elle associe une altération de la fonction barrière de la peau, favorisant la pénétration cutanée de molécules de l'environnement (protéines d'acariens, de pollens, xénobiotiques, polluants...), et une inflammation de type 2 (lymphocytes Th2, *innate lymphoid cells* [ILC]-2) caractérisée par la production d'IL-4, 5 et 13 [19].

Chez les patients atteints de DA, une dysbiose existe, s'aggravant lors des poussées. Elle associe un appauvrissement de la diversité bactérienne et une colonisation prédominante à staphylocoques, dont *S. aureus*, aux détriments des streptocoques, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* [20]. La diversité bactérienne se restaure après un traitement efficace de la DA [21], combinant les émollients et les dermocorticoïdes. Par ailleurs, la capacité anti-*S. aureus* des souches bactériennes commensales est réduite sur la peau DA et la densité cutanée de ces bactéries est diminuée [10]. Au final, les études rapportent que 70 à 100 % des patients DA ont une colonisation par *S. aureus* des lésions aiguës [22–25] et environ 40 % des lésions chroniques [24]. Il existe d'ailleurs un lien épidémiologique entre la DA et la dysbiose à *S. aureus* : d'une part, les patients colonisés à *S. aureus* ont des scores de sévérité de la DA et des marqueurs d'inflammation plus élevés que les patients non colonisés [26], et au sein des patients colonisés, la densité cutanée en *S. aureus* est corrélée à la sévérité de la maladie [23,27]. De manière intéressante, les lésions d'eczéma les plus sévères sont associées à

une colonisation monoclonale de *S. aureus* [28]. Ainsi, *S. aureus* est le principal pathogène associé à la dysbiose cutanée de la DA.

3.2. Facteurs favorisant la colonisation à *S. aureus* dans la DA

La peau des patients DA est en fait un milieu plus favorable à la colonisation par *S. aureus* que la peau non DA, pour plusieurs raisons.

La peau DA a un pH favorable à la prolifération de *S. aureus*, plus élevé (moins acide) que la peau d'individus sains [27]. Cela serait dû à la diminution de la quantité d'acides gras libres sur la peau DA, produits par le microbiote cutané normal. Par ailleurs, les produits de dégradation de la filaggrine, l'acide urocanique et l'acide pyroglutamate carboxylique, participent au pH normal de la peau. Dans la DA, les altérations constitutionnelles (mutation du gène de la *filaggrine*) ou acquises (inhibition de l'expression du gène de la *filaggrine* par les cytokines IL-4 et IL-13) de la filaggrine sont associées à une diminution de quantité de ces molécules [29,30].

S. aureus a de plus une capacité d'adhésion supérieure sur une peau de patient DA (y compris sur une peau non lésionnelle) que sur une peau non DA. En effet, contrairement à la peau non DA, le *stratum corneum* de la peau DA est riche en ligands reconnus par *S. aureus*, en particulier en fibronectine, un ligand des *fibronectin-binding proteins* (FnBP) A et B présentes à la surface de *S. aureus* [31–33]. Les cornéocytes de patients DA présentent de plus des villosités favorisant l'adhésion de *S. aureus* [34].

Enfin, la peau DA produit moins de peptides antimicrobiens que la peau saine. Les cytokines de type 2, telles que l'IL-4 et l'IL-13, mais aussi de types 17 et 22, inhibent la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes, ce qui entraîne également une augmentation du pH cutané, conditions favorables à la colonisation par *S. aureus* [35]. *S. aureus* a également la capacité de produire des protéases inhibant la production de peptides antimicrobiens par les kératinocytes [36]. Toutefois, on ignore aujourd'hui si *S. aureus* doit être considéré comme un commensal de la peau DA, profitant d'un milieu exceptionnellement favorable à sa colonisation, ou s'il participe à l'immunopathologie de la DA.

3.3. Rôle de *S. aureus* dans l'immunopathologie de la DA

L'hypothèse selon laquelle *S. aureus* pourrait être un facteur déclenchant les poussées de DA repose sur les corrélations cliniques mais n'est pas formellement démontrée. Deux éléments y sont favorables : *S. aureus* peut altérer la barrière cutanée et induire une réponse immunitaire cutanée qui pourrait participer à l'inflammation de type DA.

3.3.1. Altération de la barrière cutanée par *S. aureus*

Une fois la peau colonisée, *S. aureus* 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 [26]. 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 *S. aureus* sur la peau. Les protéases sécrétées par *S. aureus* ont une activité protéolytique sur le tissu cutané [37], et les souches de *S. aureus* déficientes en protéases ont ainsi une plus faible capacité à pénétrer la peau [38]. Les PSMs de *S. aureus* induisent également des dommages directs aux kératinocytes [37,39]. 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 [35]. Par ailleurs, les cytokines de type 2, qui favorisent la colonisation cutanée par *S. aureus*, inhibent également la synthèse de filaggrine, de loridine et des kératines 1 et 10, participant à l'altération de la barrière cutanée chez les patients DA [35],

tel un cercle vicieux pathologique. Enfin, notons que les patients DA colonisés par *S. aureus* sont plus fréquemment sensibilisés à des protéines de l'environnement (test IgE multi-allergénique), mettant indirectement en évidence une plus grande perméabilité de la peau, en comparaison aux patients DA non colonisés [40].

3.3.2. Rôle de l'immunité anti-*S. aureus* dans l'inflammation de la DA

En plus d'une capacité à altérer la barrière cutanée, la colonisation par *S. aureus* induit, chez les patients DA et dans des modèles souris de DA, une réponse immunitaire chez l'hôte. 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 [20] 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 [38,41]. Les mécanismes commencent à être décrits et pourraient impliquer des protéines staphylococciques connues pour leur rôle dans la pathogénicité de *S. aureus*. Ces facteurs de virulence sont soit exprimées à la surface de la bactérie (comme les 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 [41]. 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 super antigène, induit une infiltration cutanée de mastocytes et d'éosinophiles et la production cutanée d'IL-4, IL-5, IFN γ et IL-17 par des lymphocytes T et les ILCs [40]. Les super antigènes 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 β 12 et 17 spécifiques de ces superantigènes [42]. Une méta-analyse portant sur 2369 patients DA rapporte que 33 % de ceux-ci ont des IgE anti-SEA et 35 % des IgE anti-SEB en comparaison aux sujets non DA [43]. Leur présence, ainsi que celle d'IgE anti-FnBP, est corrélée à la sévérité de la pathologie [44–46]. 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 [40].

Finalement, l'existence d'une réponse immunitaire vis-à-vis de la colonisation cutanée à *S. aureus* est un phénomène attendu. En revanche, que cette réponse immunitaire puisse être polarisée vers une inflammation de type 2 plutôt que 17 par exemple est inhabituel ; on ignore encore si cette réponse immunitaire participe à l'inflammation cutanée (initiation d'une poussée de DA, aggravation des symptômes...) chez les patients DA.

4. Prise en charge anti-bactérienne dans la dermatite atopique

4.1. Traitement de la surinfection bactérienne des lésions de DA

Les surinfections cutanées, principalement dues à *S. aureus*, sont les seules situations imposant un traitement antibactérien au cours de la DA. Il s'agit alors de tableaux cliniques symptomatiques, 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 [47]. Le traitement a alors pour cible

l'infection et non la colonisation ; il n'est en rien un traitement de la DA en elle-même.

4.2. Inefficacité des traitements antimicrobiens dans la prise en charge de la DA

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 [48]. 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 [49]. 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 [49]. Surtout, l'eau de Javel ainsi diluée n'a aucune action anti-*S. aureus* [50]. 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 [51]. 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.

Les émoullients et les dermocorticoïdes, qui sont la base du traitement de la DA, restent actuellement les traitements les plus efficaces pour traiter la dysbiose. Les dermocorticoïdes diminuent la densité bactérienne cutanée, notamment de *S. aureus* [52,53], et l'association à des bains d'eau de Javel [52] ou à la photothérapie [53] ne potentialise pas cet effet. Dans des modèles de souris déficientes en filaggrine, l'application d'un émoullient freine la pénétration de *S. aureus* à travers la peau [38]. Cependant, il est impossible de déterminer si ces traitements modifient la colonisation cutanée par *S. aureus* à long terme.

4.3. Traiter la DA en modulant la dysbiose à *S. aureus*

Les facteurs de virulence de *S. aureus* pouvant jouer un rôle dans l'immunopathologie de la DA (voir Section 3), de nouveaux traitements les ciblant spécifiquement sont à l'étude, essentiellement sur des modèles précliniques. Ils se présentent soit sous forme de vaccins, soit sous forme d'anticorps ciblant les toxines staphylococciques comme l'alpha-toxine [54], ou utilisent la capacité de certaines bactéries commensales, comme les staphylocoques à coagulase négative, à inhiber la production des facteurs de virulence de *S. aureus* [37].

De manière plus générale, l'application de bactéries vivantes non pathogènes (probiotiques) ou de dérivés sur la peau DA, fait l'objet de plus en plus d'études. Ainsi, l'application topique de lysats bactériens (*Vitreoscilla filiformis*) a pu montrer une efficacité dans le traitement de la DA sans modification de la densité en *S. aureus* ni restauration de la barrière cutanée [55]. L'utilisation d'endolysines topiques (Staphfekt SA.100) est en cours d'évaluation [56]. Récemment, une étude de phases I/II a évalué l'efficacité et la tolérance de l'application d'une souche de *Roseomonas mucosa* sur des adultes et des enfants DA. Elle rapporte une amélioration des scores de sévérité, une diminution d'utilisation de corticoïdes locaux et de densité cutanée de *S. aureus* [57]. Une équipe a également montré une efficacité de l'autogreffe de germes commensaux sur les lésions de DA [10].

Ces traitements pourraient donc être prometteurs dans la prise en charge de la DA, en association avec les traitements conventionnels actuellement irremplaçables (émoullients et dermocorticoïdes). Toutefois, aucune étude ne permet encore d'évaluer l'effet de tels traitements sur le microbiote cutané et sur sa fonctionnalité.

5. Conclusion

La DA est associée à une dysbiose cutanée qui s'amplifie au moment des poussées d'eczéma, associant un appauvrissement en bactéries commensales et une colonisation majeure par *S. aureus*. L'implication de *S. aureus* dans l'immunopathologie de la DA fait encore débat et se présente comme un vaste sujet de recherche, impliquant la réponse inflammatoire innée, adaptative et les mécanismes bactériens, comme les facteurs de virulence. La modulation de cette dysbiose pourrait ainsi offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les projets de recherche des auteurs ont été soutenus par la Société Française d'Allergologie.

Références

- [1] Egert M, Simmering R. The microbiota of the human skin. In: Schwiertz A, editor. Microbiota of the human body: implications in health and disease. Advances in experimental medicine and biology. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 61–81 [doi:10.1007/978-3-319-31248-4_5].
- [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(4):967–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.12.083>.
- [3] Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol 2018;16(3):143–55, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>.
- [4] Hachem J-P, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. J Invest Dermatol 2003;121(2):345–53, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12365.x>.
- [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(5):359–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x>.
- [6] Proksch E. pH in nature, humans and skin. J Dermatol 2018;45(9):1044–52.
- [7] Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. Nat Rev Microbiol 2011;9(4):244–53, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- [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(1):192–200, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.243>.
- [9] Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature 2016;535(7613):511–6, <http://dx.doi.org/10.1038/nature18634>.
- [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(378), <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.
- [11] Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. Staphylococcus aureus biofilms. Virulence 2011;2(5):445–59, <http://dx.doi.org/10.4161/viru.2.5.17724>.
- [12] Gonzalez T, Biagini Myers JM, Herr AB, Khurana Hershey GK. Staphylococcal biofilms in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17(12):81, <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-017-0750-x>.
- [13] Iwase T, Uehara Y, Shinji H, et al. Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. Nature 2010;465(7296):346–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nature09074>.
- [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(9):2211–21, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2010.123>.
- [15] Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. Nat Med 2009;15(12):1377–82, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2062>.
- [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(5):1011–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>.
- [17] Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. Science 2012;337(6098):1115–9, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1225152>.
- [18] Linehan JL, Harrison OJ, Han S-J, et al. Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair. Cell 2018;172(4), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.12.033> [784–796.e18].

- [19] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet 2016;387(10023):1109–22, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X).
- [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(397), <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>.
- [21] Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 2012;22(5):850–9, <http://dx.doi.org/10.1101/gr.131029.111>.
- [22] 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(4):265–9, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.1999.00686.x>.
- [23] Guzik TJ, Bzowska M, Kasprzowicz A, et al. Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. Clin Exp Allergy 2005;35(4):448–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02210.x>.
- [24] Park H-Y, Kim C-R, Huh I-S, et al. Staphylococcus aureus colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis. Ann Dermatol 2013;25(4):410–6, <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2013.25.4.410>.
- [25] Totté JEE, Felgt WT van der, Hennekam M, Belkum A van, Zuuren EJ van, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2016;175(4):687–95, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14566>.
- [26] Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, et al. Patients with atopic dermatitis colonized with Staphylococcus aureus have a distinct phenotype and endotype. J Invest Dermatol 2018;138(10):2224–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1517>.
- [27] 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(4), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.052> [1272–1274.e3].
- [28] Byrd AL, Deming C, Cassidy SKB, et al. Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. Sci Transl Med 2017;9(397), <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aal4651>.
- [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(7):934–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02540.x>.
- [30] Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol 2009;124(3, Supplement 2):R7–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.012>.
- [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(2):269–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2001.11.17455>.
- [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(1):49–62, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3161>.
- [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(3):199–212, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2007.04.005>.
- [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(6), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.042> [1573–1580.e2].
- [35] Kim BE, Leung DYM. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10(3):207–15, <http://dx.doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.207>.
- [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, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08046-2>.
- [37] 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(490), <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8329> [eaat8329].
- [38] Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. J Invest Dermatol 2016;136(11):2192–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.05.127>.
- [39] Nakagawa S, Matsumoto M, Katayama Y, et al. Staphylococcus aureus virulent PSMα peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation. Cell Host Microbe 2017;22(5), <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.008> [667–677.e5].
- [40] 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(3):351–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02483.x>.
- [41] Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. Nature 2013;503(7476):397–401, <http://dx.doi.org/10.1038/nature12655>.
- [42] 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(4):820–6, <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.105524>.
- [43] 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(6):1263–71, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16251>.
- [44] 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(3):1374–80, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116711>.
- [45] 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(8):898–904, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12533>.
- [46] 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(1), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.034> [82–91.e8].
- [47] 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(2):e10–52, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu444>.
- [48] 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. J Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33(9):1644–59, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15709>.
- [49] 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(5):435–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaai.2017.08.289>.
- [50] Sawada Y, Tong Y, Barangi M, et al. Dilute bleach baths used for treatment of atopic dermatitis are not antimicrobial in vitro. J Allergy Clin Immunol 2019;143(5):1946–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.009>.
- [51] 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(1):12–26, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09743.x>.
- [52] Gonzalez ME, Schaffer JV, Orlow SJ, et al. Cutaneous microbiome effects of fluticasone propionate cream and adjunctive bleach baths in childhood atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2016;75(3), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.066> [481–493.e8].
- [53] Kwon S, Choi JY, Shin J-W, et al. Changes in lesional and non-lesional skin microbiome during treatment of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2019;99(3):284–90, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3089>.
- [54] 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(1):63–71, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15139>.
- [55] Gueniche A, Knaudt 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(6):1357–63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08836.x>.
- [56] Totté J, de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. 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, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-017-2118-x>.
- [57] Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. JCI Insight 2018;3(9), <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.120608>.