

# A Meta View on the skin : Interactions peau et écosystèmes du corps humain

## Axe peau-cerveau, interconnexions peau et microbiome

Par Anaïs BONNEFOY



Au cours des dernières années, deux domaines de recherche particulièrement dynamiques ont émergé, mettant en avant le rôle essentiel de la peau au sein d'un réseau complexe d'interactions avec d'autres systèmes physiologiques. D'une part, les travaux sur l'axe peau-cerveau ont permis de mieux comprendre les mécanismes nerveux de la peau et comment ils peuvent être modulés. D'autre part, la recherche sur le microbiome cutané a contribué à approfondir les connaissances de l'écosystème microbien qui réside à la surface de la peau et de son rôle dans le maintien de l'homéostasie cutanée.

La première partie de cet article décrit les mécanismes de connexion entre la peau et

le cerveau. La seconde partie se focalise sur les interactions entre la peau et le microbiome.

### Axe peau cerveau

Il est établi depuis longtemps que la peau et le cerveau sont connectés. En effet, les réactions cutanées face aux stimuli du cerveau et aux émotions sont très visuelles, que ce soit par l'apparition de rougeurs lors d'une situation embarrassante, un teint qui pâlit en réaction à la peur, ou encore une augmentation de la transpiration face au stress. Cependant, la peau est également capable de se comporter comme un centre nerveux à part entière <sup>[1]</sup>.

### Connexion peau et cerveau : mécanismes

C'est Laurent Misery, en 1996, qui a introduit le concept des neurocosmétiques, les définissant comme des produits agissant sur le système nerveux cutané ou les médiateurs cutanés <sup>[1]</sup>.

La peau est étroitement liée au système nerveux central grâce à une innervation dense. Les cellules nerveuses envoient leurs terminaisons nerveuses dans les couches épineuse et granuleuse de l'épiderme, établissant ainsi une communication entre le système nerveux et la peau via des médiateurs <sup>[2]</sup>.

Les terminaisons nerveuses, appelées terminaisons axonales, sécrètent divers neuromédiateurs sous forme de neurohormones, tandis que les cellules cutanées expriment des récepteurs spécifiques à ces médiateurs et hormones. Les cellules cutanées et les cellules du système immunitaire sont également capables de synthétiser et libérer des neurotransmetteurs qui influencent leurs fonctions. Les techniques de microscopie confocale ou électronique ont permis d'observer les connexions entre les fibres nerveuses et les cellules cutanées. Il est ainsi évident que les terminaisons nerveuses situées à la surface de la peau jouent un rôle majeur dans la régulation des fonctions sensorielles, formant ainsi un système neuro-immuno-cutané (SNIC) <sup>[3]</sup>.

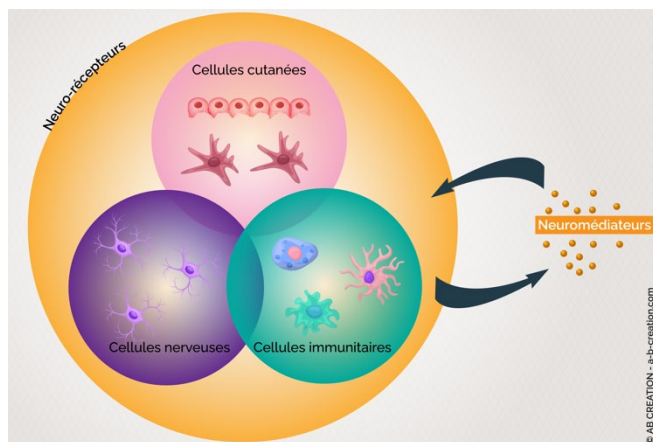


Figure 1 : Système neuro-immuno-cutané (SNIC) <sup>[25]</sup>

Parmi les neuromédiateurs sécrétés par les terminaisons axonales, on retrouve notamment les neuropeptides comme la substance P ou le CGRP (calcitonin-gene related peptide), les endorphines, ainsi que d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine, la sérotonine, l'histamine et le GABA <sup>[3]</sup>. En outre, les neurohormones comme la prolactine, le cortisol ou la bêta-endorphine sont également sécrétées par les nerfs et les cellules cutanées <sup>[1] [4]</sup>.

Les neurotransmetteurs de la peau sont transmis via des vésicules synaptiques, ce qui permet la communication entre les terminaisons nerveuses et d'autres cellules de la peau <sup>[5]</sup>. Ces mécanismes seront abordés dans un prochain article.

Les récepteurs sensoriels de la peau sont sensibles à divers types de stimuli physiques, thermiques et chimiques. Parmi ces récepteurs se trouve la famille des TRP (transient receptor potential). Les TRP sont exprimés par de nombreuses cellules cutanées comme les kératinocytes, les neurones sensoriels, les mélanocytes et les cellules immunitaires <sup>[6]</sup>. Chaque stimulus déclenche l'activation d'un récepteur spécifique et entraîne la libération de substances neuroactives <sup>[7]</sup>.

Dans les cas de peaux sensibles, ces récepteurs ont une importance capitale. En effet, l'inflammation entraîne un inconfort cutané, ce qui est régulé par le TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1). Une surexpression et/ou une activation de TRPV1 déclenche des sensations d'inconfort très représentatives des peaux sensibles <sup>[8]</sup>.

Enfin, quatre mécanorécepteurs, les corpuscules de Meissner, les corpuscules de Pacini, les disques de Merkel et les corpuscules de Ruffini, sont spécialisés pour recevoir des informations tactiles telles que la pression, la vibration, le toucher et la tension cutanée <sup>[9]</sup>.

Le sens du toucher joue d'ailleurs un rôle essentiel dans l'application des produits

cosmétiques. Des études ont montré que les caresses, par exemple, ont la capacité de réduire l'inflammation <sup>[3]</sup>. Un exemple concret est fourni par le neuropeptide TFAFA4, qui est produit par les neurones sensoriels de la peau en réponse à des signaux de douleur tels qu'un coup de soleil. Il se trouve que ces mêmes neurones sensoriels sont spécialisés dans la perception des caresses et des contacts légers <sup>[10]</sup>.

Autre sujet très important des neurocosmétiques, les parfums jouent de plus en plus un rôle fonctionnel et non plus seulement émotionnel.

#### *Focus : peau et odorat*

Les odeurs sont intimement liées aux émotions et aux souvenirs et sont souvent utilisées en cosmétiques comme support de l'efficacité et du bien-être <sup>[11]</sup> <sup>[12]</sup>. La majorité des récepteurs olfactifs se trouvent dans la cavité nasale, pourtant il apparaît que la peau est capable de détecter certaines odeurs et réagir à celles-ci, que ce soit positivement ou négativement, à travers des récepteurs spécifiques <sup>[13]</sup>.

Par exemple, il a été observé que le trans-2-nonenal, composé naturellement produit par le corps en vieillissant, réduisait l'épaisseur de la peau et la prolifération des cellules. Grâce à un masquage, les dommages causés aux cellules ont pu être supprimés <sup>[14]</sup>. Une autre étude a démontré qu'un extrait de bois de santal peut avoir un effet positif sur la prolifération et la migration cellulaire, ainsi que sur la régénération des kératinocytes <sup>[13]</sup>.

Ainsi, loin d'être un organe indépendant, la peau est très connectée au système nerveux et est même capable de le moduler via des systèmes complexes impliquant neuromédiateurs et neurohormones. En agissant sur ces derniers, ou sur leur expression, les neuroactifs cosmétiques peuvent réguler divers processus cutanés,

notamment l'inflammation, la cicatrisation, la régulation des glandes sébacées, et même le vieillissement cutané <sup>[15]</sup> ouvrant ainsi des perspectives nouvelles pour améliorer l'apparence de la peau et le bien-être cutané et émotionnel.

Un autre système physiologique qui interagit avec la peau est le microbiote cutané. Le microbiote interagit également avec le système nerveux. En effet, certains micro-organismes présents dans le microbiote comportent des neurorécepteurs et peuvent être modulés par les neuromédiateurs <sup>[16]</sup>.

#### **Microbiome cutané**

La surface cutanée abrite une multitude de micro-organismes vivants, incluant bactéries, champignons et virus, qui forment le microbiote cutané. Le terme microbiome, bien que souvent utilisé de manière interchangeable avec le microbiote, diffère pourtant légèrement dans sa définition. Le microbiome désigne ainsi l'environnement de ces micro-organismes et, par extension, l'ensemble de leurs génomes <sup>[16]</sup>. Le terme microbiote « commensale », se réfère à la communauté de micro-organismes bénéfiques qui vivent en harmonie sur la peau.

La composition du microbiote cutané est étroitement liée à la physiologie de la peau, dépendant des caractéristiques telles que l'humidité, la sécheresse et la teneur en sébum <sup>[16]</sup>, comme indiqué sur la figure 2.

Parmi les micro-organismes présents, les bactéries dominent en termes d'abondance sur la peau. Les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) sont parmi les espèces les plus représentées, notamment *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) et *Staphylococcus hominis* (*S. hominis*) ainsi que les espèces *Propionibacterium* comme la *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) <sup>[17]</sup>.

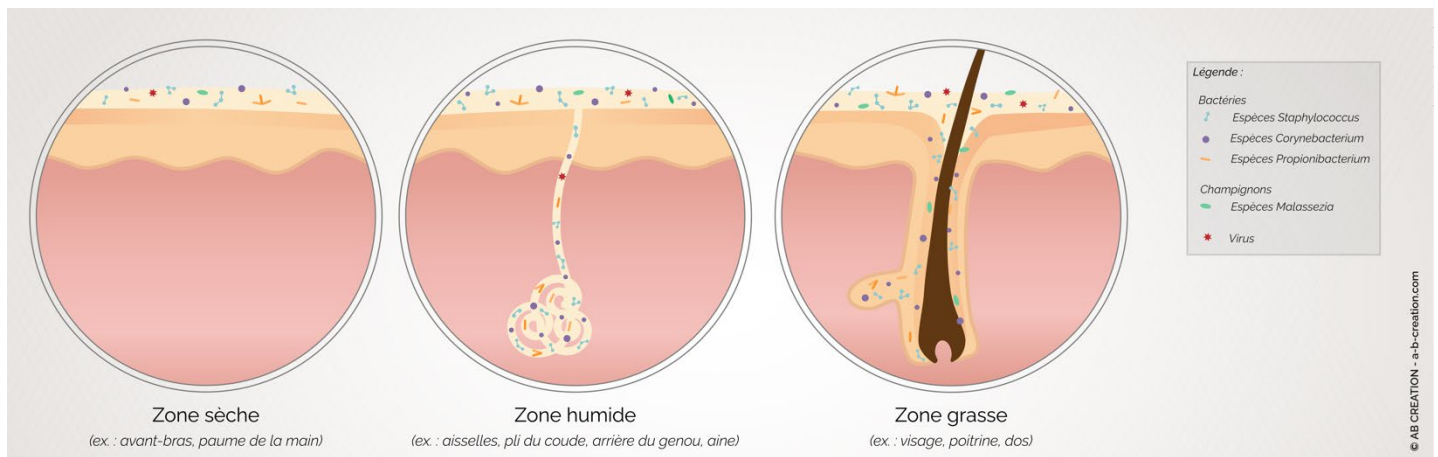


Figure 2 : Composition du microbiote cutané en fonction des zones <sup>[16]</sup>

L'équilibre du microbiote cutané est nécessaire pour assurer l'homéostasie cutanée. En cas de déséquilibre, appelé dysbiose, des pathologies cutanées peuvent apparaître, comme l'acné ou l'eczéma. C'est le cas par exemple lorsque certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) sont trop présentes <sup>[16]</sup>.

#### Microbiote cutané et fonction barrière

Le microbiote cutané contribue à maintenir l'intégrité de la barrière cutanée <sup>[18]</sup>.

D'une part, les micro-organismes cutanés produisent des métabolites qui favorisent le processus de desquamation et de renouvellement de la couche cornée <sup>[18]</sup>. Ils contribuent également à la production de céramides. Par exemple, *S. epidermidis* sécrète une enzyme qui stimule la production de céramides cutanés <sup>[17]</sup>.

D'autre part, le microbiote cutané a un impact sur le pH de la peau, renforce la barrière chimique et inhibe la croissance de bactéries pathogènes, renforçant ainsi l'immunité cutanée <sup>[17] [18]</sup>.

#### Microbiote cutané et vieillissement

Bien que relativement stable au cours de la vie d'un individu <sup>[18]</sup>, le microbiote cutané subit quelques modifications de composition au fil du vieillissement, et ces changements ont été corrélés avec des

signes cliniques tels que la sécheresse, l'apparition des rides et des taches pigmentaires <sup>[19]</sup>.

Il apparaît également que le microbiote se diversifie avec l'âge, mais la présence de certaines espèces comme *C. acnes* diminue, que ce soit dans des panels caucasiens ou asiatiques <sup>[20]</sup>. Il a été découvert que le niveau de sébum, la production de porphyrine et l'abondance de *C. acnes* étaient positivement corrélés <sup>[21]</sup>.

#### Microbiote et cosmétiques

Le microbiote cutané est façonné par de nombreux facteurs : extrinsèques (comme le mode de vie, les habitudes d'hygiène, l'usage de médicaments et de cosmétiques) et intrinsèques (la génétique, le vieillissement, le genre, etc.) <sup>[18]</sup>.

L'interaction entre le microbiote cutané et les produits cosmétiques reste un domaine en pleine exploration. La majorité des recherches et les actifs qui en découlent visent principalement à stabiliser ou enrichir le microbiote cutané en bactéries bénéfiques mais les mécanismes sont encore loin d'être compris et maîtrisés <sup>[18]</sup>.

A titre d'exemple, des études ont montré que l'utilisation de maquillage, notamment de fond de teint et de poudre, augmenterait considérablement la diversité des

communautés sur la peau du front <sup>[22]</sup>. Les effets bénéfiques de certains conservateurs, contre la croissance et la formation de biofilms de *S. aureus* cutané ou de *C. acnes* pathogènes ont également été décrits <sup>[23]</sup>.

En conclusion, l'interaction entre la peau et le microbiote cutané reste un domaine de recherche qui n'a pas encore révélé tous ses secrets ni ses implications dans les processus cutanés. Le développement de

nouvelles méthodes d'analyse comme la métaprotéomique <sup>[24]</sup> ou des modèles cutanés en 3D plus sophistiqués, incluant des cellules immunitaires, nerveuses, pigmentaires et endothéliales <sup>[18]</sup>, pourrait ouvrir de nouvelles voies pour mieux comprendre le microbiote et ses interactions avec la peau.

## Bibliographie

- [1] Misery L. Le système neuro-immuno-cutané (SNIC) [Neuro-immuno-cutaneous system (NICS)]. *Pathol Biol* (Paris) 1996; 44(10) : 867-74.
- [2] Holtz R. Testing Tactics in Skin: Keratinocytes as Sensory Nociceptors. *Cosmetics & Toiletries* 2021; 136 : 40-45.
- [3] Abriat A Y. Neurocosmetics Together with Active Fragrance: A True Game Changer for Beauty. *IFSCC Magazine* 2022; 25(1) : 7-12.
- [4] Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: stress, inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014; 13(3) : 177-90.
- [5] Sudhof T C. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27 : 509-47.
- [6] Caterina M J, Pang Z. TRP Channels in Skin Biology and Pathophysiology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9(4) : 77.
- [7] Moehring F, Cowie A M, Menzel A D, *et al.* Keratinocytes mediate innocuous and noxious touch via ATP-P2X4 signaling. *Elife* 2018; 7 : e31684.
- [8] Meunier M, Scandolera A, Chapuis E, *et al.* When a Microalgae Extract Reduces Skin Sensitivity and Boosts Positive Emotions of Consumers. *IFSCC Magazine* 2020; 23(2): 107-120.
- [9] Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, *et al.*, editors. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Mechanoreceptors Specialized to Receive Tactile Information. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10895/#>
- [10] Hoeffel G, Debroas G, Roger A, *et al.* Sensory neuron-derived TFAA4 promotes macrophage tissue repair functions. *Nature* 2021; 594(7861) : 94-99.
- [11] Croijmans I, Beetsma D, Aarts H, Gortemaker I, Smeets M. The role of fragrance and self-esteem in perception of body odors and impressions of others. *PLoS One* 2021; 16(11) : e0258773.

- [12] Spence C. The scent of attraction and the smell of success: crossmodal influences on person perception. *Cogn Res Princ Implic* 2021; 6(1) : 46.
- [13] Busse D, Kudella P, Grüning N M, *et al.* A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4. *J Invest Dermatol* 2014; 134 : 2823-2832.
- [14] Nakanishi S, Makita M, Denda M. Effects of trans-2-nonenal and olfactory masking odorants on proliferation of human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 548 : 1-6.
- [15] Misery L. Les nerfs à fleur de peau. *Int J Cosmet Sci* 2002; 24(2) : 111-6.
- [16] Byrd A L, Belkaid Y, Segre J A. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16(3) : 143-155.
- [17] Lee H J, Kim M. Skin Barrier Function and the Microbiome. *Int J Mol Sci* 2022; 23(21) : 13071.
- [18] Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, *et al.* Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome* 2021; 9(1) : 125.
- [19] Howard B, Bascom C C, Hu P, *et al.* Aging-Associated Changes in the Adult Human Skin Microbiome and the Host Factors that Affect Skin Microbiome Composition. *J Invest Dermatol* 2022; 142(7) : 1934-1946.
- [20] Khodr A, Clavaud C, Moreau M, *et al.* Skin Microbiome Over Time. *IFSCC Magazine* 2023; 26(3) : 193-194.
- [21] Kim H J, Kim J J, Myeong N R, *et al.* Segregation of age-related skin microbiome characteristics by functionality. *Sci Rep* 2019; 9(1) : 16748.
- [22] Staudinger T, Pipal A, Redl B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J Appl Microbiol* 2011; 110 : 1381-1389.
- [23] Gannesen A V, Borrel V, Lefeuvre L, *et al.* Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Microbiologyopen* 2019; 8(3) : e00659.
- [24] Sandhu S S, Pourang A, Sivamani R K. A review of next generation sequencing technologies used in the evaluation of the skin microbiome: what a time to be alive. *Dermatol Online J* 2019; 25(7) : 13030.
- [25] Vidal Yucha S E, Tamamoto K A, Kaplan D L. The importance of the neuro-immuno-cutaneous system on human skin equivalent design. *Cell Prolif* 2019; 52(6) : e12677.