

Symposium 2023 “A Meta View on the Skin”

Résumé

par Anaïs BONNEFOY



Première ligne de gauche à droite : Marc-André SELOSSE (MUSEUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE), Silvia PASTOR (LIPOTRUB), Emira BEŠIĆ GYENGE (RAHNI), Dominik STUHLMANN (SYMRISE), Lauriane IMBERT-ROUX (GREENTECH), Laetitia CATTUZZATO (CLARIANT), Charlie COLIN-PIERRE (BASF), Isabelle METTON (PHYLOGENIE), Héléne DUPLAN (PIERRE FABRE), Marc FEUJILLOLEY (ROUEN UNIVERSITY), Gaëtan BOYER (LABORATOIRES EXPANSCIENCE), Olivier PAQUATTE (SFC) - Deuxième ligne : François VIOT (SFC)

Au cours du Symposium « A Meta View on the Skin », l'exploration de l'axe peau-cerveau a mis en évidence des interactions cellulaires cruciales pour une approche holistique de la beauté. Par la suite, une plongée au cœur de l'holobionte a révélé son potentiel inspirant pour des composés actifs, bien qu'il reste encore beaucoup à nous livrer. Ce Symposium avait pour objectif d'offrir une vision approfondie et actuelle du rôle essentiel de la peau dans notre bien-être global, tout en suscitant des interrogations d'ordre philosophique.

Axe peau-cerveau, communication cellulaire et beauté holistique

Neurocosmétiques

L'un des premiers contributeurs au bien-être est incontestablement le soleil, dont

l'impact positif sur l'humeur est dû à la sécrétion de sérotonine et de mélatonine. Les opsines, photorécepteurs présents dans la rétine, transmettent la lumière solaire au cerveau et trouvent également leur pendant dans la peau. En ciblant directement l'expression de récepteurs cutanés spécifiques, RRH (péropsine) et OPN2 (rhodopsine), l'application d'un ingrédient actif riche en dérivés d'acide tourmentique stimule la sécrétion de sérotonine et de mélatonine, instaurant ainsi un état de bien-être [1].

Le bien-être est également intrinsèquement lié à un sommeil adéquat. Le manque de sommeil se traduit par des signes de fatigue cutanée, une problématique commune à une grande partie de la population mondiale. Une approche stratégique pour

réduire les effets du manque de sommeil implique l'utilisation synergique de deux ingrédients actifs. En début de nuit, un extrait d'huile essentielle d'arbre à thé cible la régénération cutanée via la voie de la mélatonine, améliorant l'hydratation, la fermeté et réduisant les rides. En fin de nuit, un actif à base d'huile essentielle de lavandin stimule la production de mélatonine, modulant l'expression des gènes de l'horloge circadienne cutanée *PER-2* et *CRY-2* conduisant à l'atténuation de l'inflammation et les rougeurs cutanées [2].



Environ 71 % des adultes dans le monde ont une peau sensible, ce qui entraîne des problèmes d'inflammation et de rougeurs cutanées, nuisant ainsi au bien-être de nombreux individus. Étant donné que le stinging test (test de référence pour étudier la réactivité cutanée) ne permet pas d'établir une corrélation à 100% avec les peaux sensibles, une analyse a été entreprise pour définir un indice objectif de sensibilité cutanée. Elle repose sur la corrélation entre la sensibilité cutanée et divers paramètres, associée à une analyse d'imagerie hyperspectrale comportant 30 composants, guidée par l'intelligence artificielle. Ce nouvel indice de sensibilité cutanée vise à renforcer l'objectivation des actifs destinés aux peaux sensibles. Son évolution future

s'appuiera sur des données additionnelles, intégrant également des considérations liées au genre, à l'ethnie et à la saison [3].

Communication cellulaire

Clés de l'homéostasie cutanée et donc du bien-être, les interactions cellulaires, notamment entre kératinocytes et neurones, demeurent complexes à évaluer *in vivo*. Cette connexion s'établit notamment par le biais de la voie calcique, impliquée dans l'inflammation et les propriétés mécaniques de la peau. Les actifs cosmétiques peuvent cibler des récepteurs tels que TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1), les NGF (nerve growth factor) ou les interactions entre muscles et neurones pour déclencher des signaux bénéfiques. Pour évaluer l'efficacité de ces actifs, une approche différente des tests *in vivo* habituels consiste à mesurer le bien-être ressenti par les utilisateurs en combinant une auto-évaluation avec une intelligence artificielle qui mesure les caractéristiques vocales des réponses (en exploitant le volume et la fréquence de la voix) [4].

La communication entre les fibroblastes est également cruciale. Les fibroblastes occupent une position centrale dans un complexe impliquant les systèmes cutané, immunitaire et vasculaire, permettant ainsi à la peau de se régénérer. Avec l'âge, les fibroblastes vieillissants entrent en sénescence, exprimant le ligand éliminatoire MICA à leur surface et sécrétant des SASP (senescence-associated secretory phenotype) pour recruter des cellules immunitaires en vue de leur élimination. Cependant, ces fibroblastes sénescents peuvent déployer des stratégies pour échapper à la réponse immunitaire, conduisant ainsi à une accumulation de SASP. L'étude de l'impact des SASP montre qu'ils affectent la cohésion dermo-épiderme, la pigmentation et la qualité du derme, effets pouvant être adressés par des actifs spécifiques [5].

Par ailleurs, bien que la communication entre les fibroblastes et les kératinocytes soit connue, elle demeure peu explorée, surtout dans le contexte du vieillissement chronologique. En l'absence de contact direct entre ces deux cellules, la communication s'effectue à travers les vésicules extracellulaires (VEs), décrites dans l'article précédent. Les études indiquent que les exosomes des fibroblastes ne stimulent pas la prolifération des kératinocytes. Elles jouent cependant un rôle crucial dans leur différenciation en influençant l'expression du marqueur KLF4 (facteur de transcription Kruppel-like factor 4). Ainsi, cela renforce l'idée que la diminution de la prolifération des kératinocytes liée à l'âge n'est pas nécessairement liée au nombre de progéniteurs épidermiques [6].

Enfin, la communication kératinocytes-sébocytes a également fait l'objet d'études visant à moduler la production de sébum, notamment dans des conditions de stress oxydant causé par la pollution. De nouvelles cibles ont été mises en avant par la voie de communication exosomale kératinocytes-sébocytes. Elles mettent en jeu la modulation de l'expression du récepteur SR-B1 (scavenger receptor class B type 1) et du facteur HIF1A (hypoxia-inducible factor 1-alpha) par le micro-ARN *miR-210*. Ce dernier est transporté par les exosomes depuis les kératinocytes vers les sébocytes. Ainsi, le sébum peut être modulé soit en ciblant de manière bidirectionnelle SR-B1 et HIF1A, soit en régulant le transport de *miR-210* par les exosomes [7].

Les recherches ont également ciblé les vésicules intracellulaires, explorant notamment leur rôle dans le maintien de l'énergie cellulaire. Le processus d'autodigestion appelé autophagie contribue activement à préserver une énergie cellulaire optimale. Ce mécanisme rassemble les déchets au sein

d'autophagosomes. Après fusion avec les lysosomes (vésicules intracellulaires), les déchets sont décomposés en fragments plus petits à l'intérieur des lysosomes puis éliminés. Favoriser l'autophagie stimule la production d'ATP (adénosine triphosphate), ce qui conduit à une amélioration de la densité capillaire, y compris au niveau des sourcils et des cils [8].

Cependant, la caractérisation de la communication intercellulaire représente souvent des défis, surtout dans la reproduction fidèle des conditions *in vivo* pour l'étude spécifique de types cellulaires et de leurs voies de communication. Un modèle de culture 3D compartimenté a été développé, permettant l'exploration des interactions de deux à quatre types cellulaires distincts. L'étude s'est concentrée sur la communication paracrine entre les cellules endothéliales et les cellules souches capillaires, mettant en lumière le rôle régulateur des Glypicans (GPC) sur l'activité biologique du VEGF (Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire) [9].

En ce qui concerne le système vasculaire, situé dans le derme et l'hypoderme, il joue un rôle essentiel dans la stabilité et l'élasticité cutanée, mais diminue avec l'âge. Les boucles capillaires, riches en vaisseaux et suivant l'épiderme, influencent l'homéostasie cutanée. La connexion entre les cellules souches épidermiques et les vaisseaux sanguins a été établie par le biais des péricytes. Ces cellules, intégrées à la membrane des vaisseaux sanguins, semblent migrer vers l'épiderme pour se transformer en cellules souches épidermiques. Par la suite, le vieillissement cutané entraîne l'éloignement des boucles capillaires, stimulé par la netrin-1 qui est libérée par les kératinocytes âgés, diminuant la connexion vaisseaux-épiderme. Ainsi, la netrin-1 et les boucles capillaires offrent de nouvelles approches pour combattre le vieillissement cutané [10].

En dépit du rôle crucial de l'hypoderme dans le système vasculaire, la plupart des modèles d'étude ne l'incluent pas. Pour pallier cela, un modèle préservant la structure 3D native intégrant vascularisation et matrice extracellulaire a été développé. Il reste viable pendant 2 mois et est transposable à différentes parties du corps. Il offre, par exemple, la possibilité de moduler la fibrose, l'inflammation et d'analyser les réseaux vasculaires et lymphatiques [11].

Un autre modèle de coculture évalue les interactions entre les adipocytes et les fibroblastes. Cette approche, combinant une monoculture 2D de fibroblastes avec des adipocytes 3D encapsulés, conserve les caractéristiques du donneur pour tester divers composés, notamment les actifs amincissants [12].

Ainsi, le concept de système neuro-immuno-cutané (NICS), décrivant les interconnexions entre la peau, le système immunitaire et le système nerveux sont extrêmement complexes. Des recherches récentes soulignent le rôle des intestins dans ce système, capable de libérer directement hormones et cytokines, et influençant la physiologie du corps via son microbiote. L'action du microbiote intestinal dans le développement de divers troubles cutanés gagne en importance, tels que l'acné et la kératose pilaire qui apparaissent liés à des intolérances alimentaires telles que le gluten et le lait. Bien que la nature de la relation intestins-peau, directe ou via le cerveau, reste à clarifier, prendre soin de l'intestin et de son microbiote en limitant les aliments sujets à intolérance semble prometteur pour prévenir certaines affections cutanées [13].

L'holobionte

Considérer la peau de manière isolée et uniquement comme une surface apparaît

aujourd'hui une vision simpliste et, d'un point de vue biologique, inexacte. La peau constitue un système complexe et interconnecté, formant un ensemble cohérent composé de multiples composantes et présentant des interactions sophistiquées avec son environnement. En tant que telle, la peau revêt une importance cruciale au sein de l'holobionte, allant au-delà d'une simple agrégation d'éléments pour représenter un système à part entière. Cette perspective illustre l'importance fondamentale de la relation entre l'organisme et son environnement [14].



L'holobionte est un réseau biomoléculaire qui associe un hôte et ses millions de microbes. Le concept d'éco-holobionte rappelle que l'humain est une infime partie d'un écosystème [15]. L'holobionte végétal se révèle comme une source quasiment infinie de bio-inspiration pour la découverte de composés actifs naturels. Colonisées par des milliards de bactéries, les plantes hébergent entre autres des endophytes favorisant leur croissance, tolérance aux maladies et résistance au stress. L'étude de la production de métabolites lors de compétition microbienne a permis la découverte de nouveaux composés actifs, comme la pyrrocidine dans le maïs, un anti-microbien. Les macroalgues, essentielles pour les écosystèmes marins mais vulnérables, notamment à cause de leur

culture intensive qui conduit à la production de nombreux pathogènes, dévoilent des souches microbiennes prometteuses, notamment des endophytes qui pourraient révéler des propriétés intéressantes, et pourquoi pas de nouveaux conservateurs pour l'industrie cosmétique [16].



Les organismes marins sont eux aussi sources d'actifs innovants. En utilisant la métabolomique, un nouveau microorganisme, *Alermonas*, a été découvert. Les protéines de différentes tailles sécrétées par ce microorganisme permettent une action à la fois en surface et en profondeur de la peau. Leur mécanisme d'action cible la formation des rides d'expression en agissant sur la communication neuromusculaire [17].

Les bactéries rares de l'aérobiote comme *Sphingomonas faeni*, tolérante au froid et à la sécheresse, peuvent également être utilisées en tant qu'actifs, dans le cadre de processus de fermentation avancé pour potentialiser les actions d'extraits végétaux. Le résultat de cette fermentation sur un extrait de gentiane jaune favorise l'abondance de *S. epidermis* et *Ralstonia sp.*, renforçant ainsi la barrière cutanée et améliorant l'hydratation. Ce processus a été développé et évalué à l'aide de l'analyse métabolomique [18].

Beaucoup d'inconnues subsistent autour des microorganismes, en particulier du microbiome humain. La métabolomique joue un rôle essentiel pour la compréhension de l'holobionte, révélant la composition, la diversité, et les fonctions du microbiome et de l'hôte. Elle offre des informations sur les protéines réellement exprimées, améliorant la corrélation avec le phénotype mais ne permet pas de savoir si les protéines identifiées sont actives [19].

Les bactéries cutanées, dont 25% sont présentes sous la surface de la peau, influencent diverses fonctions de ce tissu, de la physiologie à la cognition. Le microbiome cutané joue un rôle crucial dans les actions du système immunitaire en offrant une protection contre les pathogènes et en favorisant la cicatrisation des plaies. Il est également une source de métabolites et de composés volatiles avec des activités neurophysiologiques [15].

Les substances générées par les microorganismes ont en effet de nombreuses activités dont peu sont bien comprises. Par exemple, les porphyrines, générées par le microbiome cutané, sont reconnues pour leur implication dans l'acné. Elles semblent aussi avoir un impact sur l'hyperpigmentation, établie chez les sujets jeunes. Les porphyrines, pénétrant jusqu'à 45 µm dans la peau, provoquent une inflammation via l'IL-8 (interleukine 8) et stimulent la mélanogenèse, induisant l'hyperpigmentation par activation directe de la voie CREB (facteur de transcription C-AMP response element-binding protein) [20].

Nourrir le microbiome cutané avec des prébiotiques est une autre stratégie pour l'influencer. Ainsi, un extrait de kapokier rouge riche en polysaccharides et agissant comme prébiotiques peut positivement influencer les lactobacilles, offrant une protection de la flore intime chez les femmes et s'attaquant efficacement aux

composés organiques volatils responsables des mauvaises odeurs lorsqu'ils sont dans les déodorants [21].

L'exploration de ces différentes interactions au sein de la peau permet une vision plus globale. C'est le but de l'étude de l'interactome cutané, un réseau complexe d'interactions biologiques explorant les liens entre le microbiome, l'exposome, le métabolome et le génome. Il met par exemple en évidence l'impact de l'exposition solaire sur la diversité du microbiote cutané et la stabilité des métabolites, contré par l'utilisation d'un produit solaire SPF50+, ou encore une nouvelle voie métabolique de l'inflammation, impliquant de nouveaux lipides pro-inflammatoires. Ces avancées favorisent une compréhension approfondie des mécanismes cutanés, optimisant ainsi l'utilisation des produits et générant des avantages accrus pour la santé des consommateurs [22].



L'interaction peau-environnement trouve également des applications judiciaires grâce aux traces d'ADN invisibles à l'œil nu laissées par la peau sur les surfaces en contact. Un modèle *in vitro* a été créé, ciblant des fragments d'ADN et des protéines et permettant la détection de kératinocytes et d'empreintes d'ADN après 2 mois, en intérieur et en extérieur. Cette méthode,

testée sur des scènes de crime, révèle des traces de cellules humaines. Des essais supplémentaires seront nécessaires pour complexifier le modèle et évaluer l'impact des cosmétiques sur la détection des traces d'ADN [23].

Ainsi, en prenant en considération les quelques milliards de microbes qui peuplent notre peau, et en ajoutant à cela les mitochondries présentes dans nos cellules (initialement des organismes autonomes ayant été englobés par les cellules et conservant un ADN proche des bactéries), la prédominance des microbes dans notre corps suscite la question : sommes-nous des microbes ? [24]

S'ajoute à cette question des réflexions intéressantes sur notre identité. L'identité, se définissant par la distinction et la persistance, est souvent associée à son aspect visible, la peau. Cette dernière est pourtant un écosystème complexe colonisé par divers microorganismes externes, présents même à l'intérieur de la peau. Ainsi, l'environnement n'est pas uniquement externe à notre identité, mais également interne, posant ainsi des défis terminologiques. Comment définir son identité alors que nous sommes constitués d'agents externes ? De plus, le paradoxe de la persistance se pose : comment maintenir une identité constante au milieu des changements et renouvellements cellulaires permanents du corps [25] ?

La peau est également source d'inspiration infinie. En poursuivant une exploration analogique de la peau on peut trouver de nombreuses corrélations avec les étoffes. « La peau est le tissu de soi(e) ». Les cornéocytes évoquent des sequins, le derme des fibres non tissées, le collagène des fils de couture, l'élastine des élastiques, et le réseau nerveux de la dentelle. L'interface peau-étoffes, tel un microclimat, peut engendrer une symbiose ou des

interconnexions négatives, interférant également avec le microbiote. Ce processus conduit à des développements technologiques vestimentaires tels que des vêtements antimicrobiens ou protecteurs contre le soleil. Cette exploration analogique révèle les multiples facettes de la relation entre la peau et les étoffes, enrichissant ainsi les innovations dans le domaine ^[26].

Ultra connectée à son environnement, la peau n'a pas encore révélé toutes les

subtilités de ses interconnexions avec le monde qui l'entoure. Cette symbiose complexe ouvre des horizons novateurs dans les domaines des neurocosmétiques et de la compréhension approfondie de l'holobionte cutané. Ces avancées prometteuses redéfinissent certains concepts, tels que notre conception de l'identité, tout en contribuant à la perspective novatrice de la beauté holistique.

Bibliographie

- [1] An innovative sunlight biomimetic cosmetic ingredient for an interconnected well-being from skin to mind - Laetitia CATTUZZATO (CLARIANT)
- [2] Sleep perturbation and the skin: Identification of two extracts to enhance sleep quality and fight sleep deficiency-related signs of skin - Joan ATTIA (LUCAS MEYER COSMETICS)
- [3] Paving the way to objective evaluation and grading skin sensitivity - Dominik STUHLMANN (SYMRISE)
- [4] From cell to cell interactions to holistic well-being - Alba CICO (SEDERMA)
- [5] Impact of aging on skin's interconnectivity - Laurie VERZEAUX (SILAB)
- [6] Interconnection between fibroblasts and keratinocytes: fibroblasts extracellular vesicles modulate human keratinocytes differentiation during skin aging - Jérôme LAMARTINE (LYON UNIVERSITY)
- [7] Breakthrough in keratinocyte sebocyte crosstalk for skin homeostasis highlighted by SR-B1-HypoxamiR pathway - Yicheng XU (BIOCOSMETHIC)
- [8] Hair growth - A balancing act of autophagy and mitochondrial fitness - Emina BESIC GYENGE (RAHN)
- [9] Explore the molecular mechanisms underlying hair growth cellular crosstalk using compartmented culture model - Charlie COLIN-PIERRE (BASF)
- [10] Dermal capillaries promote epidermal regeneration via the maintenance of epidermal stem cells - Mika SAWANE (SHISEIDO)
- [11] Human adipose tissue organoids to assess the impact of fibrotic and pro-inflammatory microenvironments on skin health - Luigi FORMICOLA (EXADEX INNOV)
- [12] Long term co-culture of human adipocytes and dermal fibroblasts: a new predictive system for modelling hypodermis-dermis interactions and for screening compounds on the skin - Linh-Trang NGUYEN (DIVA EXPERTISE)
- [13] From the skin and the intestine, who is the second brain? - Philippe HUMBERT (Prof)
- [14] Nothing is more systemic than skin - Patrice MANIGLIER (NANTERRE UNIVERSITY)
- [15] The cutaneous microbiota: an integrated component of the skin essential for its protection, repair and immunity - Marc FEUILLOLEY (ROUEN UNIVERSITY)
- [16] From nature's language to bio-inspiration - Soizic PRADO (MHNH)
- [17] A novel player in the expression wrinkles field: a newly identified alteromonas species - Silvia PASTOR (LIPOTRUE)

- [18] New insight in skin dehydration: reversing skin/microbiota interactions slow-down is part of the solution - Lauriane IMBERT-ROUX (GREENTECH)
- [19] Metaproteomics the key methodology to explore the microbiome functions and its interactions with the host - Isabelle METTON (PHYLOGENE)
- [20] Genesis of a brown spot: the direct role of popyrin on hyperpigmentation - Catherine ZANCHETTA (GIVAUDAN)
- [21] Active ingredient from Bombax costatum (kapok tree) to preserve skin microbiota equilibrium - Gaëtan BOYER (LABORATOIRES EXPANSCIENCE)
- [22] Interactome expertise: a new medical-based research program to open new perspectives in skin and hair care - Hélène DUPLAN (PIERRE FABRE)
- [23] From skin to criminal identification - Mathilde RÉCIPON (CERGY UNIV)
- [24] We are microbes - Marc-André SELOSSE (MHNH)
- [25] Taking a meta view on the skin - identity redefined - Cécilia BOGNON (SORBONNE UNIVERSITY)
- [26] Fabrics & Skin: an analogical exploration of this skin-tissue interconnection - Corinne DÉCHELETTE (LA PEAU AUTREMENT)