

Vieillesse cutané

Les interactions microbiote-peau

Contexte

Notre peau, le plus grand organe du corps humain, est recouverte d'un véritable écosystème composé de bactéries, de champignons et de virus. Cette population de micro-organismes constitue le microbiote cutané^[1]. Avec l'âge, la peau subit des changements dépendant de facteurs endogènes inscrits dans l'information génétique et de facteurs exogènes tels que l'exposition au soleil et aux polluants. Le vieillissement de la peau se manifeste par des signes cliniques et physiologiques tels que la diminution de production de sueur et de sébum et l'affaiblissement du système immunitaire. Ces modifications affectent de façon importante l'état physiologique de la peau, notamment son pH et sa composition lipidique et par conséquent la composition du microbiote cutané^[2]. Ce dernier fait l'objet de nombreuses études, notamment dans le domaine de la cosmétique. Un grand nombre de thérapies basées sur les sciences microbiologiques existent déjà pour traiter des pathologies et des changements physiologiques cutanés comme l'acné, l'eczéma ou encore le vieillissement cutané. Une meilleure compréhension du rôle du microbiote dans le vieillissement de la peau permettrait de développer de nouvelles technologies plus efficaces dans le traitement des troubles cutanés liés à l'âge.

Le microbiote, un véritable écosystème microscopique

Le microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes peuplant un organe. Il ne doit pas être confondu avec le microbiome qui correspond à l'ensemble des génomes de ces micro-organismes^[3]. Le microbiome est propre à chaque individu. Véritable carte d'identité microbiologique, il est défini par des facteurs propres à l'hôte tels que son patrimoine génétique, son sexe

LES EXPERTS



Elyne GRIDELET
Expertox



Romane MABILOTTE
Expertox



Dr. Stephane PIRNAY
Pharm.D., Ph.D. Expertox,
Expert toxicologue,
Chevalier du mérite agricole

et son âge, mais il peut varier sous l'influence de facteurs extérieurs (environnement, qualité de l'air, contacts avec les autres personnes et les animaux)^[4]. Bien que la composition du microbiote cutané soit dépendante de chaque individu, on retrouve tout de même une répartition des micro-organismes commune à tous les microbiotes, avec une prédominance du règne bactérien. Ainsi, l'espèce lipophile *Propionibacterium* est majoritaire dans les sites gras alors que *Staphylococcus* et *Corynebacterium* sont prédominantes dans les sites humides. La flore fongique est quant à elle plutôt uniforme sur le corps et elle est majoritairement représentée par le genre *Malassezia*^[5]. On estime la densité de micro-organismes sur la peau à 1 milliard de micro-organismes par cm² de peau^[1].

La cohabitation entre un individu et son microbiote cutané repose sur une symbiose et sur des interactions. Cela signifie que chacun tire un bénéfice de cette relation sans pour autant menacer la vie de l'autre. Les micro-organismes trouvent de quoi se nourrir sur notre peau. En échange, ils maintiennent l'homéostasie cutanée et contribuent au renforcement de la barrière cutanée par

la formation d'un biofilm, participant ainsi à la protection contre l'environnement et les pathogènes. Les micro-organismes du microbiote empêchent le développement de pathogènes en produisant des peptides antimicrobiens. Les autres rôles du microbiote cutané sont la régulation du système immunitaire et du système inflammatoire, la régulation du pH et la cicatrisation^[6]. Ces propriétés les rendent indispensables à la qualité et à la santé de la peau. Le microbiote cutané est un écosystème fragile qui peut être déséquilibré par une prolifération excessive de certains micro-organismes ou une installation de micro-organismes pathogènes. Ce déséquilibre a des conséquences plus ou moins graves sur la peau, allant de l'apparition de pellicules sur le cuir chevelu au développement de pathologies cutanées telles que la dermatite atopique, le psoriasis ou l'acné^[1]. Aujourd'hui, il existe un large panel de technologies, bien connues ou encore en développement, utilisées en cosmétiques et en pharmacologie pour rétablir l'équilibre du microbiote cutané. Elles se divisent en 4 grandes familles : les prébiotiques, les probiotiques, les postbiotiques et les antibiotiques ciblés. Les prébiotiques sont des nutriments consommés par les micro-organismes. En sélectionnant les prébiotiques spécifiques aux micro-organismes naturellement présents dans notre microbiote cutané, il est possible de favoriser leur développement aux dépens des micro-organismes pathogènes. Les probiotiques

sont des micro-organismes vivants que l'on ajoute directement sur la peau. Il est également possible d'apporter à la peau des molécules produites par des micro-organismes afin de compenser leur absence, il s'agit des postbiotiques. Enfin, la dernière approche consiste à utiliser des phages, virus dont le rôle est de détruire de façon ciblée des bactéries et agissant comme un antibiotique naturel^[7].

Le processus complexe et multifactoriel du vieillissement

Le vieillissement est un processus qui a lieu tout au long de la vie au niveau moléculaire et cellulaire et qui mène à une détérioration des structures et des fonctions des organes. Ce processus biologique est ancré dans notre information génétique, ce qui en fait un processus inévitable et irréversible. Il peut tout de même être accéléré ou ralenti par la modification de facteurs externes qui agissent sur les mécanismes impliqués dans le processus biologique du vieillissement. Ces mécanismes sont les altérations génétiques et épigénétiques, l'accumulation de protéines, le stress oxydatif, le dysfonctionnement des mitochondries et la sénescence cellulaire, qui tient un rôle majeur dans le vieillissement cutané^[6].

Le processus de vieillissement de la peau repose sur des facteurs intrinsèques et extrinsèques. Les facteurs intrinsèques correspondent à des changements physiologiques liés à l'information génétique, aux hormones et aux changements métaboliques des cellules. Ces modifications ont pour conséquence une diminution de la production de collagène et de lipides, un amincissement de l'épiderme et une diminution de la sécrétion de sébum. Quant aux facteurs extrinsèques, il s'agit principalement du rayonnement ultraviolet, mais également du régime alimentaire, de l'exposition aux produits chimiques et de la pollution de l'air. Ces facteurs ajoutent aux signes précédents une modification de la pigmentation, une diminution de l'élasticité et de la production de

fibroblastes et un appauvrissement de la matrice extracellulaire. Toutes ces altérations provoquent un affaiblissement du système immunitaire^[6].

L'effet du vieillissement sur le microbiote cutané

Toutes ces altérations de la peau ne sont pas sans effet sur le microbiote cutané.

Notre peau, le plus grand organe du corps humain, est recouverte d'un véritable écosystème composé de bactéries, de champignons et de virus. Cette population de micro-organismes constitue le microbiote cutané.

Des études génomiques ont permis de caractériser les microbiotes cutanés de différents sites et à différents âges afin de mieux comprendre le rôle du microbiome dans le vieillissement cutané. Des études cliniques ont révélé deux modifications majoritaires du microbiote accompagnant le vieillissement: une diversification de la population microbienne et une modification de sa composition.

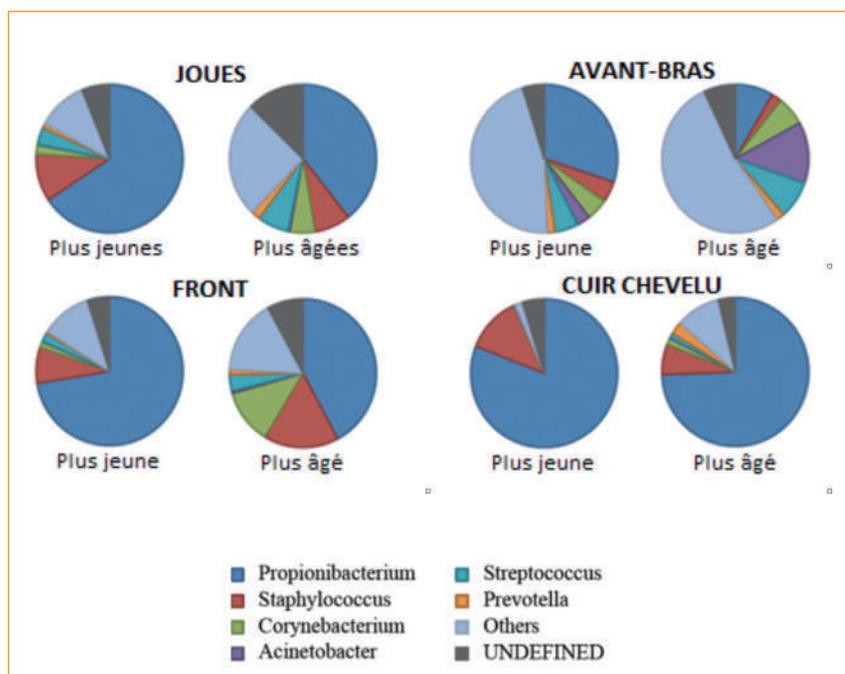
Une étude clinique a été menée sur deux groupes d'âge de femmes japonaises: un groupe « jeune » (23–37 ans) et un groupe

« âgé » (60–76 ans), et sur les microbiotes de 4 sites cutanés: joues, front, cuir chevelu et avant-bras. L'analyse de la richesse des espèces a montré une diversité des espèces plus élevée chez les individus âgés sur tous les sites cutanés, avec toutefois une différence statistique plus significative entre les 2 groupes au niveau des joues et du front^[4].

L'étude des profils taxonomiques des microbiotes des quatre sites cutanés à différentes échelles a permis d'identifier les micro-organismes présents dans les deux groupes et ainsi de déterminer les modifications de composition en fonction de l'âge.

Échelle du phylum

L'étude des profils taxonomiques des quatre microbiotes a révélé les phyla bactériens majoritaires suivants: Firmicutes, Bacteroidetes, Protéobactéries et ►►►



▲ Comparaisons des abondances des 6 genres bactériens majoritaires dans les différents microbiotes entre les 2 groupes d'âge (N. Shibagaki et al. 2017).



►►► Actinomycètes, ce dernier étant le plus présenté dans les quatre sites cutanés avec une proportion allant jusqu'à 83,3% sur le cuir chevelu. La comparaison des abondances des quatre phyla entre les deux groupes a permis de relever chez le groupe « âgé » une diminution de l'abondance des Actinomycètes et une augmentation de l'abondance des trois autres phyla^[4].

Échelle du genre

À l'échelle du genre, six genres bactériens ont été retrouvés en majorité dans les différents microbiotes, à savoir *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* et *Prevotella*. Parmi

eux, *Propionibacterium*, genre majoritaire des Actinomycètes, était le plus abondant. Les études comparatives de l'abondance de ces genres ont montré une importante diminution de *Propionibacterium* dans le groupe « âgé », ce qui est cohérent avec l'observation de la diminution de l'abondance des Actinomycètes. De plus, une diminution de l'abondance de *Staphylococcus*, sauf sur le front, et une augmentation de l'abondance de *Corynebacterium*, *Acinetobacter*, *Streptococcus* et *Prevotella* ont été observées^[4].

Échelle des espèces

Les espèces constituant les différents microbiotes dans les deux groupes

d'âge ont été identifiées afin de définir lesquelles interviennent dans les différences liées à l'âge. Les analyses ont permis d'identifier 38 espèces, dont 31 étaient surreprésentées dans le groupe « âgé » contre 7 dans le groupe « jeune ». Certaines espèces sont spécifiques à un microbiote tandis que d'autres sont présentes dans différents microbiotes. Les séquences ADN des 38 espèces ont été comparées avec des bases de données afin de déterminer leur spécificité et il s'est avéré que 16 espèces étaient des bactéries buccales normales. Ces 16 espèces étaient significativement présentes dans les différents microbiotes du groupe « âgé »^[4].

Conséquences des modifications du microbiote sur la peau

Le vieillissement s'accompagne d'une multitude de signes cliniques et physiologiques. La diminution des sécrétions sébacées et sudorales et la diminution du renouvellement des cellules cutanées en font partie. Ces phénomènes ont pour conséquences une raréfaction des nutriments sur la peau, entraînant la diminution du nombre de certaines bactéries. C'est le cas du genre *Propionibacterium*, qui colonise de préférence les sites cutanés riches en sébum, ce qui explique la réduction du nombre de *Propionibacterium* observée chez des personnes âgées. Or, *Propionibacterium* joue un rôle important pour la peau puisqu'il sécrète des substances antimicrobiennes et des acides gras à chaînes courtes et participe à l'immunomodulation. La diminution de l'abondance de ces bactéries prive donc la peau de ces bénéfiques et contribue à l'apparition des signes cliniques et physiologiques du vieillissement^[4]. De plus, certains signes du vieillissement, en particulier les rides et les taches, ont été associés à la présence de deux taxons de *Corynebacterium*^[8] Le système immunitaire tient un rôle également très important. En effet, en s'affaiblissant avec l'âge, il exerce une sélection moins forte sur les bactéries qui colonisent la

peau, expliquant ainsi la richesse des espèces sur les peaux âgées, parmi lesquelles des espèces pathogènes.

Conclusion

Le microbiote cutané est fortement impacté par les modifications physiologiques de la peau liées à l'âge. Les peaux plus âgées présentent une plus grande diversité d'espèces bactériennes, mais peuvent perdre en abondance pour certaines espèces bactériennes. Ces diminutions d'abondances s'accompagnent d'une perte de bénéfiques pour la peau, qui conduisent à l'apparition des signes du vieillissement cutané. Les modifications du microbiote cutané liées à l'âge ne sont pas uniformes, elles dépendent du site cutané. La présence de nombreuses espèces bactériennes buccales

Le développement de formules cosmétiques permettant de ralentir plus efficacement le vieillissement cutané en agissant sur le microbiote est toujours un sujet de recherche.

sur la peau des personnes âgées suggère que ces bactéries contribuent à la diversification bactérienne et à l'altération des peaux âgées. Il existe des liens spécifiques entre les différentes bactéries qui composent le microbiote cutané et les signes de l'âge.

En conclusion, les phénomènes naturels apparaissant avec l'âge ont des conséquences sur la composition du microbiote cutané. Ces modifications du microbiote ont elles-mêmes des effets sur la peau qui provoquent l'apparition des signes du vieillissement. Le développement de formules cosmétiques permettant de ralentir plus efficacement le vieillissement cutané en agissant sur le microbiote est toujours un sujet de

Références bibliographiques

1. Bonté, F., Girard, D., Archambault, J. C., & Desmoulière, A. (2019). Skin changes during ageing. *Biochemistry and cell biology of ageing: Part II clinical science*, 249–280.
2. Khmaladze, I., Leonardi, M., Fabre, S., Messara, C., & Mavon, A. (2020). The skin interactome: a holistic "genome-microbiome-exposome" approach to understand and modulate skin health and aging. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 1021–1040.
3. TheBioArte, Le microbiote Aperçu de votre identité microbienne (2023) [consulté le 22/05/2023]. Disponible sur : Le microbiote - The BioArte.
4. Shibagaki, N., Suda, W., Clavaud, C., Bastien, P., Takayasu, L., Iioka, E., ... & Hattori, M. (2017). Aging-related changes in the diversity of women's skin microbiomes associated with oral bacteria. *Scientific reports*, 7(1), 10567.
5. Byrd, A. L., Belkaid, Y., & Segre, J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 16(3), 143–155.
6. Ratanapokasatit, Y., Laisuan, W., Rattananukrom, T., Petchlorlian, A., Thaipisuttikul, I., & Sompornrattanaphan, M. (2022). How microbiomes affect skin aging The updated evidence and current perspectives. *Life*, 12(7), 936.
7. L'Oréal Groupe, L'avenir des cosmétiques se joue dans le microbiome, [consulté le 16/05/2023] Disponible sur : L'avenir des cosmétiques se joue dans le microbiome (loreal.com)
8. Dimitriu, P. A., Iker, B., Malik, K., Leung, H., Mohn, W. W., & Hillebrand, G. G. (2019). New insights into the intrinsic and extrinsic factors that shape the human skin microbiome. *MBio*, 10(4), 10–1128.
9. Céline ANDREY, Stephane PIRNAY. EXPERTO. Les méthodes pour déterminer le passage transcutané. *Cosmeticobs*. 2015.
10. Seite, S., & Bieber, T. (2015). Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 479–483.

recherche. En revanche, des soins cosmétiques utilisés dans le traitement de certaines affections de la peau existent déjà. C'est le cas des traitements de la dermatite atopique.

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire de la peau caractérisée par une altération de la barrière cutanée. Au niveau microbiologique, on observe sur les peaux des personnes atteintes de dermatite atopique une surabondance de bactéries *Staphylococcus aureus* et une diminution de la diversité microbienne dans le microbiote cutané. Une déficience en peptides antimicrobiens et un accès facilité à des substrats

complexes, dû à la mauvaise qualité de la barrière cutanée, permet la prolifération de *S. aureus*, qui engendre elle-même un appauvrissement du microbiote cutané. Certaines formules cosmétiques à visée dermatologique contiennent des substances (agents émollients, humectants, agents occlusifs) qui permettent de restaurer les lipides de la couche cornée et le film hydrolipidique. Quid alors du passage transcutané⁽⁹⁾, est-il modifié pour autant? Des investigations seraient alors nécessaires, d'autant plus que ces substances présentent un intérêt notable en rétablissant l'équilibre du microbiote cutané⁽¹⁰⁾. ●