

# 1<sup>er</sup> Sommet de l'Écobiologie, 18 et 19 avril 2018 – Split, Croatie

Rémi Maghia

Brest  
r.maghia@cegetel.net



## Comprendre les enjeux de l'écobiologie

Le premier Sommet de l'Écobiologie s'est tenu à Split en Croatie, sur les rives de l'Adriatique, les 18 et 19 avril 2018. Des scientifiques et chercheurs du monde entier, dont plusieurs Prix Nobel, ont pris part à cette rencontre inédite. Organisé par Jean-Noël Thorel, fondateur du groupe Naos (Bioderma, Institut Esthederm, État Pur) et le Professeur Miroslav Radman (fondateur du MedILS), l'événement a permis d'explorer une nouvelle approche, au service de la nature, des êtres humains, du vivant, et doit être considéré comme un moment fondateur concernant la biologie humaine en général et le processus de vieillissement en particulier, tous les aspects de la santé et du bien-être des humains au fil de la vie.

## Un autre regard sur les sciences

Au carrefour des sciences de la vie, l'écobiologie prend en compte les interactions entre l'humain, l'environnement et la cellule. Aujourd'hui, toutes les découvertes scientifiques convergent vers la même idée : l'humain et la vie sont au centre d'un écosystème complexe, que l'on observe l'immensément grand (l'univers) ou l'infiniment petit (la cellule). Les temps modernes ont fait avancer la connaissance comme jamais, mais les différents champs scientifiques sont restés jusqu'ici très cloisonnés. Le temps de la Renaissance est arrivé.

L'écobiologie défend l'évidence d'une science plus intégrée, puisque tout est lié dans notre écosystème. Ses maîtres-mots sont : interactions, réseau, interdépendance, synergie, collaboration, transversalité, communauté. Au fil du temps, nous comprenons que rien ne doit être considéré isolément : l'humain est intimement connecté à son environnement, les processus vitaux sont indissociables les uns des autres, les cellules communiquent entre elles (« *la solidarité cellulaire* » du Pr Radman), l'intestin est un deuxième cerveau, la peau aussi à sa façon ; en résumé, l'interactivité biologique est devenue une évidence.

Aboutissement logique de cette prise de conscience, l'écobiologie a pour ambition d'élargir le regard, de prendre du recul, « *zoom out* » comme le dit Miroslav Radman, pour comprendre les processus dans leur ensemble. « *Quand le sage désigne la lune, l'idiot regarde le doigt* ». . . L'écobiologie privilégie un point de vue plus global, plus macro et avant tout interdisciplinaire. Ce nouveau mode de pensée systémique a de grandes ambitions, puisqu'en prenant en compte toutes les dimensions de la biologie humaine, il doit révolutionner le bien-être, la santé, le bien-vieillir, le vivre-mieux le plus longtemps possible.

Nous vous rapportons trois communications scientifiques sélectionnées parmi l'ensemble des thématiques philosophiques, sociétales, expérimentales et artistiques.

## Un nouveau domaine de recherche en écobiologie : le microbiome

*D'après la communication orale du Professeur Brigitte Dreno, CHU Nantes, France.*

Le microbiome cutané représente une cible thérapeutique récente en dermatologie : car c'est un nouvel organe découvert récemment et qui se situe à la surface de la peau. Songez que votre microbiome cutané représente 3 % de votre masse corporelle.

Jusqu'à récemment, la peau était considérée comme le plus grand organe de notre corps (3 à 4 kg, 1,5 m<sup>2</sup> de surface), ce qu'il reste, et le plus grand tissu directement en interface avec l'environnement, ce qu'il n'est plus. En effet, le microbiome cutané est ce nouvel organe qui assure cette interface.

*In utero* la peau est stérile. Après la naissance, le microbiome cutané crée un nouvel organe à la surface de la peau, en homéostasie avec l'environnement. Ainsi, chaque nouveau-né a son propre microbiome cutané. Les annexes sont aussi colonisées.

On peut donc dire que le microbiome cutané est la communauté écologique des micro-organismes commensaux et pathogènes qui partagent notre espace corporel.

Le microbiome cutané est divisé en :

- Agents infectieux *résidents*, réunissant les microbes commensaux qui colonisent normalement la peau et en homéostasie avec l'hôte.
- Agents infectieux *transitoires* : microbes pathogènes, provenant de l'environnement, qui

colonisent temporairement sur la peau (tels que *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*).

Le profil du microbiome n'est pas identique sur toutes les parties du corps. Cela dépend de facteurs tels que le pH, l'humidité, la salinité, la composition du sébum.

### L'effet du changement climatique sur les maladies de la peau en Amérique du Nord

Il y a quasiment un accord universel chez les scientifiques pour considérer que la terre se réchauffe. Une étude réalisée en Amérique du Nord a montré que cela induisait des modifications dans la composition des virus, bactéries, champignons et parasites colonisant la peau, aboutissant à une activation de l'immunité innée source d'inflammation cutanée. Ainsi, les dermatologues devront à l'avenir savoir reconnaître les maladies de la peau associées au changement du climat.

### Le microbiome cutané et l'immunité innée intercommuniquent continuellement

L'inflammation de la peau est induite par l'activation de l'immunité innée. Cette dernière est constituée :

- Des récepteurs exprimés à la fois à la surface des kératinocytes et en intracellulaire : les PPR (*Pattern Recognition Receptors*), comprenant :
  - *Toll Like Receptors* (TLR)
  - *Peroxisome Activated Receptors* (PAR)
  - *Nod-Like intra cellular Receptors* (NLR 1-3)
  - *Rig Like intra cellular Receptors* (RLR virus)
- Des peptides antimicrobiens (PAM) :
  - Les *Natural "antibiotic-like"* secrétés par les cellules de la peau.

La maladie cutanée inflammatoire est la résultante d'une altération de l'homéostasie du microbiome cutané, conduisant à l'activation de l'immunité innée. L'inflammation chronique est plus fréquente chez des sujets génétiquement prédisposés.

### Les bactéries résidentes du microbiome cutané dialoguent entre elles

1. Elles maintiennent ainsi l'homéostasie de la communauté microbienne résidente.
2. Elles préviennent la colonisation par des bactéries pathogènes.

Le *Cutibacterium acnes* (nouveau nom du *P. acnes*) résident du follicule pilo-sébacé aide au maintien de l'homéostasie du microbiote du follicule pileux en inhibant le développement de *S. epidermidis* et de *S. pyogenes*.

Pour cela, il sécrète des PAM ou induit leur sécrétion par les cellules de l'épiderme.

De plus, il agit aussi :

- En maintenant le pH acide du follicule pilo-sébacé.
- En hydrolysant les triglycérides du sébum.
- En sécrétant de l'acide propionique.

De son côté, *S. epidermidis* inhibe la prolifération de *C. acnes* :

- En favorisant la fermentation du glycérol naturellement produit dans la peau.
- En induisant la production d'acide succinique.

### Les bactéries commensales de la peau dialoguent entre elles continuellement pour maintenir l'homéostasie du microbiome cutané

La flore commensale cutanée bloque la prolifération de *Staphylococcus aureus* :

1. Le *Staphylococcus coagulase-négatif* produit des antibiotiques qui inhibent *S. aureus*.
2. Le *S. epidermidis* inhibe la formation de biofilm de *S. aureus* par la production d'endopeptidase et stimule la production de PAM par les kératinocytes qui tuent le *S. aureus*.
3. Le *S. hominis* produit des antibiotiques qui agissent en synergie avec le *human antimicrobial peptide LL-37* pour diminuer la colonisation par le *S. aureus*. Au contraire, *C. acnes* produit des coproporphyrines III qui favorisent l'agrégation de *S. aureus* et la formation de biofilm.

En plus de sécréter des PAM, *C. Acnes* sécrète aussi des vésicules extracellulaires. Ces vésicules hébergent différentes protéines impliquées principalement dans l'antibiorésistance, la compétition bactérienne, l'adhérence cellulaire, la virulence et l'immunogénicité.

### Quelques exemples pratiques où la perte de l'homéostasie du microbiome cutané active l'immunité innée avec pour conséquence le développement d'une inflammation chronique

**Les gels nettoyants** : nettoyer intensivement la peau induit une rupture de la barrière cutanée, avec perte de PAM et ainsi altération des fonctions de l'immunité innée. Utiliser des détergents peut aggraver la perte en PAM, en particulier dans les zones grasses (glandes sébacées). Utiliser un nettoyant de pH voisin de 8 altère également la barrière cutanée, dont le pH est voisin de 5,5, et altère le microbiome ; cela augmente l'activité kallikréine 5 conduisant à un dysfonctionnement de la barrière cutanée.

**L'isotrétinoïne** altère la barrière cutanée en induisant l'apoptose des sébocytes et donc la diminution du film lipidique de surface, dont la composition est également altérée. Ceci modifie l'homéostasie du microbiome cutané et facilite le développement de

*S. aureus*. De plus, l'absence de prescription de soins cutanés en augmente l'impact.

**La diminution de la diversité des phylotypes de *C. acnes* chez les patients avec une acné sévère du dos** est associée à une perte de la diversité des phylotypes de *C. acnes* à la fois sur le visage et sur le dos. Le phylotype prédominant est IA1 (présent à 91 % sur le dos).

**Les antibiotiques induisent une pression sélective sur les bactéries du microbiome cutané**, favorisant la prolifération de souches résistantes de *C. acnes*, streptocoques et staphylocoques.

**Microbiome, dermatite atopique et autres dermatoses inflammatoires**

On a des preuves que la dysbiose du microbiome cutané humain favorise l'inflammation chronique présente dans la dermatite atopique : la colonisation de la peau par *Staphylococcus aureus* précède le diagnostic clinique de dermatite atopique dans l'enfance.

Le microbiome cutané est altéré dans la maladie de Verneuil pré-clinique.

**Les traitements du futur !**

Le microbiome pourrait constituer la source des prochains traitements anti-inflammatoires « écobioologiques » de la peau.

Un protocole thérapeutique d'avenir pourrait être ainsi constitué des étapes suivantes : écouvillonnage du microbiote, identifications des bactéries les plus nombreuses, isolement de certaines bactéries d'intérêt, tests optionnels sur animaux, utilisation à titre thérapeutique de capsules ou de crème probiotique ou prébiotique.

Les futurs traitements pourraient comprendre des probiotiques et des peptides antimicrobiens : la littérature rapporte déjà quelques études cliniques dans l'acné (une étude) et la dermatite atopique.

**Comment innover en cosmétologie ?**

**D'après la communication orale de M. Éric Perrier, Directeur de l'Innovation & de la Recherche, NAOS, Aix-en-Provence, France.**

En fait, la peau n'est plus l'interface entre l'intérieur et l'extérieur : il y a une nouvelle couche de cellules vivantes, le microbiote, qui est composé de centaines voire de milliers de différentes espèces de bactéries ou de micro-organismes. Il est compliqué d'analyser les relations entre les différentes cellules, la façon dont les cellules inter-réagissent. Maintenant nous avons un composant au-dessus des cellules, qui complexifie encore plus au final la façon dont nous avons à intervenir en cosmétique. Il existe un ensemble de communications entre ces

micro-organismes, mais aussi avec les kératinocytes et les fibroblastes. Il faut beaucoup d'études pour comprendre réellement ce qui se passe : ce qui est absolument pertinent dans notre domaine, c'est l'immunité innée, à savoir la synthèse de peptides qui ont des propriétés antibiotiques, nous avons gardé cela de l'évolution. C'est ce qui permet à la peau des grenouilles de se défendre contre les bactéries. Il est très intéressant de comprendre que la peau elle-même est capable de produire ses propres antibiotiques, ses propres défenses contre l'agression microbienne ou chimique. Cette connaissance nous permet de développer certains produits cosmétiques capables de stimuler le système auto-immun, plutôt que d'incorporer des conservateurs, ou des molécules qui tuent toutes les bactéries sans exception. Il s'agit de stimuler le système auto-immun, dans le but d'augmenter, par exemple, la production de certaines bêta-défensines qui inhibent spécifiquement le développement de certaines bactéries, permettant ainsi d'éviter certaines pathologies comme l'acné et la dermatite atopique dont a précédemment parlé Brigitte Dreno.

Ces systèmes de connexion entre les différentes couches de la peau nous apprennent à être de plus en plus écobioologistes.

Le système inné nous amène à améliorer notre capacité à développer certaines molécules pures. Le système inné doit être stimulé, sans provoquer de réponse pro-inflammatoire de la peau. Notre but à tout prix est de bloquer toute inflammation chronique dans les années à venir.

Nous sommes écobioologistes en termes de production et de développement des cosmétiques si :

*Premièrement* : nous sommes capables d'utiliser peu de molécules, et des molécules pures, pour éviter de fortes réactions de la peau.

*Deuxièmement* : nous créons des conditions et des formulations qui évitent, autant que se faire se peut, toute inflammation chronique quand elles sont appliquées à la surface de la peau. En effet, nous avons vu ce que cela représente en terme d'inflammation et vu les conséquences de l'inflammation chronique.

*Troisièmement* : nous maintenons la fonction barrière, par exemple en ce qui concerne la perte en eau ; maintenir la fonction, voire l'améliorer. Car si cette fonction barrière, protection de l'interne, n'est pas préservée, nous ne sommes pas écobioologistes.

Nous avons des modèles de peau, épiderme et derme reconstitués en 3D, qui nous permettent d'étudier plus en détail la cascade de réactions inflammatoires que nous pouvons détecter. Cela permet d'analyser molécule par molécule laquelle

nous pouvons incorporer dans une formulation cosmétique, ou à l'inverse, celle que nous devrions retirer, car elle induit une cascade d'évènements conduisant au final à l'inflammation. Il est possible à présent de screener les substances, pour développer les cosmétiques, afin d'utiliser la bonne molécule à la bonne concentration, sans surdosage source d'inflammation.

Le fait d'avoir des molécules purifiées permet d'évaluer très précisément l'effet-dose de la molécule, à quelle dose nous avons une réponse biologique, à quelle concentration nous avons un effet délétère. Quand vous avez une « soupe » de molécules, il est beaucoup plus difficile de déterminer ces paramètres, d'analyse très précise.

Le « *cocktail effect* » est par lui-même très complexe à analyser ; il provient du fait que nous sommes entourés de millions de nouvelles molécules, que nous avons été incapables de voir depuis trois cents mille années. La révolution chimique a fait que nous avons pu créer des millions de nouvelles molécules, qui nous entourent, dans la nourriture, dans les médicaments, et aussi dans le domaine de la cosmétique. Le « *cocktail effect* » provient du fait que chacune des molécules est à une dose basse, sans effet nocif, mais la conjonction des molécules crée un effet biologique négatif. Nous avons des modèles, qui nous permettent d'identifier plus précisément l'inflammation et la réponse à ces stimulations, mais nous devons rester humbles devant la découverte continuelle de nouveaux effets inattendus.

### Comment la peau se défend-elle par elle-même face aux agressions extérieures ?

**D'après la communication orale de M. Peter Karran, chercheur, Francis Crick Institute, Londres, UK.**

Quelles agressions la peau subit-elle ? Quelles sont ses défenses ? Qu'arrive-t-il quand ces défenses échouent ? Quels sont les dégâts au niveau de l'ADN et des protéines ? Enfin, quel rôle joue l'oxydation des protéines dans le cancer et le vieillissement ?

Les menaces internes pour l'ADN cutané sont l'eau (déamination et dépurination) et l'oxygène (oxydation, détérioration). Le système de réparation est très performant. Il existe un cycle de réparation constant dans les cellules de notre corps. La peau joue son rôle de barrière.

Les menaces externes pour l'ADN de la peau sont les radiations solaires. Le spectre solaire comprend les UV, le visible et l'infrarouge. Les UVB ne représentent que 5 % des UV atteignant la surface de la terre, tandis que la majorité des UVA l'atteignent.

Les lésions de l'ADN UVB-induites sont essentiellement dues à des dimères de pyrimidine. Il existe un système d'excision-réparation des nucléotides, très efficace, qui nous protège contre les détériorations dues aux UVB. Si le système ne fonctionne pas, cela conduit à des cancers de la peau. La signature des mutations dans les cancers de la peau (conversion le plus souvent de Py:C → vers Py:T) est liée à des lésions de l'ADN UVB-induites non réparées.

L'immunodépression thérapeutique est la deuxième grande cause de cancers de la peau. Les transplantés d'organe ont un risque de cancer de la peau considérablement augmenté de 100 fois.

Le laboratoire de Peter Karran s'est intéressé à ce sujet, notamment au rôle de l'azathioprine : les patients prenant ce médicament deviennent hypersensibles aux UVA mais pas aux UVB. Dans leur peau, environ 0,05 % du DNA G est remplacé par du 6-TG.

Or, le 6-TG est un chromophore UVA, un puissant photosensibilisant.

Les UVA génèrent des ROS (*Reactive Oxygen Species*) dans les cellules contenant des DNA 6-TG. Des cellules humaines kératinocytaires traitées avec des concentrations non toxiques de 6-TG, plus des doses non toxiques d'UVA, voient leur taux de survie chuter dramatiquement.

Les altérations causées par le DNA 6-TG s'exercent au niveau du DNA et au niveau des protéines. Au niveau du DNA, il s'agit de cassures de brin, d'altération de bases, de liens croisés inter-brins. Au niveau des protéines, il s'agit de carbonylation et d'oxydation cystéinique.

Le spectre des mutations dans les cancers de la peau chez des patients sous azathioprine est très proche de celui des cancers cutanés sporadiques. Il n'y a pas de preuve convaincante que l'association azathioprine/UVA induise des taux significatifs de dégâts de DNA muté. On se demande si cette association azathioprine/UVA n'augmenterait pas la mutagénicité des UVB ?

On a prouvé *in vitro* que si l'on traite des cellules par DNA 6-TG et UVA, on inhibe la réparation de l'ADN.

La *Replication Protein A* (RPA) est une protéine essentielle pour la réparation de l'ADN : on ne sait pas pourquoi, mais elle joue un rôle très important.

*Première implication de l'oxydation des protéines : le cancer.*

On connaît le rôle des UV solaires dans les cancers cutanés. On observe des taux très élevés de mutations dans les tumeurs cutanées, avec plus

de 70 % de signature UVB des mutations. La grande surprise est que les UVB soient utilisés en traitement de photothérapie, sans risque accru de cancers cutanés, que ce soit des UVB à spectre large ou à spectre étroit. Est-ce que les UVB solaires sont plus carcinogènes/mutagènes que les UVB purement artificiels ? Est-ce du fait que les UVB solaires arrivent sur terre avec les UVA ? (et les UVA joueraient un rôle important ainsi que l'oxydation des protéines).

*Autre implication de l'oxydation des protéines : le vieillissement.*

Dans le *Xeroderma Pigmentosum* (XP), on observe l'apparition ultra-précoce de cancers cutanés dans la première décennie de vie et un photo-vieillessement accéléré : les UVB entraînent les mutations qui entraînent le photo-vieillessement. Le photo-vieillessement habituel est UVA-dépendant (les UVA solaires traversent le verre, exemple du chauffeur de camion). Les cellules de patients XP n'ont pas d'anomalie de sensibilité aux UVA.

Le *Xeroderma Pigmentosum* est un exemple spécifique dans lequel une charge élevée de mutations UVB-induites s'associe avec les UVA (sources de ROS, de protéines oxydées) pour accélérer le vieillissement.

En conclusion, on peut dire que :

- L'oxydation des protéines joue un rôle central dans le photo-vieillessement.
- Les dégâts oxydatifs du DNA sont un simple marqueur du stress oxydatif.
- Les protéines mutées, mal repliées, sont susceptibles d'oxydation.
- L'activité protéasomique (requis pour éliminer les protéines oxydées) diminue avec l'âge.

### En conclusion de ce premier Sommet de l'Écobiologie de Split

Avons-nous assisté à l'éclosion d'une nouvelle spécialité, voire d'une nouvelle science ?

Il est difficile dès à présent de l'affirmer. Toujours est-il qu'indiscutablement la façon d'aborder la science, la médecine, la cosmétique, doit s'envisager différemment, dans un nouvel état d'esprit, non cloisonné, au service de la nature et du vivant.

Pour plus de précisions sur le sommet, nous vous invitons à vous rendre sur le site internet : <https://theecobiologysummit.com/>

**Soutien financier : Laboratoire Bioderma, groupe NAOS.**

**Liens d'intérêts :** interventions ponctuelles pour le Laboratoire Bioderma, groupe NAOS.

