

I Revues générales

Rôle de l'inflammation neurogène dans les peaux hyperréactives

RÉSUMÉ : Les peaux sensibles ou hyperréactives se définissent par la survenue de sensations déplaisantes (picotements, brûlures, douleurs, prurit, fourmillements) en réponse à des stimuli qui ne devraient normalement pas provoquer de telles sensations. Ceux-ci peuvent être de nature très différente, physique, chimique ou physicochimique.

Les neurorécepteurs sont des protéines sensorielles qui sont activées par une telle variété de facteurs. Ensuite, PAR-2 est activé au niveau des terminaisons nerveuses intraépidermiques puis il y a un relargage des neuromédiateurs. Nous avons mis en évidence des effets intéressants des hyaluronides d'algues et de l'Eau Thermale d'Uriage.



L. MISERY

Service de Dermatologie, CHU de BREST;
Laboratoire Interactions Epithéliums-Neurones
(LIEN), Université de Bretagne Occidentale.

Bien que l'expression soit impropre car toute peau est évidemment sensible, les peaux hyperréactives sont plus connues sous le nom de peaux sensibles. Le concept a émergé juste après la Seconde Guerre mondiale pour connaître un essor qui ne cesse de croître depuis les années 1990 [1]. Depuis, les progrès dans la compréhension de ce phénomène très fréquent – puisqu'il concerne environ la moitié de la population – sont importants.

Qu'est-ce qu'une peau hyperréactive ?

Une définition internationale n'a été proposée que récemment, grâce au *special interest group on sensitive skin from the International Forum for the Study of Itch* (IFSI) [2]. Ainsi, les peaux sensibles ou hyperréactives se définissent par la survenue de sensations déplaisantes (picotements, brûlures, douleurs, prurit, fourmillements) en réponse à des stimuli qui ne devraient normalement pas provoquer de telles sensations. Ces sensations déplaisantes ne peuvent pas être expliquées par des lésions attribuables à une maladie cutanée spécifique. La peau

peut apparaître normale ou être affligée d'un érythème. Les peaux sensibles peuvent atteindre toute localisation cutanée mais surtout le visage.

Ce même groupe a ensuite travaillé sur la physiopathologie [3]. Il a conclu que la peau sensible n'est pas un trouble immunologique mais qu'elle est liée à des altérations du système nerveux cutané, alors que des anomalies de la barrière cutanée sont fréquemment associées quoique sans relation directe de cause à effet. Le groupe a aussi conclu que des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de la peau sensible ainsi que les facteurs qui la déclenchent.

Quant à la conduite à tenir [3], le groupe suggérerait aux patients ayant une peau sensible d'éviter les facteurs déclencheurs possibles et d'utiliser des cosmétiques bien tolérés, notamment ceux qui contiennent des inhibiteurs de ces sensations cutanées désagréables. La prise en compte du rôle des facteurs psychosociaux, tels que le stress ou les attentes négatives, pourrait être pertinente pour des sous-groupes de patients. À ce jour, il n'existe aucun essai clinique soutenant

Revue générale

l'utilisation de médicaments topiques ou systémiques en cas de peau sensible. En général, les patients ayant une peau sensible nécessitent une approche personnalisée, prenant en compte les différents facteurs biomédicaux, neuronaux et psychosociaux affectant la peau sensible.

Les neurorécepteurs et l'inflammation neurogène

Les peaux sensibles sont un phénomène étrange puisqu'il y a une hyperréactivité de la peau à des facteurs non pathogènes en eux-mêmes, qui peuvent être aussi différents que les cosmétiques, l'eau, la chaleur, le froid, le vent, la climatisation ou le stress. Cette réaction hyperdéfensive inappropriée s'explique par l'activation de protéines sensorielles présentes à la surface des kératinocytes et des terminaisons nerveuses cutanées appelées neurorécepteurs.

Ces neurorécepteurs assurent donc la transduction d'un signal depuis l'extérieur du neurone vers l'intérieur [4]. Parmi ceux-ci, on trouve ainsi TRPV1 (activé par la chaleur, l'acidité ou la capsaïcine), TRPM8 (activé par le froid ou le menthol) ou TRPA1 (activé par le froid, le wasabi ou des phénols).

L'activation de ces neurorécepteurs conduit à la coactivation de récepteurs comme PAR-2 (activé par des protéases comme les kallitréines, la trypsine ou la tryptase) et au relargage de neuro-médiateurs dans la peau, qui médient alors cette inflammation neurogène en se liant à leurs récepteurs. Le neuro-médiateur le plus connu est la substance P et son récepteur ayant le plus d'affinités est NK1.

Étude in vitro de l'inflammation neurogène cutanée et effets des hialuronides d'algues

Dans une première collaboration avec les Laboratoires Dermatologiques Uriage,

nous avons mis au point une co-culture de neurones et de kératinocytes [5]. Dans ce modèle, nous reproduisons effectivement l'inflammation neurogène et donc le mécanisme principal des peaux sensibles. En effet, l'ajout de capsaïcine dans le milieu de culture induit le relargage de substance P. En ajoutant des extraits d'algues (*Laminaria digitata* et *Vernonia subultea*), ce relargage est nettement diminué. Cela suggère qu'ils ont un effet apaisant sur les peaux sensibles.

Interactions entre PAR-2 et TRPV1

Dans une deuxième collaboration avec les Laboratoires Dermatologiques Uriage, nous avons montré qu'il existait un cercle vicieux dans la peau, l'inflammation neurogène s'auto-entretenant une fois qu'elle était lancée [6]. Le rôle de TRPV1 et TRPA1 dans la modulation des gènes inflammatoires dans les neurones sensoriels et les cellules cutanées non neuronales est alors très important [7].

Nous avons ensuite voulu faire le lien avec l'activation de PAR-2 car cette activation de PAR-2 dans les kératinocytes stimule aussi l'inflammation via la pro-

duction calcium-dépendante de médiateurs tels que l'IL-1 β , le TNF α et la TSLP. Dans cette nouvelle étude [8], nous avons étudié la signalisation calcique de PAR-2 et la production consécutive de médiateurs inflammatoires dans des kératinocytes. La stimulation par le peptide SLIGKV, activateur de PAR-2, a favorisé l'épuisement des réserves de calcium dans les kératinocytes mais cette déplétion n'a pas déclenché l'entrée de calcium par stockage via ORAI1 dans les kératinocytes. L'inhibition de la phospholipase C et l'inhibition concomitante de TRPV1 et du récepteur de l'inositol triphosphate (InsP3R) dans les kératinocytes ont aboli la déplétion des réserves de calcium provoquée par SLIGKV, l'activité NF- κ B et la production de médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1 β , le TNF α et la TSLP. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un rôle clé de l'InsP3R et du TRPV1 au niveau des réserves internes de Ca²⁺, dans la libération de Ca²⁺ provoquée par PAR-2 et l'inflammation cutanée qui en résulte.

Nous avons ainsi montré comment PAR-2 et TRPV1 étaient intimement liés dans la genèse et l'auto-entretien de l'inflammation neurogène (fig. 1).

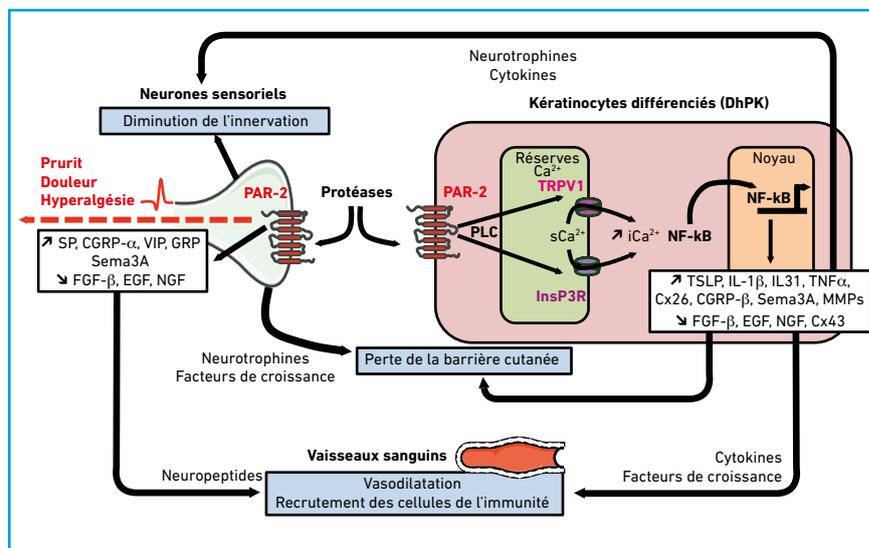


Fig. 1 : Schéma de synthèse des mécanismes cellulaires et intracellulaires de PAR-2 dans les neurones sensoriels et les kératinocytes.

■ Effets de l'Eau Thermale d'Uriage

Dans un premier temps, nous avons montré que la composition en sels minéraux de l'Eau Thermale d'Uriage lui conférait un caractère isotonique et préservait l'activité des kératinocytes. Dans un second temps, nous avons montré que les variations d'expression de différents marqueurs inflammatoires induites par l'activation de PAR-2 n'étaient pas retrouvées en ajoutant l'Eau Thermale d'Uriage (fig. 2). C'est en particulier le cas de la TSLP, très impliquée dans le prurit.

■ Conclusion

Les peaux sensibles étant essentiellement liées à l'inflammation, il est important que des cosmétiques apaisants puissent avoir des effets inhibiteurs des voies intriquant TRPV1 et PAR-2

pour diminuer, voire abolir, le relargage consécutif de substance P dans ce cadre.

BIBLIOGRAPHIE

1. MISERY L. Histoire des peaux sensibles. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:247-251.

POINTS FORTS

- Les peaux sensibles ou hyperréactives sont définies par la survenue de sensations désagréables en réponse à des facteurs non pathogènes par eux-mêmes.
- Les peaux sensibles sont liées à l'inflammation neurogène.
- L'inflammation neurogène est due à une activation anormale de neurorécepteurs qui conduit au relargage de neuromédiateurs dans la peau.
- Cette inflammation s'auto-entretient et il faut tenter de rompre ce cercle vicieux.

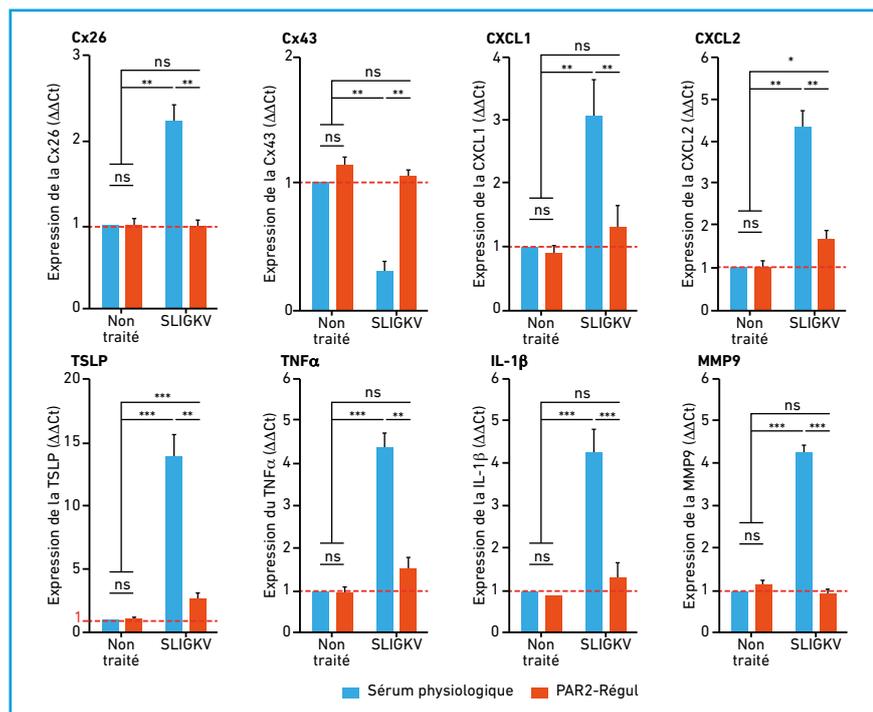


Fig. 2 : Effets de l'Eau Thermale d'Uriage (brevet déposé PAR2-Régul) sur la modulation de l'expression de la Cx26 et -43, les CXCL1 et -2, le TNFα, IL-1β, la TSLP et la MMP9 induite par PAR-2 dans des kératinocytes. Graphiques représentant l'expression relative de 8 gènes d'intérêt selon la méthode des ΔΔCt suite à l'incubation sur 4 h de 100 μM de SLIGKV, le peptide agoniste de PAR-2, sur les DHPK dans le milieu de culture dilué au 1/2 avec l'Eau Thermale Uriage (Uriage water) ou avec du sérum physiologique. Le graphique représente les valeurs moyennes ± SEM de n = 3 expériences indépendantes. La significativité a été analysée par le test ANOVA one-way: * = p < 0,05; ** = p < 0,01; *** = p < 0,001; ns = non significatif.

2. MISERY L, STÄNDER S, SZEPIETOWSKI JC *et al.* Definition of Sensitive Skin: An Expert Position Paper from the Special Interest Group on Sensitive Skin of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:4-6.
3. MISERY L, WEISSHAAR E, BRENAUT E *et al.* Pathophysiology and management of sensitive skin: Position paper from the Special interest Group on sensitive skin of the International Forum for the Study of Itch (IFSI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:222-229.
4. RUPPENSTEIN A, LIMBERG MM, LOSER K *et al.* Involvement of Neuro-Immune Interactions in Pruritus With Special Focus on Receptor Expressions. *Front Med*, 2021;8:627985.
5. PEREIRA U, BOULAIS N, LEBONVALLET N *et al.* Development of an in vitro coculture of primary sensitive pig neurons and keratinocytes for the study of cutaneous neurogenic inflammation. *Exp Dermatol*, 2010;19:931-935.
6. GOUIN O, LEBONVALLET N, L'HERONDELLE K *et al.* Self-maintenance of neurogenic inflammation contributes to a vicious cycle in skin. *Exp Dermatol*, 2015;24:723-726.
7. GOUIN O, L'HERONDELLE K, LEBONVALLET N *et al.* TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell*, 2017;8:644-661.
8. GOUIN O, L'HERONDELLE K, BUSCAGLIA P *et al.* Major Role for TRPV1 and InsP3R in PAR2-Elicited Inflammatory Mediator Production in Differentiated Human Keratinocytes. *Invest Dermatol*, 2018;138:1564-1572.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.