

## Exposome / *Exposome*

# Apaiser les peaux sensibles et réactives des effets de l'exposome

L'exposome, qui compte à la fois les facteurs environnementaux et comportementaux, est reconnu pour avoir des effets délétères sur la santé. La peau, étant directement exposée à tous ces facteurs, est également touchée : sécheresse cutanée, vieillissement prématuré, teint terne, imperfections, peaux sensibles et réactives en sont les stigmates visibles <sup>(1)</sup>.

Les effets de l'exposome et le traitement des peaux sensibles représentent aujourd'hui une excellente cible pour les ingrédients actifs en cosmétique. L'équipe Recherche de Greentech a mis en place des solutions naturelles issues du monde marin pour protéger la peau de ces effets.

### ► La peau sujette à de multiples agressions

La peau est constamment exposée à divers stress pouvant affecter la fonction barrière, se traduisant à terme par des pathologies cutanées inflammatoires aiguës ou chroniques. Les principaux facteurs environnementaux contribuant aux altérations cutanées ont été récemment

regroupés sous le vocable « exposome », et incluent (i) les radiations solaires, (ii) la pollution atmosphérique, (iii) la fumée de cigarette, (iv) la nutrition et (v) d'autres facteurs tels que la température, le stress et le manque de sommeil.

Il est devenu évident qu'un lien existe entre exposome et les peaux sensibles et réactives. Néanmoins, l'étiologie des peaux sensibles est multifactorielle et implique une

## *Soothe sensitive and reactive skin from the effects of the exposome*

*There is a growing body of literature attempting to gain an understanding of the exposome of human skin and its contribution to the skin aging process <sup>(1)</sup>. Exposome refers to external (solar radiation, air pollution...) and internal exposures that lead to the biological signs of skin aging, and can induce sensitive and reactive skin.*

The effects of exposome and treatment of sensitive skin represent excellent target for active ingredients in cosmetics.

Greentech's research team has put in place natural solutions from the marine world to protect the skin from these effects.

### ► Skin prone to many assaults

The skin is constantly exposed to stressors that can affect the barrier function, ultimately resulting in acute or chronic inflammatory skin diseases. The main environmental factors contributing to skin changes have recently been grouped under the term

"exposome", and include (i) solar radiation, (ii) air pollution, (iii) cigarette smoke, (iv) nutrition and (v) other factors such as temperature, stress and lack of sleep.

It has become clear that there is a link between exposome and sensitive and reactive skin. Nevertheless, the etiology of sensitive skin is multifactorial and

susceptibilité génétique sous-jacente. Le traitement des peaux sensibles est difficile et repose généralement sur l'application continue et topique d'un produit hydratant qui améliore les caractéristiques de la peau associées aux démangeaisons, picotements, sécheresse, tiraillement, brûlures ou douleur <sup>(2)</sup>.

### ► Mieux comprendre la physiopathologie des peaux sensibles

La physiopathologie des peaux sensibles commence à être mieux comprise : il s'agirait d'une hyperréactivité du système nerveux cutané, liée en particulier à l'activation de protéines sensorielles présentes

sur les kératinocytes et les terminaisons nerveuses. De manière synthétique, plusieurs facteurs sont probablement impliqués dans le déclenchement de ce syndrome :

#### • Une altération de la fonction barrière

Les peaux sensibles présentent une majoration de la perte insensible en eau (PIE) et une modification des lipides intercornéocytaires. Il existe un abaissement du seuil de tolérance de la peau qui devient plus sensible aux irritants et aux stimuli extérieurs. L'irritation détermine la libération de cytokines pro-inflammatoires (*Tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ )) et le relargage des métabolites de l'acide arachidonique (PGE2, PGF2 et leucotriènes) <sup>(2)</sup>.

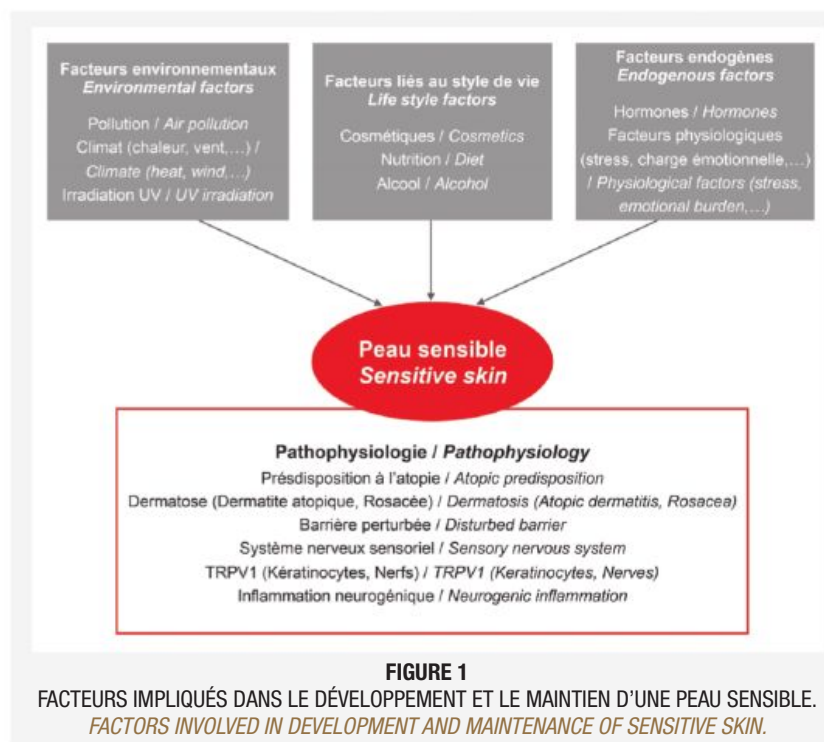
#### • Un trouble neurologique

Sous l'influence de stimuli cutanés, les fibres nerveuses épidermiques produisent des neuromédiateurs (substance P,  $\alpha$ MSH) qui semblent être à l'origine d'une inflammation neurogène conduisant notamment à une vasodilatation, et à la dégradation des mastocytes <sup>(3)</sup>. La substance P est considérée comme un médiateur majeur de l'inflammation, par le biais de l'activation des récepteurs tissulaires à la Neurokinine 1 (NK1R).

La **Figure 1** résume les facteurs induisant et maintenant la sensibilité et la peau réactive.

### ► Prévalence accrue des peaux sensibles dans le monde

Environ 60 % des femmes en France disent avoir la peau sensible et réactive, une problématique concernant tous types de peaux, à tous les âges, pouvant avoir des répercussions sur la qualité de vie <sup>(2)</sup>. Misery et al. <sup>(4)</sup> ont noté une prévalence globale de 38,4 % en Europe. Compte tenu de cette prévalence, le traitement des peaux sensibles constitue une excellente cible



involves an underlying genetic susceptibility. The treatment of sensitive skin is difficult and generally relies on the continuous and topical application of a moisturizing product that improves skin characteristics associated with itching, tingling, dryness, tightness, burning or pain <sup>(2)</sup>.

### ► Better understand sensitive skin

The physiopathology begins to be better understood: it would be a hyperreactivity of the cutaneous nervous system, linked in particular to the activation of sensory

proteins present on keratinocytes and nerve endings. In summary, several factors are probably involved in triggering this syndrome:

#### • An alteration of the barrier function

Sensitive skin presents an increase in the transepidermal water loss (TEWL) and a change in intercornéocyte lipids. There is a lower threshold of skin tolerance that becomes more sensitive to irritants and external stimuli. Irritation determines the release of pro-inflammatory cytokines (*Tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ )) and release of arachidonic acid metabolites (PGE2, PGF2 and leukotrienes) <sup>(2)</sup>.

#### • A neurological disorder

Under the influence of cutaneous stimuli, the epidermal nerve fibers produce neuromediators (substance P,  $\alpha$ MSH) which seem to be at the origin of a neurogenic inflammation leading in particular to a vasodilatation, and the degradation mast cells <sup>(3)</sup>. Substance P is considered to be a major mediator of inflammation through the activation of tissue receptors for Neurokinin 1 (NK1 R). **Figure 1** summarizes the factors inducing and maintaining sensitivity and reactive skin.

### ► Increased worldwide prevalence of sensitive skin

About 60% of women in France say they have sensitive and reactive skin, a problem concerning all skin types, at all ages, which can have repercussions on the quality of life <sup>(2)</sup>. Misery et al. <sup>(4)</sup> noted an overall prevalence of 38.4% in Europe. Given this prevalence, the treatment of sensitive skin is an excellent target for the cosmetics market, with various proposals for active ingredients emanating from plant extracts being proposed.

pour le marché des cosmétiques, diverses propositions de principes actifs émanant d'extraits de plantes étant proposés. Parallèlement au monde végétal, des outils hightech permettent aujourd'hui d'exploiter la richesse des océans. L'attrait du monde marin a ainsi récemment fait l'objet d'une plus grande attention dans le traitement des peaux sensibles et réactives.

### ► Le pouvoir des algues au service des peaux sensibles

Les algues constituent une importante source de richesses et contiennent de nombreux métabolites biologiquement actifs, tels les alginates, les polysaccharides, les caroténoïdes aux propriétés biologiques intéressantes. Ce sont donc des sources de matières premières intéressantes pour l'un des secteurs les plus prometteurs et les plus rentables de l'industrie de la biotechnologie <sup>(6)</sup>. Parmi elles, *Halymenia durvillei* (Hd) est une algue rouge appartenant à la famille des Rhodophycées, abondante dans une vaste région de l'océan Indien. Les algues rouges sont souvent petites et peuvent vivre dans

les profondeurs. Cette algue est riche en phycocolloïdes, polysaccharides constitutifs des membranes cellulaires. L'utilisation de cette algue pour ses types de molécules constitue l'une des plus importantes opportunités industrielles et est une véritable source d'innovation et de valorisation. L'intérêt actuel pour ces polysaccharides est dû à leurs bioactivités connues, conférées par leurs propriétés anti-allergiques, neuroprotectrices, gastro-protectrices, cardio-protectrices, anti-coagulantes, antivirales, anti-épidémiques, anti-nociceptives et immunomodulatrices.

### ► Un ingrédient actif multifonctionnel

L'utilisation de modèles *ex vivo* ont permis d'évaluer les effets de l'actif issu de Hd sur les peaux sensibles et réactives, peaux agressées par l'exposome, au travers de marqueurs inflammatoires (TNF $\alpha$ ), neurosensoriels (TRPV1, NK1R), du vieillissement (télomérase) et des facteurs de croissance tels que le VEGF. Une étude *in vivo* a également été réalisée sur un panel de 25 volontaires.

L'ingrédient actif issu de Hd a significativement augmenté l'activité de la télomérase de 10.6 % ( $p < 0.05$ ). Il a induit une diminution non significative de TNF $\alpha$  (21%) par rapport au contrôle après 6 jours de traitement. Dans le même temps, l'expression de TRPV1 dans l'épiderme était significativement réduite (-67 %,  $p < 0.001$ ). Une diminution significative de NK1R (-43 %,  $p < 0.01$ ) et de VEGF ont également été rapportées.

L'Échelle de sensibilité (SS10) <sup>(8)</sup>, permettant de mesurer la sensibilité cutanée, a été utilisée dans le cadre d'une étude clinique portant sur 25 femmes, qui ont déclaré avoir une peau sensible, irritable et réactive. Des diminutions significatives de la sensibilité cutanée, de l'irritabilité, des sensations de chaleur, de la douleur et des rougeurs ont été rapportées après 28 jours d'application (**Tableau**). Les effets de l'ingrédient actif ont également été évalués sur l'érythrose. Celle-ci prend la forme de plaques rouges persistantes et diffuses sur le visage. Elle se produit principalement autour du nez, du menton, du front et des joues et est associée à une peau sensible. L'actif de Hd a diminué l'érythrose après 28 jours

*Along with the plant world, we now have high tech tools to exploit the richness of the oceans. The attractiveness of the marine world has recently been the subject of greater attention in the treatment of sensitive and reactive skin. Algae are indeed a rich source of biologically active metabolites, such as alginates, polysaccharides, carotenoids with interesting biological activities.*

### ► The power of algae to relieve sensitive skin

*Algae are attractive sources of raw materials for one of the most promising and profitable sectors of the biotechnology industry <sup>(5)</sup>. Among them, Halymenia durvillei (Hd) is a red alga belonging to the Rhodophyceae family, abundant in a vast region of the Indian Ocean. Red algae are often small and can live in the depths. This alga is rich in phycocolloids, which are the most constituent polysaccharides of cell membranes. The use of this seaweed for its phycocolloids constitutes one of the most important industrial opportunities*

*and is a source of innovation and enhancement. The current interest for these polysaccharides is due to their known bioactivities, conferred by their anti-allergic, neuroprotective, gastro-protective, cardio-protective, anti-coagulant, antiviral, anti-epidemic, anti-nociceptive and immunomodulatory properties.*

### ► A multifunctional active ingredient

*The use of ex vivo models allowed the evaluation of the effects of the active*

*ingredient developed from Hd on sensitive and reactive skins, skin damaged by the exposome, through inflammatory markers (TNF  $\alpha$ ), neurosensory (TRPV1, NK1R), aging (telomerase) and growth factors such as VEGF. An in vivo study was also performed on a panel of 25 volunteers. The active ingredient from Hd significantly increased telomerase activity by 10.6% ( $p < 0.05$ ). It induced a non significant decrease of TNF $\alpha$  (21%) compared to control after 6 days of treatment. At the same time, the expression of TRPV1 in the epidermis was significantly reduced*

	J28 vs J0 D28 vs D0
Sensibilité cutanée Skin sensitivity	-19% *
Irritabilité cutanée Skin irritability	-34% *
Sensations de chaud Heating sensations	-40%*
Douleur Pain	-33%*
Bouffées de chaleur Flushes	-37%*
Rougeur Redness	-24%***

**TABLEAU / TABLE**  
ÉVOLUTION DE L'IRRITABILITÉ, DE LA SENSIBILITÉ, DE LA SENSATION DE CHALEUR, DE LA DOULEUR ET DE LA ROUGEUR ENTRE J0 ET J28, EN UTILISANT L'ECHELLE DE SENSIBILITÉ (SS 10) (4). \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$  VS. J0. EVOLUTION OF THE SKIN IRRITABILITY, SENSITIVITY, HEATING, PAIN, FLUSHES AND REDNESS STATE FROM D0 TO D28 USING THE SS-10 SCALE (4). \* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.001$  VS. D0.

d'application (Figure 2). Enfin, 90 % des femmes ont déclaré que l'ingrédient actif avait un effet apaisant immédiat.

### ► Conclusion

Dans un article précédent <sup>(6)</sup>, nous avons montré qu'un actif développé à partir de *Schisandra chinensis* par Greentech R&D permettait de limiter les effets négatifs du stress oxydant induit par les polluants environnementaux. En fait, cet ingrédient actif stimulait l'expression de Nrf2 et de DJ1, tout en diminuant l'expression de NFκB, suggérant que celui-ci pouvait fournir une protection globale contre les agressions environnementales quotidiennes. Considérant que l'exposome est bien plus

large que la pollution urbaine et est responsable à la fois des signes de l'âge et du développement de la sensibilité et réactivité cutanée, et considérant qu'il n'existe actuellement aucun modèle imitant toute la complexité des facteurs de l'exposome, notre nouvel ingrédient actif issu de Hd a été testé sur une peau réactive.

Nous avons montré une bonne efficacité de cet ingrédient actif développé à partir de l'algue *Halymenia durvillia*, capable de calmer les sensations d'inconfort et de rougeur. De plus, il préserve le capital jeunesse en agissant sur les mécanismes épigénétiques, contribuant ainsi à lutter contre le vieillissement prématuré induit par l'exposome.

Greentech a une nouvelle fois mis en avant

que les algues étaient une source riche en métabolites biologiquement actifs avec un potentiel fort dans les domaines de la santé et des cosmétiques. ■

**Carole VIALLEIX**  
Chef de projet R&D  
R&D Engineer

**Thibaut MICHEL**  
Chef de projet R&D  
R&D Engineer

**Jean-Paul CADORET**  
Directeur Général  
General manager

GREENSEA

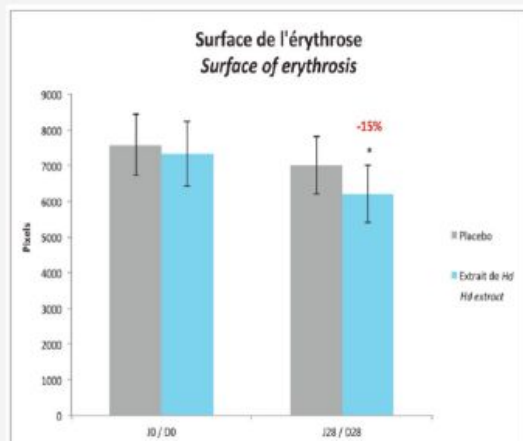
**Justine DEMANGEON**  
Chargée de communication scientifique  
Scientific communication officer

**Jean-Yves BERTHON**  
PDG  
CEO

**Edith FILAIRE**  
Directrice scientifique  
Scientific manager

GREENTECH

**FIGURE 2**  
EFFET DE L'INGRÉDIENT  
ACTIF SUR L'ÉRYTHROSE.  
\*P<0.05.  
EFFECT OF THE ACTIVE  
INGREDIENT  
ON ERYTHROSIS.  
\*P<0.05.



(67%,  $p < 0.001$ ). A significant decrease of NK1R (43%,  $p < 0.01$ ) and VEGF were also reported when compared to control. The Sensitive Scale (SS10) <sup>(3)</sup>, enabling to measure the severity of skin sensitivity, was used in a clinical study including 25 females, which declared that they had sensitive, irritable and reactive skin on the face. Significant decreases of skin sensitivity, irritability, heat sensations, pain, flushes, and redness were reported after 28 days of repeated applications of the active from Hd (Table). Erythrosis takes the form of diffuse, persistent red patches on the face. It appears as the result of exposome, such as shaving or temperature fluctuations. It occurs mainly around the nose, chin, forehead and cheeks and is associated with a sensitive skin. The active ingredient developed from Hd decreased erythrosis after 28 days of application (Figure 2). Finally, 90% of the women declared that the product had a soothing effect when

applied after the stinging test. Volunteers' questionnaire revealed self-perceived benefits consistent with expert visual grading.

### ► Conclusion

In a previous article <sup>(6)</sup>, we showed that an active ingredient developed from *Schisandra chinensis* developed by Greentech R&D allowed to reduce the negative effects of the oxidative stress induced by environmental pollutants. In fact, this active ingredient stimulated the expression of Nrf2 and DJ1, while decreasing the expression of NFκB, suggesting that this active ingredient could provide a global protection against daily environmental stress.

Considering that the exposome is much wider than urban pollution and is responsible for both the signs of aging and the induction of sensitive and reactive skin, and whereas there is currently no

### References

1. Krutmann J *et al.* The skin aging exposome. *J Derm Sci.* 2017; 85(3):152-161.
2. Farage MA *et al.* Sensory, clinical and physiological factors in sensitive skin: a review. *Contact Dermatitis* (2006) 55:1-14.
3. Severini C *et al.* The tachykinin peptide family. *Pharmacol. Rev.* (2002) 54: 285-322.
4. Misery *et al.* Sensitive skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* (2014) 30:2-8.
5. Wang HD *et al.* Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresour Technol.* 2015 184: 355-362.
6. Bony E *et al.*, Stimulating Nrf2 and inhibiting NFκB to help skin combatting pollution. *SOFW* (2018) 16-22.

model mimicking all exposome factors, our new Hd extract has been tested on reactive skin.

We have shown a good efficiency of this active ingredient from *Halymenia durvillia* soothing the feelings of discomfort and redness. In addition, it maintains youth capital by acting on epigenetic mechanisms, thus helping to combat the premature aging induced by exposome. Greentech, once again highlights that algae is a rich source of biologically active metabolites with strong potential in health and cosmetics. ■