

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 février 2012
Par Mlle NOYON LUCILE**

LA PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier à Haubourdin

Assesseur : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier à Armentières.

Membre extérieur : Monsieur Olivier LINXE, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une pharmacie d'officine à Sars Poteries.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

| | |
|----------------------|---|
| Président : | Professeur Christian SERGHERAERT |
| Vice- présidents : | Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART |
| Secrétaire général : | Monsieur Pierre-Marie ROBERT |

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

| | |
|---|--|
| Doyen : | Professeur Luc DUBREUIL |
| Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur : | Professeur Damien CUNY |
| Assesseurs : | Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE |
| Chef des services administratifs : | Monsieur André GENY |

Liste des Professeurs des Universités :

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------------|-------------|------------------------------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Physique |
| M. | BAILLEUL | François | Pharmacognosie |
| M. | BERTHELOT | Pascal | Chimie Thérapeutique 1 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie – Pharmacie clinique |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Chimie Thérapeutique |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques |
| Mlle | DELBAERE | Stéphanie | Physique |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie Générale |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie Générale |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie |

| | | | |
|------|--------------------|-----------------|-------------------------------------|
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie |
| Mlle | GAYOT | Anne | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | GESQUIERE | Jean-Claude | Chimie Organique |
| M. | GOOSSENS | Jean François | Chimie Analytique |
| Mme | GRAS | Hélène | Chimie Thérapeutique 3 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie Cellulaire |
| M. | LUC | Gerald | Physiologie |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie Générale |
| Mme | MUHR – TAILLEUX | Anne | Biochimie |
| Mme | PAUMELLE-LESTRELIN | Réjane | Biologie Cellulaire |
| Mme | PERROY – MAILLOLS | Anne Catherine | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mlle | ROMOND | Marie Bénédicte | Bactériologie |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie Industrielle |
| M. | STAELS | Bart | Biologie Cellulaire |
| M | TARTAR | André | Chimie Organique |
| M. | VACCHER | Claude | Chimie Analytique |
| M. | VION | Daniel | Droit et déontologie pharmaceutique |

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|-----------|--------------------------------------|
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie |
| M | BRUNET | Claude | Pharmacologie |
| Mme | CAPRON | Monique | Immunologie |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacie clinique |
| M. | DUBREUIL | Luc | Bactériologie et Virologie Cliniques |
| M. | DUTHILLEUL | Patrick | Hématologie |
| M. | GAMOT | André | Chimie Analytique |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie |
| M. | LHERMITTE | Michel | Toxicologie |
| M. | LUYCKX | Michel | Pharmacie clinique |
| M. | ODOU | Pascal | Pharmacie Galénique |
| M. | DEPREUX | Patrick | Chimie Organique (ICPAL) |
| M. | BONTE | Jean-Paul | Chimie Analytique et (ICPAL) |

Liste des Maitres de Conférences

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|--------------|---------------------|
| Mme | AGOURIDAS | Laurence | Chimie Générale |
| Mme | ALIOUAT | Cécile Marie | Parasitologie |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie |
| Mme | BANTUBUNGI | Kadiombo | Biologie cellulaire |

| | | | |
|-------|---------------|------------------|---------------------------------|
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Pharmacie Galénique |
| M. | BEGHYN | Terence | Chimie Thérapeutique 3 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie |
| M. | BERTHET | Jérôme | Physique |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle |
| M. | BOCHU | Christophe | Physique |
| M. | BOUTILLON | Christophe | Chimie Organique |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie |
| Mme | CACHERA | Claude | Biochimie |
| M. | CARATO | Pascal | Chimie Thérapeutique 2 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie |
| Mme | CARON | Sandrine | Biologie cellulaire |
| Mlle | CHABÉ | Magali | Parasitologie |
| Mlle | CHARTON | Julie | Chimie Organique |
| M | CHEVALIER | Dany | Toxicologie |
| M. | COCHELARD | Dominique | Biomathématiques |
| Mlle | DANEL | Cécile | Chimie Analytique |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie |
| Mlle | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques |
| Melle | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire |
| M. | FARCE | Amaury | Chimie Thérapeutique 2 |
| Mlle | FLAMENT | Marie-Pierre | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | FLIPO | Marion | Chimie Organique |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie Analytique |
| Melle | GARAT | Anne | Toxicologie |
| M. | GELEZ | Philippe | Biomathématiques |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie |
| Mme | GOFFARD | Anne | Virologie |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie |
| Mme | HANNOThIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie |
| M. | KAMBIA | Kpakpaga Nicolas | Pharmacologie |
| M. | KARROUT | Youness | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | LALLOYER | Fanny | Biochimie |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique 1 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie Analytique |
| Mme | LORIN-LECOEUR | Marie | Chimie Analytique |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie |
| M. | MOREAU | Pierre Arthur | Sciences végétales et fongiques |
| Melle | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle |
| Mme | NEUT | Christel | Bactériologie |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques |
| M. | PIVA | Frank | Pharmacie Galénique |

| | | | |
|-------|-------------|------------|-------------------------------------|
| Mme | POMMERY | Nicole | Toxicologie |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques |
| Melle | RIVIERE | Céline | Pharmacognosie |
| Mme | ROGER | Nadine | Immunologie |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie |
| M. | SERGHERAERT | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie Industrielle |
| Mlle | SINGER | Elisabeth | Bactériologie |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie |
| Mme | THUILLIER | Pascale | Hématologie |
| Mme | VANHOUTTE | Geneviève | Biochimie |
| Mme | VITSE | Annie | Parasitologie |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie Thérapeutique 1 |
| <hr/> | | | |
| M. | FURMAN | Christophe | Pharmacobiochimie (ICPAL) |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Chimie Organique (ICPAL) |
| M. | MILLET | Régis | Chimie Thérapeutique (ICPAL) |

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------------|--------------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie |
| Mme | BALDUYCK | Malika | Biochimie |
| M. | DECAUDIN | Bertrand | Pharmacie Clinique |
| Mme | ODOU | Marie Françoise | Bactériologie |

Professeurs Agrégés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|------------|---------|-------------------------------------|
| Mme | MAYES | Martine | Anglais |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et déontologie pharmaceutique |

Professeurs Certifiés

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|-------------|
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mlle | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associé - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|--------|-------------------------------------|
| M. | ABADIE | Eric | Droit et déontologie pharmaceutique |

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|----------|-----------|---|
| Mme | BERTOUX | Elisabeth | Pharmacie Clinique - Biomathématiques |
| M. | CREN | Yves | Information Médicale - Biomathématiques |
| M. | FIEVET | Pierre | Information Médicale |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacie Clinique |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacie Clinique |
| M. | WATRELOS | Michel | Droit et déontologie pharmaceutique |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques - Pharmacie virtuelle |

AHU

| Civ. | NOM | Prénom | Laboratoire |
|------|--------|---------|---------------------|
| M. | LANNOY | Damien | Pharmacie Galénique |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacie Galénique |



Université Lille Nord de France
Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Dine,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour votre enseignement de grande qualité, et l'enrichissement que vous apportez à la formation des étudiants par le partage de votre expérience. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Gressier,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Durant mes années d'étude à la faculté de pharmacie, j'ai eu la chance de bénéficier de vos enseignements de grande qualité. Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Olivier,

Tu me fais le plaisir et l'honneur de participer à ce jury. Ta rigueur, ton perfectionnisme et ta ténacité sont des modèles à suivre. Je te suis sincèrement reconnaissante pour tous tes conseils qui m'ont grandie et enrichie. Je te remercie chaleureusement de me faire confiance.

Mes parents,

Sans vous je ne serai pas là où je suis maintenant. Merci pour toutes ces années de bonheur à grandir auprès de vous. Par votre amour et votre éducation, vous avez fait de mon parcours une réussite. Vous avez fait preuve d'une grande patience notamment en période d'examens. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir donné les moyens d'atteindre mes objectifs. Cet ouvrage est l'aboutissement de vos efforts et de vos sacrifices. Recevez tout mon amour.

Maxime,

Tu m'entoures de toute ton affection, je peux compter sur toi à chaque instant. Merci pour ta patience et ta gentillesse. Cette thèse marque la fin d'une page pour nous, mais une nouvelle vie commence, et je suis heureuse d'être à tes côtés chaque jour.

Mon frère, Benjamin,

Merci d'être à mes côtés. Je suis très fière de toi, et te souhaite bonne chance dans la suite de tes études.

Ma mamie,

Je suis certaine que tu serais très fière de moi aujourd'hui. Tu as toujours cru en moi depuis mes premiers pas vers l'école. Tu es pour moi un exemple. Tu me manques tellement.

Mme et Mr Levecq,

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre officine. Merci pour votre soutien et votre bonne humeur. Merci également pour vos conseils, votre disponibilité et votre expérience.

Mme et Mr Alloing,

Je vous remercie pour l'accueil au sein de votre équipe depuis mes premiers pas dans ce métier. Je vous en suis très reconnaissante.

Mes collègues de travail de la pharmacie de Sars, de la pharmacie Levecq et de la pharmacie de l'hôpital de Felleries,

Un grand merci pour votre amitié, votre soutien et vos conseils. Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble. Travailler avec vous est un vrai plaisir.

Ma famille et ma belle-famille,

Je vous remercie pour votre affection.

Mes amis,

Merci pour votre présence pendant toutes ces années, dans les moments joyeux comme dans les périodes de doute. Merci d'être vous. Merci d'être là tous les jours et particulièrement en ce jour de soutenance de thèse.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| SOMMAIRE | 10 |
| INTRODUCTION..... | 19 |
| STRUCTURE DE LA PEAU | 21 |
| L'ÉPIDERME | 21 |
| I. STRUCTURE DE L'ÉPIDERME | 21 |
| A. Les différentes couches de kératinocytes et leur ultra-structure | 22 |
| 1. lame basale..... | 23 |
| 2. Couche basale ou germinative..... | 24 |
| 3. Couche épineuse ou <i>stratum spinosum</i> ou corps muqueux de Malpighi..... | 24 |
| 4. Couche granuleuse ou <i>stratum granulosum</i> | 24 |
| 5. Couche claire ou <i>stratum lucidum</i> | 25 |
| 6. Couche cornée ou <i>stratum corneum</i> | 25 |
| B. Le film cutané de surface | 26 |
| C. La flore cutanée de surface..... | 28 |
| D. Les mélanocytes ou cellules de Masson | 28 |
| E. Les cellules de Langerhans..... | 30 |
| F. Les cellules de Merckel | 30 |
| II. RÔLE DE L'ÉPIDERME..... | 31 |
| A. Agressions physiques | 31 |
| B. Agressions thermiques | 31 |
| C. Agressions chimiques..... | 31 |
| D. Agressions mécaniques | 31 |
| E. Agressions immunologiques | 31 |
| F. Agressions microbiennes..... | 32 |

| | |
|---|----|
| LE DERME | 33 |
| I. STRUCTURE DU DERME..... | 33 |
| A. Les fibroblastes | 35 |
| B. Les fibres | 35 |
| 1. Le collagène | 35 |
| 2. Les fibres élastiques | 37 |
| C. Les glycoprotéines d'adhérence | 38 |
| 1. La fibronectine | 38 |
| 2. Les laminines, télescines, etc..... | 38 |
| D. Les protéoglycanes..... | 38 |
| 1. L'acide hyaluronique | 39 |
| 2. Les autres protéoglycanes..... | 40 |
| II. RÔLE DU DERME | 40 |
| L'HYPODERME | 41 |
| I. STRUCTURE DE L'HYPODERME | 41 |
| II. RÔLE DE L'HYPODERME | 42 |
| LA VASCULARISATION CUTANÉE..... | 42 |
| L'INNERVATION CUTANÉE | 43 |
| LES ANNEXES CUTANÉES | 43 |
| I. LES GLANDES SUDORIPARES OU SUDORALES | 43 |
| A. Les glandes sudoripares eccrines | 43 |
| B. Les glandes sudoripares apocrines | 44 |
| II. LES GLANDES SÉBACÉES..... | 44 |
| III. LES POILS ET LES CHEVEUX..... | 44 |
| TOPOGRAPHIE CUTANÉE..... | 44 |
| I. DIAGNOSTIC DE LA PEAU | 44 |
| II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE PEAU..... | 46 |

| | |
|--|----|
| A. Peau normale..... | 46 |
| B. La peau grasse..... | 46 |
| C. La peau sèche..... | 47 |
| D. La peau mixte..... | 47 |
| E. La peau sensible..... | 47 |
| F. La peau masculine..... | 48 |
| G. La peau sénile..... | 48 |
| LES PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT CUTANÉ..... | 49 |
| LE VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE..... | 49 |
| I. QUELQUES OBSERVATIONS DE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE..... | 49 |
| A. La trisomie 21..... | 49 |
| B. La progéria..... | 50 |
| C. Le syndrome de Werner..... | 50 |
| D. La gérodermie ostéodysplasique..... | 50 |
| E. Le rôle du gène p38a..... | 50 |
| F. Le syndrome de la peau ridée..... | 50 |
| II. LE VIEILLISSEMENT AU NIVEAU CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE..... | 51 |
| A. La perte des télomères..... | 51 |
| B. La diminution de la prolifération cellulaire..... | 52 |
| C. La déficience des systèmes de réparation..... | 52 |
| D. L'apoptose..... | 52 |
| E. Communication intercellulaire déficiente..... | 52 |
| F. Le métabolisme des protéines..... | 53 |
| III. LE VIEILLISSEMENT DÛ AUX CHANGEMENTS HORMONAUX..... | 54 |
| LE VIEILLISSEMENT EXTRINSÈQUE..... | 55 |
| I. LES RADICAUX LIBRES ET ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE..... | 55 |
| II. LA GLYCATION PROTÉIQUE NON-ENZYMATIQUE..... | 62 |

| | |
|---|----|
| III. LES FACTEURS RESPONSABLES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ | 66 |
| A. Le soleil..... | 66 |
| 1. Le rayonnement visible | 69 |
| 2. Les ultraviolets | 69 |
| 3. Les infrarouges | 73 |
| 4. L'héliodermie..... | 76 |
| a) Les modifications observées au niveau de l'épiderme..... | 76 |
| b) Les modifications du derme | 77 |
| B. Les conditions atmosphériques | 80 |
| C. La pollution | 80 |
| D. Les facteurs mécaniques et traumatiques..... | 81 |
| E. Le tabac | 81 |
| F. Le stress | 83 |
| G. L'alimentation..... | 83 |
| H. Les maladies..... | 84 |
| I. Les médicaments | 85 |
| J. L'alcool..... | 87 |
| LA PEAU SÉNESCENTE | 88 |
| I. L'ÉPIDERME DE LA PEAU SÉNESCENTE | 89 |
| II. LE DERME DE LA PEAU SÉNESCENTE | 90 |
| LES SYSTÈMES DE DÉFENSE DE NOTRE CORPS | 94 |
| LA BARRIÈRE CORNÉE | 94 |
| I. LA RÉFLEXION DES PHOTONS | 94 |
| II. L'ABSORPTION DES PHOTONS UVB..... | 94 |
| III. LA DIFFRACTION DES RAYONS | 94 |
| LA PROTECTION ANTIRADICALAIRE | 95 |
| I. PROTECTION PAR LES ENZYMES | 95 |

| | |
|---|-----|
| A. Les superoxydes dismutases | 95 |
| B. Les glutathions peroxydases (GSHPx)..... | 96 |
| C. La catalase | 97 |
| II. PROTECTION PAR LES PETITES MOLÉCULES | 98 |
| A. La vitamine E..... | 98 |
| B. La vitamine C..... | 100 |
| C. La vitamine A..... | 101 |
| D. Les flavonoïdes | 101 |
| E. Le glutathion..... | 101 |
| F. Les protéines thiols | 102 |
| G. Les minéraux sélénium, zinc et silicium..... | 102 |
| 1. L'activité antioxydante du sélénium | 102 |
| 2. Le zinc | 102 |
| 3. Le manganèse | 102 |
| 4. Le cuivre..... | 103 |
| III. LE PIÉGEAGE DES IONS MÉTALLIQUES | 103 |
| LA PROTECTION CONTRE LE SOLEIL | 103 |
| I. LA PROTECTION MÉLANIQUE..... | 103 |
| II. LA PROTECTION PAR LA COUCHE CORNÉE..... | 104 |
| III. LA PROTECTION PAR LE FILM HYDROLIPIDIQUE DE SURFACE..... | 105 |
| PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT..... | 106 |
| LUTTE CONTRE LE VIEILLISSEMENT PAR RELANCE DE SYNTHÈSE | 106 |
| I. LES PRODUITS À ACTION CYTOSTIMULANTE..... | 106 |
| A. La vitamine A, ses précurseurs et dérivés | 106 |
| 1. L'héliodermie..... | 106 |
| 2. Mécanismes d'action | 107 |
| 3. Études chez l'animal et essais chez l'Homme..... | 108 |

| | |
|--|------------|
| 4. Effets pharmacologiques épidermiques..... | 109 |
| 5. Effets pharmacologiques dermiques..... | 110 |
| 6. Vieillessement cutané intrinsèque..... | 111 |
| 7. Chronologie de l'amélioration | 111 |
| 8. Effets secondaires et conseils d'utilisation | 111 |
| 9. Les dérivés de la vitamine A | 112 |
| B. Les alpha-hydroxyacides..... | 114 |
| 1. Nature chimique des alpha-hydroxyacides..... | 115 |
| 2. Action au niveau de l'épiderme | 117 |
| 3. Actions au niveau du derme | 118 |
| 4. Tolérance | 119 |
| 5. Étude..... | 119 |
| 6. Exemples de produits | 120 |
| 7. Alpha-hydroxyacides et rétinoïdes | 120 |
| C. Les extraits d'algues bleues..... | 121 |
| D. L'huile et les peptides d'argan..... | 122 |
| E. Les peptides d'argan | 125 |
| F. Le silicium et les silanols..... | 125 |
| G. Le matricium®..... | 126 |
| II. LES PRODUITS À ACTION RAFFERMISSANTE..... | 128 |
| A. Le THPE | 128 |
| B. Les isoflavones à action hormonale | 128 |
| C. Le cytonacre | 130 |
| D. L'acide hyaluronique | 131 |
| E. L'association rétinaldéhyde/acide hyaluronique..... | 134 |
| F. Le D-Xylose et ses esters..... | 136 |
| G. Les vecteurs accélérateurs de collagène III..... | 137 |

| | |
|--|-----|
| H. Le palmitoyl pentapeptide-3 | 138 |
| III. LES PRODUITS RELANÇANT LA SYNTHÈSE DES HSP..... | 138 |
| L'extrait d'Opuntia..... | 138 |
| LUTTE CONTRE LE VIEILLISSEMENT INDUIT | 141 |
| I. LUTTE CONTRE LE STRESS OXYDATIF..... | 141 |
| A. La défense antioxydative par voie orale via les compléments alimentaires..... | 141 |
| 1. L'étude SU.VI.MAX 2 : comportement alimentaire et qualité du vieillissement | 141 |
| 2. Apport de vitamines | 143 |
| 3. Apport d'oligoéléments..... | 144 |
| 4. Apport d'acides gras | 144 |
| 5. Les autres substances antioxydantes | 145 |
| B. La défense antioxydative par voie topique..... | 146 |
| 1. Les vitamines..... | 146 |
| 2. Les activateurs et les mimes d'enzymes antiradicalaires | 149 |
| 3. Le coenzyme Q10..... | 150 |
| 4. Les silanols..... | 150 |
| 5. Les caroténoïdes | 151 |
| 6. Les flavonoïdes..... | 152 |
| 7. Les xanthiques | 155 |
| 8. Les acides phénols..... | 155 |
| 9. Les acides aminés..... | 156 |
| II. LA LUTTE CONTRE LA GLYCATION PROTÉIQUE..... | 157 |
| A. La carnosine | 157 |
| B. La L-arginine et la L-lysine..... | 158 |
| C. Les silanols..... | 158 |
| D. Les flavonoïdes | 159 |
| III. LA NEUROCOSMÉTIQUE DERMODÉTRACTANTE | 159 |

| | |
|---|-----|
| A. <i>Nymphaea caerulea</i> | 160 |
| B. <i>Papaver rhoeas</i> | 160 |
| C. La racine de guimauve | 160 |
| D. La calmosensine®..... | 160 |
| E. <i>Acmella oleracea</i> | 160 |
| F. Le magnésium..... | 161 |
| IV. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT ACTINIQUE | 161 |
| A. Les conseils sur règles d'exposition..... | 161 |
| B. Les conseils sur le port des vêtements..... | 162 |
| C. Les conseils sur les antisolaires..... | 163 |
| 1. Les écrans solaires..... | 163 |
| 2. Les filtres solaires..... | 164 |
| a. Les filtres à spectre étroit..... | 164 |
| b. Les filtres à spectre large..... | 165 |
| 3. Autres principes actifs trouvés dans les crèmes solaires | 166 |
| 4. Les conseils sur le choix du photoprotecteur externe..... | 167 |
| D. Les conseils sur les compléments alimentaires..... | 168 |
| V. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE UN STYLE DE VIE FAVORISANT LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ | 169 |
| A. Les conseils pour lutter contre le vieillissement tabagique et la pollution atmosphérique . | 169 |
| B. Les conseils pour lutter contre la malnutrition et l'inactivité..... | 170 |
| C. Les conseils pour lutter contre le stress..... | 171 |
| VI. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT LIÉ À L'ÉTAT DE SANTÉ..... | 171 |
| VII. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT HORMONAL | 172 |
| VIII. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LA DÉHYDRATATION DE LA PEAU .. | 172 |
| A. Les conseils liés à l'hygiène..... | 173 |
| B. Les conseils concernant les préparations hydratantes | 175 |

CONCLUSION 181
BIBLIOGRAPHIE 182

INTRODUCTION

« Chacun souhaite vivre longtemps, mais personne ne veut être vieux ». Au XVII^e siècle, l'écrivain irlandais Jonathan Swift résumait déjà la tendance actuelle. À moins que cette aspiration ne soit dans les mœurs depuis des siècles ! En effet, en dermocosmétologie, s'il est un thème qui ne cessera jamais de préoccuper chercheurs, médecins et grand public, c'est bien celui de la quête de la jeunesse éternelle.

La peau a un rôle social puisque cette enveloppe qui nous protège est le siège de l'apparence ; la peau est l'interface entre l'individu et la société ; c'est la première image que l'on donne de soi, le premier contact physique avec l'autre ; c'est l'organe externe avec lequel on paraît mais aussi par lequel on est vu. Voilà pourquoi l'homme attache beaucoup d'importance à son physique. La peau est responsable de la beauté extérieure comme du bien-être intérieur : une femme qui se sent belle sera épanouie, et cela concerne également les hommes, qui font, depuis ces dernières années, de plus en plus attention à leur apparence.

« Paraître et être vu » complique à souhait l'importance que donnent les individus à leur aspect physique. Ce rôle social de la peau influence notre comportement, nous savons à quel point toute disgrâce est mal accueillie et peut rejallir sur le psychisme d'un individu, mais aussi sur l'acceptation de celui-ci par le monde environnant.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de personnes âgées s'est fortement accru dans les sociétés occidentales. Par ailleurs, ces dernières sont de plus en plus préoccupées par les modèles de beauté diffusés par les médias. Mais le temps qui défile laisse les traces de son passage. Et le vieillissement cutané est le premier sur la ligne de mire du patient puisqu'il est visible aux yeux de tous. On ne veut pas paraître vieux, on ne veut pas faire son âge ! On veut rester jeune ! Les femmes de nos jours ont peur de vieillir, de ne plus séduire et par conséquent de ne plus être aimées. C'est pourquoi, pour pallier un maximum cette évolution et donner à la peau, cette parure, un éclat maximum, un bon nombre de solutions ingénieuses sont mises à notre disposition. Il est important que la prise en charge du vieillissement cutané soit de qualité. Mais lutter contre le temps et contre les marques qu'il imprime à la peau dépasse aujourd'hui le cadre de la beauté et du bien-être et s'inscrit, au fil des ans, dans l'optique d'un meilleur contrôle de la santé des individus. En effet, chercher à contrer les mécanismes du vieillissement cutané s'envisage suivant deux volets différents : un volet esthétique, mais aussi un volet plus médical : empêcher la survenue de lésions qui peuvent devenir malignes en préservant notre peau des agressions extérieures.

Si ce sujet m'inspire c'est que, s'il est un domaine où l'avis et le conseil du pharmacien d'officine sont sollicités, c'est bien celui de la peau. Responsable de la délivrance des médicaments, le pharmacien doit être capable de délivrer un produit adapté ou d'orienter vers un dermatologue. Il doit également donner des informations sur le produit, les conditions d'utilisation, les précautions d'emploi et les conseils hygiéno-diététiques.

Disponible, à l'écoute, le pharmacien est d'autant plus confronté à des demandes de conseils dans le domaine de la peau qu'il dispose dans son officine d'une large gamme de produits dermocosmétiques dont le public attend qu'il les connaisse. La dermocosmétique représente à cet égard 30 % environ des sollicitations des clients. Il est donc indispensable que

le pharmacien d'officine puisse répondre à l'attente des patients pour ce qui concerne les traitements mais aussi les soins de peau adaptés à chaque cas particulier ; le pharmacien doit pouvoir délivrer des conseils.

Le visage est un moyen d'expression très important. En toute époque, son aspect a été et est prépondérant dans la vie relationnelle. Et c'est là qu'intervient la cosmétique, surtout lorsqu'elle est réparatrice.

Pour choisir une thérapeutique adaptée à chaque patient, il est bien évidemment nécessaire de connaître la structure et la physiologie cutanée, qui seront donc exposées dans la première partie de cette thèse ; la deuxième partie sera consacrée aux causes et aux mécanismes du vieillissement cutané et enfin la dernière concernera les dermocosmétiques utilisés pour contrer la sénescence de la peau, avec leurs modes d'actions, leurs indications, leurs contraintes, leurs effets indésirables et les conseils associés à leurs utilisations.

STRUCTURE DE LA PEAU

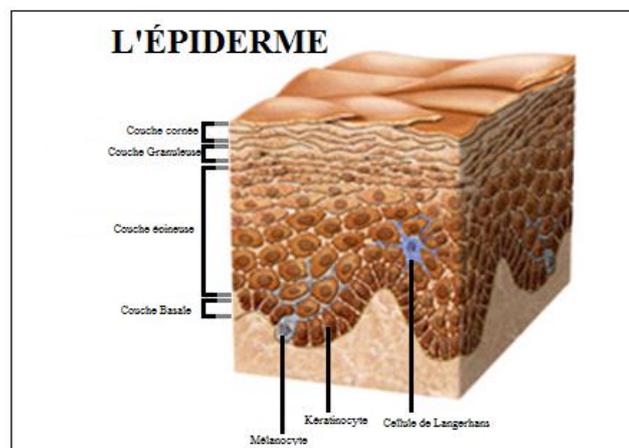
La peau est constituée de différents tissus qui s'unissent pour accomplir des fonctions précises. C'est le revêtement du corps de l'homme ; elle constitue, avec les muqueuses, la première barrière de défense engagée dans la protection de soi : elle protège du froid, de la chaleur et des agents extérieurs. La peau a un rôle de frontière et de protection contre les agressions chimiques, mécaniques, radiations, etc. Elle réalise un stockage pour les corps gras, liquides et électrolytes, elle permet d'autre part la sudation avec drainage de l'eau et c'est également elle qui réalise la respiration percutanée. La peau protège notre organisme de la déshydratation. Elle permet aussi la régulation thermique. C'est grâce à elle que le toucher est possible, elle a donc un rôle sensoriel. De plus, c'est un véritable média qui transmet à l'organisme les informations provenant du milieu extérieur. Et à l'inverse, par le biais de la peau, peuvent s'exprimer les émotions ressenties par le cerveau, on dit : « rouge de colère, blanc de peur... » ! N'oublions pas que la peau a aussi une fonction métabolique non négligeable puisqu'elle synthétise, dans la partie profonde de l'épiderme, la vitamine D, vitamine antirachitique, sous l'influence des rayons ultraviolets B.

Par sa surface et son poids, la peau est l'organe le plus lourd et le plus étendu : elle pèse environ 4 kg et mesure 2 m² chez l'adulte. Son épaisseur varie entre 0,5 mm sur les paupières et 5 mm au niveau des talons, le plus souvent, elle est de 1 à 2 mm.

La peau est formée de trois tissus de structure différente aux fonctions bien spécifiques. Le plus superficiel, et également le plus mince, est l'épiderme. Puis vient le derme, plus profond et plus épais, essentiellement composé de tissu conjonctif. L'hypoderme est la dernière couche de la peau, il représente le matelas graisseux de l'organisme. L'épiderme est d'origine principalement mais non exclusivement épiblastique, alors que le derme est d'origine mésenchymateuse, tout comme l'hypoderme sous-jacent.

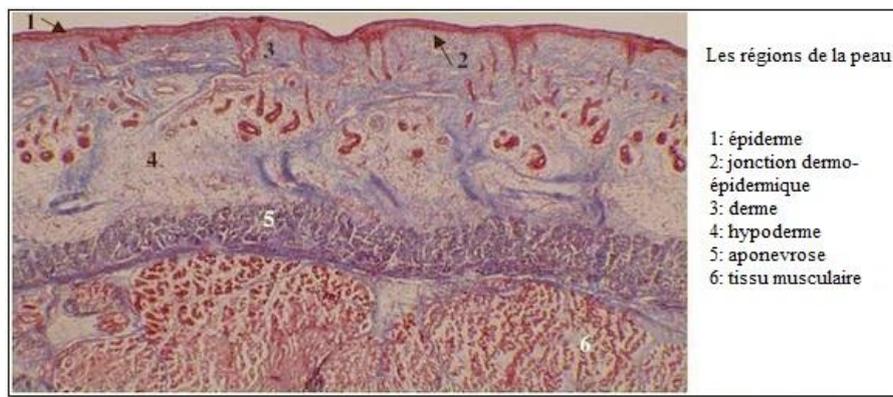
L'ÉPIDERME

I. STRUCTURE DE L'ÉPIDERME



Structure générale de l'épiderme (2).

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé. Il est pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont plates, pluristratifié car constitué de plusieurs assises cellulaires et kératinisé car il synthétise une protéine particulière : la kératine. L'épiderme le plus épais se trouve au niveau palmo-plantaire (2 mm d'épaisseur) et le plus fin au niveau des paupières (0,06 mm). L'épiderme ne possédant ni vascularisation sanguine ni vascularisation lymphatique, les éléments nécessaires à son métabolisme lui parviennent par diffusion à partir des capillaires dermiques ; ils peuvent également lui parvenir par un apport extérieur. L'examen de la stratification de cette couche superficielle permet de distinguer quatre couches (ou cinq aux endroits exposés à une friction intense) de cellules de plus en plus kératinisées qui subissent une évolution de la profondeur à la surface. Par ailleurs, les cellules des couches basale, épineuse et granuleuse sont vivantes, alors que celles se trouvant au niveau des couches claire et cornée sont mortes.

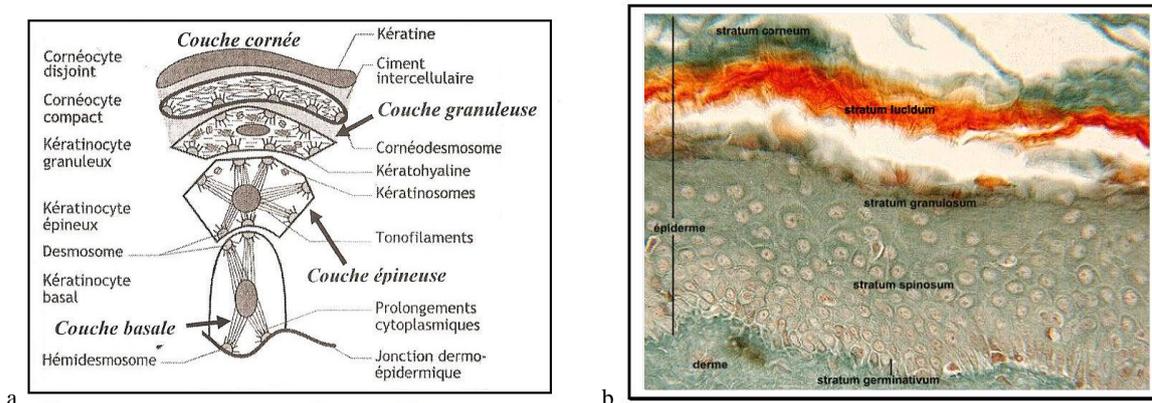


Les régions de la peau (7)

A. Les différentes couches de kératinocytes et leur ultra-structure

Les kératinocytes constituent 90 % des cellules épidermiques, ils produisent la kératine. La différenciation des kératinocytes se fait de façon centrifuge c'est-à-dire qu'au fur et à mesure qu'elles s'éloignent de la jonction dermo-épidermique, les cellules se remplissent de kératine pour se transformer en cornéocytes, puis elles desquament. Cette évolution des kératinocytes s'appelle la kératinisation, elle apporte solidité et flexibilité à l'épiderme. Le turnover, c'est-à-dire la durée de cette transformation, est de quatre semaines, et varie selon les conditions physiopathologiques (le cycle s'accélère lorsque les couches superficielles de l'épiderme subissent des abrasions ou des brûlures via des facteurs de croissance épidermique (EGF...), à l'inverse le cycle ralentit avec l'âge). La différenciation épidermique conduit également à un enrichissement lipidique progressif indispensable au contrôle de la perte en eau et donc à la régulation de l'hydratation cutanée. La cohésion des kératinocytes entre eux par les desmosomes contribuent aussi à l'importante résistance de l'épiderme.

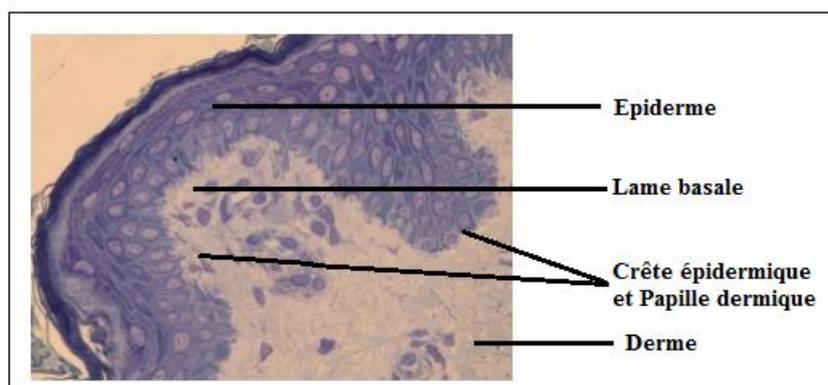
Les kératinocytes sont impliqués dans la régulation des processus de réparation cutanée, de cicatrisation, via la sécrétion de facteurs de croissance.



L'évolution des kératinocytes. (a : (1) ; b : (7))

1. Lame basale

L'épiderme repose sur la lame basale qui est l'interface entre l'épiderme et le derme, élaborée conjointement par les kératinocytes basaux et les fibroblastes. La lame basale représente donc la jonction dermo-épidermique, elle sépare des cellules d'origine différente. Ce fin feuillet acellulaire d'une épaisseur de 50 à 80 nm est complexe, plus d'une vingtaine de macromolécules différentes y ont été caractérisées. Effectivement, constituée de glycoprotéines d'adhérence (laminine et nidogène sont les principales), de collagène de type IV et de protéoglycanes, la lame basale est continue, non plate mais ondulée du fait de ses nombreux replis et invaginations successifs qui permettent d'éviter le glissement de l'épiderme sur le derme. On constate donc une connexion parfaite entre les crêtes épidermiques et les papilles dermiques. Les kératinocytes de l'épiderme s'ancrent à la lame basale par des hémidesmosomes via des tonofilaments de kératine regroupés en faisceaux, alors que le derme l'est par des fibrilles de collagène de type VII qui interagissent avec des plaques d'ancrage situées sur la lame basale.



Connexion parfaite des crêtes épidermiques avec les papilles dermiques au niveau de la lame basale. (7)

La lame basale permet de conserver l'intégrité de l'épiderme et un bon état cutané. Elle joue un rôle fondamental comme support mécanique et élastique de l'épiderme. C'est une zone qui contrôle les échanges métaboliques entre les deux compartiments en réalisant une filtration sélective. Cette barrière est traversée par divers types cellulaires (cellules de Langerhans, lymphocytes...) lors de processus immunologiques et inflammatoires.

2. Couche basale ou germinative

En contact avec la jonction dermo-épidermique, la couche germinative est composée d'une monocouche de cellules cubiques ou cylindriques, implantées perpendiculairement sur les papilles du derme. Ces cellules sont rattachées les unes aux autres par des desmosomes. Elles sont également reliées par des jonctions gap (canaux transmembranaires) permettant des échanges directs de cellule à cellule.

Constituée essentiellement de kératinocytes, la couche germinative porte bien son nom puisqu'elle est la seule couche de l'épiderme capable de se diviser grâce à de nombreuses cellules souches ; l'activité mitotique y est intense, un kératinocyte de la lame basale donnant deux kératinocytes identiques. L'une de ces deux cellules migre vers la couche épineuse et commence sa différenciation alors que l'autre reste sur place pour se diviser à nouveau. Durant cette migration, les kératinocytes vont subir un phénomène de kératinisation, autrement dit un changement de morphologie.

3. Couche épineuse ou *stratum spinosum* ou corps muqueux de Malpighi

Au-dessus de la couche basale, la couche épineuse est constituée de 6 à 10 assises de cellules serrées les unes contre les autres, soit une épaisseur de 50 µm. Les kératinocytes de forme polyédriques forment ainsi de nombreux replis reliés étroitement les uns aux autres par des desmosomes donnant une allure épineuse. Cette disposition, responsable du nom de la couche, assure une grande cohésion entre les cellules, donnant ainsi une résistance mécanique et une souplesse, tout en étant perméable. Cette perméabilité fait que cette couche est très hydratée. On note que les cellules ont tendance à s'aplatir progressivement en remontant vers la surface. Le cytoplasme de ces cellules contient des kératinosomes (ou corps d'Odland) qui correspondent à des vésicules golgiennes lamellées recouvertes d'une double membrane plasmique. Ces corps d'Odland sont remplis de sécrétion lipidique et de quelques protéines enzymatiques.

4. Couche granuleuse ou *stratum granulosum*

Elle est formée de trois à cinq assises de cellules granuleuses, aplaties, compactées et en apoptose. Le *stratum granulosum* est caractérisé par un tassement des cellules. Les noyaux de ces cellules ainsi que leurs organites commencent à dégénérer et les filaments intermédiaires deviennent de plus en plus apparents. Le cytoplasme contient en abondance des granules de kératohyaline denses et basophiles, contenant de la profilaggrine ; la profilaggrine est une protéine de grande taille, hautement phosphorylée, formée de 10 à 12 sous-unités de filaggrine. Au cours de la transition entre kératinocytes granuleux et cornéocytes (kératinocytes de la couche cornée), la profilaggrine est déphosphorylée puis clivée, ce qui aboutit à la production des unités de filaggrine. Ces unités contribuent à l'élaboration de la matrice fibreuse enrobant la kératine et donc à la formation de l'enveloppe cornifiée, au sein des cornéocytes.

Au niveau de cette couche, il y a exocytose avec la membrane plasmique d'un deuxième type de granulation, les corps d'Odland, libérant ainsi les sécrétions lipidique et enzymatique dans le milieu extracellulaire, comblant donc les espaces entre les cellules de la couche granuleuse et entre les cellules plus superficielles de l'épiderme. C'est un ciment intercellulaire pour consolider, avec les desmosomes toujours nombreux, les adhésions cellulaires. Cette sécrétion sert de revêtement imperméabilisant qui limite la déperdition d'eau

et fait obstacle aux substances étrangères ; cette couche est donc imperméable et hydrophobe. Notons que les enzymes déversées par ces granules contribuent à la destruction des cornéodesmosomes (desmosomes de la couche cornée) et donc à la desquamation.

5. Couche claire ou *stratum lucidum*

Cette couche ne s'observe que dans la peau très épaisse, c'est-à-dire aux niveaux palmaire et plantaire. Elle est constituée de plusieurs assises de cellules mortes, plates et transparentes. Il n'y a plus de métabolisme dans ces cellules puisqu'il n'y a plus de noyau. Les kératinocytes de cette couche contiennent des filaments intermédiaires entassés et les membranes plasmiques sont épaissies. Le cytoplasme est toujours riche en grains d'Odland et de kératohyaline.

6. Couche cornée ou *stratum corneum*

L'épaisseur de cette couche est variable selon la localisation mais également en fonction des facteurs physiologiques et pathologiques ; pouvant aller de 4 à 20 couches de cellules, elle varie de 1,5 mm aux niveaux palmaire et plantaire à 0,05 mm au niveau des paupières. Dans cette couche, la transformation des kératinocytes se poursuit jusqu'à un aplatissement maximal et une kératinisation complète des cellules. Les cellules de la couche cornée sont désormais des cornéocytes ; ce sont des écailles, vestiges de cellules mortes anucléées, sans organites cytoplasmiques, y subsistent seules des fibres de kératine et de l'eau. Cependant, la membrane plasmique persiste et s'épaissit, elle forme une interface essentielle entre le milieu hydrophile des cornéocytes et les lipides extracellulaires. On distingue deux parties dans la couche cornée, le *stratum compactum* qui, en contact avec la couche granuleuse, est formé de cellules kératinisées étroitement soudées et le *stratum disjunctum* qui est la zone de desquamation en surface.

Bien que le *stratum corneum* soit composé de cellules mortes, il est le siège d'une activité métabolique très importante. Mais, contrairement à la plupart des autres tissus, cette activité a la particularité d'être extracellulaire. Elle est due à des enzymes excrétées par les corps d'Odland. Ce sont des catalases, elles sont identiques ou très proches de celles des lysosomes.

La couche cornée a une teneur en eau de 10 à 20 %. Celle-ci apparaît en surface par diffusion des couches les plus profondes et se complète avec l'humidité extérieure ou par un contact avec l'eau.

La cohésion intercornéocytaire est réalisée par des desmosomes modifiés qui prennent le nom de cornéodesmosomes.

L'espace intercellulaire est essentiellement occupé par des lipides. Ces lipides sont le résultat de l'exocytose des corps d'Odland. Rappelons la composition lipidique de ces kératinosomes : il s'agit de glycosphingolipides, de stérols libres et de phospholipides. Dans les espaces intercellulaires, les lipides sont transformés et assemblés en structures lamellaires par des enzymes, enzymes également excrétées par les corps d'Odland (glycosidase, phospholipase, sphingomyélinase, phosphatase, estérase, sulfatase, protéase). Ce changement de composition lipidique et de structure cellulaire donne naissance à l'organisation dense et imperméable du *stratum corneum*. Les lipides majoritaires dans cette couche sont donc les céramides, le cholestérol et les acides gras libres saturés. Le milieu extérieur devient alors plus lipophile. Du fait de cette hydrophobie, il peut y avoir stockage de substances

liposolubles au niveau intercellulaire entre ou à l'intérieur des bicouches lipidiques. Puis ces molécules vont diffuser lentement vers les couches inférieures de l'épiderme.

On va observer maintenant la différenciation terminale du cornéocyte, phase terminale du phénomène de kératinisation.

La kératine est une protéine fibreuse de structure α -hélicoïdale riche en acide aminés soufrés comme la cystine et la cystéine. Il en existe vingt formes différentes dans l'épithélium humain et dix autres dans les cheveux et les ongles, toutes ont une propriété commune, une très grande résistance aux agressions diverses. La kératine se présente sous forme de faisceaux de filaments de 8 à 10 nm enrobés dans une matrice dense interfilamenteuse constituée de filaggrine. Ces faisceaux sont le résultat de l'assemblage de six chaînes polypeptidiques. La synthèse de la kératine débute dès la couche basale, puis cette protéine ainsi formée va être progressivement transportée au fil des couches et se durcir. Lors du processus de kératinisation, les fonctions -SH libres des acides aminés soufrés vont s'assembler en pont disulfure (-S-S-) grâce à une transaminase au niveau de la couche cornée, donnant ainsi les écailles dures des cornéocytes. Cette protéine résistante joue un rôle protecteur très efficace, c'est un véritable bouclier à la surface de la peau.

La zone superficielle desquame naturellement après la lyse enzymatique du ciment intercellulaire et des cornéodesmosomes (principalement sous l'action d'une enzyme sécrétée par les kératinosomes, la stéroïde-sulfatase), entraînant avec elle l'élimination des microbes et des corps étrangers. Les cornéocytes morts tombent et sont remplacés par des cellules issues des couches sous-jacentes. La desquamation est d'environ une assise par 24 heures et cela contribue à maintenir la couche cornée dans son épaisseur idéale.

La solidité et la compactabilité de la couche cornée assurent l'essentiel de la fonction de barrière cutanée. La couche cornée empêche la pénétration ou la fuite transépidermique de l'eau, l'invasion par des microorganismes ou allergènes et elle protège la peau des petites lésions.

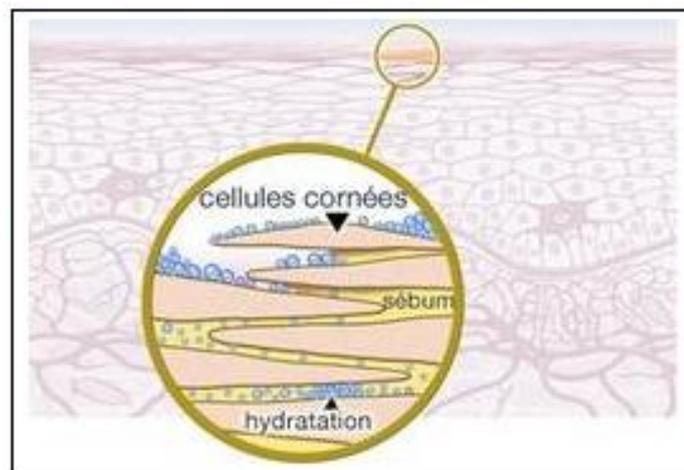
B. Le film cutané de surface

Pour que la couche cornée garde ses propriétés de souplesse, d'extensibilité et de résistance, il faut que la kératine des cornéocytes soit plastifiée par l'eau puisque, bien qu'insoluble, la kératine est hydrophile. L'eau vient du derme qui en contient une réserve considérable provenant du plasma. L'eau y est liée aux macromolécules de la substance fondamentale du derme, mucopolysaccharides, acide hyaluronique, protéoglycanes..., qui retiennent l'eau comme une éponge. Seule une toute petite partie de cette eau dermique est libre. C'est elle qui va, après migration transépidermique, gagner les espaces intercornéocytaires puis pénétrer à l'intérieur des cornéocytes pour plastifier la kératine. L'eau est attirée et retenue dans les cornéocytes grâce à un phénomène d'osmose et d'attraction par des éléments hygroscopiques intracellulaires regroupés sous le nom de NMF (Natural Moisturizing Factors) ou facteur naturel d'hydratation qui provient de la dégradation de la filaggrine. En effet, dans la partie supérieure de la couche cornée, la filaggrine sera complètement protéolysée, produisant d'une part les acides aminés qui permettent l'hydratation des couches superficielles de l'épiderme, le NMF, et d'autre part l'acide urocanique qui absorbe les rayons UV (action faible). Les éléments constitutifs du facteur naturel d'hydratation comme l'urée, l'acide lactique, l'acide pyrrolidone carboxylique, accroissent la vitesse de diffusion et la quantité totale d'eau absorbée.

Enfin, l'eau intracornéocytaire ne peut quitter le cornéocyte du fait de la nature hydrophobe des lipides des espaces intercornéocytaires. C'est là qu'intervient le film hydrolipidique de surface.

Le film hydrolipidique de surface est, comme son nom l'indique, une émulsion naturelle formée d'eau dans l'huile. Il s'étale à la surface de la couche cornée et s'infiltré entre les cornéocytes, sorte de ciment d'un mur de briques. Une de ses fonctions essentielles est de retenir l'eau à la surface de la peau, empêchant ainsi sa déshydratation. Il protège les cornéocytes des agressions mécaniques et caustiques ; il maintient l'eau à l'intérieur des cornéocytes et s'oppose à la perte insensible d'eau (perspiration) venant de la profondeur. La partie aqueuse de l'émulsion provient à la fois de l'eau dermique qui monte dans l'épiderme et de l'eau de l'atmosphère qui se dépose sur la peau et de la sueur. On y trouve de nombreuses substances dissoutes comme des composés minéraux (Fe, Cu, Mg, K, Ca, Na...), organiques (urée, ammoniaque, acides aminés, acide urique, créatinine) et des métabolites du glucose (acide lactique, acide pyruvique). La partie lipidique de l'émulsion provient du sébum (émanant des glandes sébacées) et d'une synthèse épidermique de lipides via les corps d'Odland.

Le film hydrolipidique a un rôle de protection, il renforce le rôle de la couche cornée en réalisant une fonction de barrière. Les lipides inhibent la croissance des germes pathogènes. Par les acides (aminés, lactique et pyruvique) et par les sécrétions sébacées et sudoripares, le pH de la peau est maintenu à une valeur proche de 5-6 ce qui intensifie cette fonction. En outre, les acides aminés ont un fort pouvoir tampon dans la zone de pH cutané ce qui assure une protection contre les agressions chimiques. Ce film cutané de surface joue un rôle de discrimination en tant que véhicule d'odeur – rôle certes plus important chez les animaux –, en effet chaque humain a sa propre odeur. De plus, un flux constant entraîne un autonettoyage quotidien de la surface de la peau.



Le film hydrolipidique (112).

C. La flore cutanée de surface

Les espaces vides au niveau du *stratum disjunctum* et des *infundibula* pilaires sont occupés par des colonies bactériennes. L'ensemble de ces microorganismes constitue la flore résidente de la peau. Les territoires privilégiés sont ceux en forte teneur en sueur ou en sébum. La flore cutanée commensale est principalement constituée de germes saprophytes dont le rôle est de limiter le développement excessif des germes pathogènes occasionnellement présents. Cette flore tient une place primordiale dans la lutte contre l'infection. Quatre sortes de bactéries sont présentes :

- Les corynébactéries ou *propionibacteria* dont les plus connues sont *Propionibacteria acnes I* et *II*. Ces bactéries gram positives dégradent les lipides sécrétés par les glandes sébacées entraînant ainsi une libération d'acides gras insaturés comme l'acide oléique qui possède une activité antimicrobienne vis-à-vis des gram négatifs et des microchampignons. Il y a également dégagement d'acides gras volatiles qui sont responsables des mauvaises odeurs dégagées par la peau (!) ;

- Les *micrococcaceae* ou cocci gram positif, représentés essentiellement par les staphylocoques blancs qui possèdent également une activité lipasique mais moins importante que les précédents ;

- Les streptocoques α -hémolytiques ;

- Les bacilles gram négatif retrouvés essentiellement dans les espaces interdigitaux.

Une flore transitoire est constituée de germes qui ne se multiplient pas à la surface de la peau sauf si la flore saprophyte est déficitaire. Leur présence résulte d'une contamination extérieure. On peut citer par exemple le staphylocoque doré.

D. Les mélanocytes ou cellules de Masson

Après migration des mélanoblastes des crêtes neurales embryonnaires et différenciation en mélanocytes, ces cellules prennent place au niveau de la couche germinative de l'épiderme ; on en retrouve également quelques-unes au niveau du corps muqueux de Malpighi. Les mélanocytes sont fixes, ils constituent environ 8 % des cellules épidermiques. Ils sont disposés de façon non homogène sur l'ensemble du corps à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Avec un aspect étoilé dû à leurs prolongements cytoplasmiques longs et minces qui s'immiscent entre les kératinocytes jusqu'à la troisième couche, ils forment des unités épidermiques de mélanisation (UEM), unités constituées d'un mélanocyte entouré d'une quarantaine de kératinocytes. Ces cellules élaborent le pigment naturel de la peau, la mélanine, qui permet la photoprotection. La mélanine est un pigment brun foncé qui colore la peau et absorbe les rayonnements ultraviolets (UV) nocifs. Ce pigment est synthétisé au niveau de granules contenus dans le mélanocyte, les mélanosomes, eux-mêmes issus du Golgi et du réticulum endoplasmique rugueux. Un processus de maturation des mélanosomes est observable tout au long des prolongements dendritiques. Puis les kératinocytes avoisinants vont phagocyter l'extrémité dendritique pour incorporer le mélanosome. Enfin, ces derniers vont véhiculer le pigment au travers des différentes couches de l'épiderme pour protéger leur matériel génomique de l'effet mutagène des rayons UV. La mélanine est produite par des réactions enzymatiques à partir d'un précurseur, la tyrosine. Ce polymère de tyrosine qui pigmente la peau, les poils, les cheveux et l'iris de l'œil, existe sous deux formes :

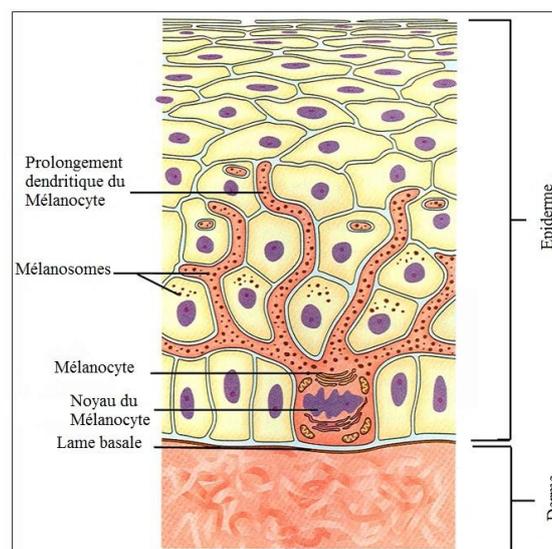
- Les eumélanines, brune ou noire, sont des molécules très polymérisées contenant peu de soufre, ce sont les plus abondantes ;

- Les phéomélanines (phaéomélanines), jaune orangé, riches en soufre et moins polymérisées. Les trichochromes qui appartiennent à ce groupe contiennent du fer et sont présents dans les cheveux roux.

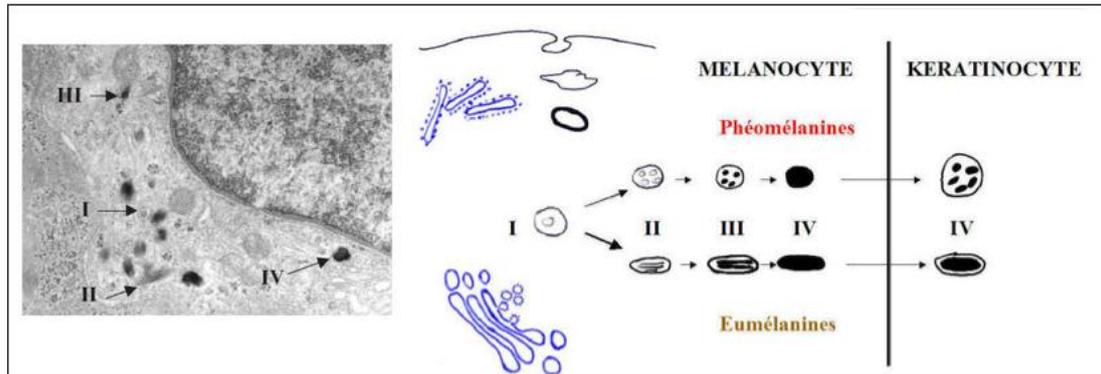
Les mélanocytes se reproduisent difficilement. Leur nombre est sensiblement identique dans toutes les populations humaines et il est fixé dès la naissance ; ces cellules ne commencent à fonctionner et à produire de la mélanine que lentement. Leur nombre n'est pas proportionnel à la couleur de la peau. La pigmentation dépend de facteurs génétiques mais se développe également en fonction du type de rayonnement reçu par la peau, de la quantité d'énergie, des hormones sexuelles (ex. du masque de grossesse) et de l'âge, car on observe une diminution de 10 % des mélanocytes tous les dix ans. La couleur de la peau n'est pas uniquement due à la mélanine mais également aux carotènes et à la vascularisation. Le réseau capillaire est très développé et la transparence suffisante pour que le sang circulant donne à la peau une teinte rosée normale, ou bleuâtre lorsque l'hématose vient à être perturbée, ou encore rouge lorsque la circulation est importante.

Les peuples celtiques fabriquent surtout de la phéomélanine, pigment faiblement protecteur et potentiellement cancérigène, d'où leur difficulté à bronzer. Les peuples caucasiens possèdent les deux types de pigment en proportion différente ce qui donne les différentes teintes de peau ; de plus chez les caucasiens les mélanosomes sont petits, agrégés et, à partir de la couche épineuse, on observe une dégradation des mélanosomes ce qui fait que ces peaux restent claires. Les noirs ne fabriquent que de l'eumélanine, leurs mélanosomes sont gros et isolés, ils perdurent jusqu'à la couche cornée ce qui explique la teinte foncée.

La mélanine a, certes, un rôle direct de filtre solaire inerte : au contact des radiations solaires, les mélanosomes supranucléaire protègent l'ADN et absorbent les rayonnements de 200 à 2000 nm ce qui se traduit par un dégagement de chaleur. Mais on observe également une neutralisation par l'eumélanine des radicaux libres induits par les UV et une hyperplasie épidermique, c'est-à-dire un épaissement de la couche cornée qui réalise la protection des couches sous-jacentes.



Le mélanocyte (6).



La maturation des mélanosomes (1).

Il y a 4 stades de maturation des mélanosomes :

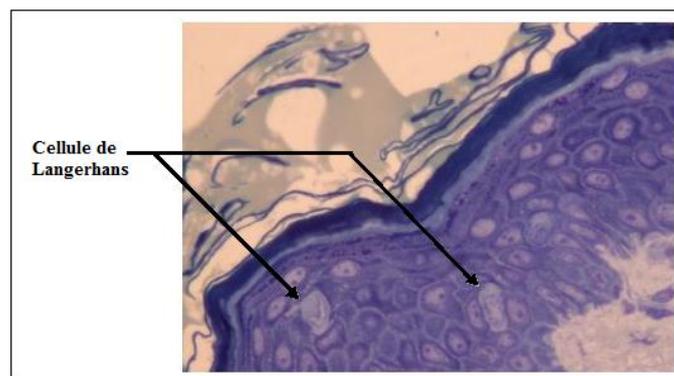
Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite, la tyrosinase est non active.

Le stade III à la synthèse des mélanines après activation de la tyrosinase.

Le stade IV à un mélanosome complètement mélanisé où la tyrosinase n'est plus active.

E. Les cellules de Langerhans

Elles représentent 4 % des cellules de l'épiderme, sont préférentiellement localisées au niveau de la couche épineuse et ne possèdent pas de desmosomes. Elles sont issues de précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ces cellules dendritiques sont les macrophages de l'épiderme. Ces cellules mobiles ont pour rôle de capter les antigènes exogènes déposés sur la peau et d'aller les présenter aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Donc ces cellules ont un rôle de protection vis-à-vis des particules et micro-organismes étrangers et également un rôle dans les phénomènes immunitaires épidermiques en stimulant la production de certains lymphocytes, mais aussi un rôle dans la régulation des mitoses.



Cellules de Langerhans en microscopie optique - mise en évidence: bleu de toluidine (7).

F. Les cellules de Merckel

Originaires des crêtes neurales, les cellules de Merckel sont situées au niveau de la couche basale germinative et de la gaine externe des follicules pileux, mais leur distribution corporelle est irrégulière (nombreuses sur les lèvres et les zones palmaires et plantaires). Les cellules de Merckel sont des cellules neuroendocrines produisant des neuromédiateurs et

impliquées dans la fonction du tact. Ces mécanorécepteurs sont en relation avec des terminaisons nerveuses libres, ils enregistrent les moindres vibrations à l'intérieur de l'épiderme et les transmettent à ces terminaisons nerveuses pour en informer le cerveau.

II. RÔLE DE L'ÉPIDERME

L'épiderme est surtout, comme nous l'avons vu tout au long du descriptif de sa structure, une barrière. Cette fonction est avant tout assurée par une cohésion très forte entre les cellules de l'épiderme liée à la présence des jonctions intercellulaire et du ciment intercellulaire. Cette barrière a donc un rôle primordial dans la protection de l'organisme contre toutes les agressions extérieures quelle que soit leur origine.

A. Agressions physiques

Les agressions physiques sont les rayons solaires, les intempéries de type pluie, froid, chaud, les pollutions. Les rayons solaires sont arrêtés grâce à une synergie à trois niveaux : le film hydrolipidique de surface, la barrière cornée et la barrière mélanique, sans compter le rôle important des poils et de la chevelure. Intempéries et pollutions sont autant de phénomènes qui fragilisent la peau. C'est encore là que l'épiderme joue un rôle important de protection.

B. Agressions thermiques

La couche cornée protège de la chaleur (à température raisonnable) ; à cause de sa forte teneur en graisse, sa conductibilité thermique est faible. Par contre si la température est plus importante, ce seront le système nerveux grâce au sens du toucher (phénomène de retrait) et le système de thermorégulation du derme qui joueront un rôle primordial.

C. Agressions chimiques

Une fois de plus, par la présence de la couche cornée riche en kératine très résistante vis-à-vis des agents extérieurs, la peau protège l'organisme des produits agressifs ou irritants appliqués sur la peau.

D. Agressions mécaniques

La peau est sans cesse soumise aux agressions mécaniques tels que les chocs, les coupures, les piqûres..., autant de microtraumatismes répétés tout au long de la vie et qui la fragilise. Les différents étages cutanés jouent un rôle dans la protection mécanique en amortissant et en absorbant les chocs. L'épiderme y contribue, grâce à sa couche cornée résistante et extensible qui lui confère des propriétés de ressort, jusqu'à un certain seuil ; ce seuil dépassé, les déformations restent définitives. Cette élasticité de la peau est conditionnée par son degré d'hydratation, une peau correctement hydratée est très extensible.

E. Agressions immunologiques

La peau par sa structure et sa composition épidermique est une barrière efficace vis-à-vis des agents pathogènes extérieurs comme les bactéries ou les allergènes. Plus loin dans l'épiderme, les cellules de Langerhans sont mobilisables et jouent un rôle essentiel en

interceptant les petites molécules néfastes qui pénètrent dans la peau. Puis ces cellules déclenchent la réponse immunitaire par présentation de l'antigène aux lymphocytes.

F. Agressions microbiennes

Effectivement, le film hydrolipidique par son acidité freine la prolifération microbienne à la surface de la peau. La flore saprophyte quant à elle l'empêche grâce à un mécanisme compétitif direct. Mais la couche cornée, barrière mécanique impénétrable si elle n'est pas altérée, est également un frein à la prolifération des germes.

Si la peau, lorsque sa structure est respectée, ne laisse passer aucun agent microbien, elle laisse passer, à l'inverse, un certain nombre de petites molécules ; c'est l'absorption cutanée. D'où l'intérêt de l'application de produits topiques pour faire pénétrer à travers la peau, à différents niveaux, des substances actives.

Par ailleurs, la peau assure également son action protectrice en maintenant convenable le taux d'hydratation cutanée et cela en limitant l'évaporation de l'eau. Il existe cependant une perte insensible en eau d'environ 100 ml/24 h. L'eau permet la nutrition (oxygène, glucose, lipoprotéines) en provenance du derme de l'épiderme qui n'est pas vascularisé. Cette fonction est assurée grâce à l'effet occlusif du film hydrolipidique et du facteur d'hydratation NMF qui possède des propriétés hygroscopiques.

La couche cornée par son opposition à l'évaporation de l'eau s'oppose également à la fuite des protéines et électrolytes, essentiels pour la nutrition de la peau.

Il faut également citer le rôle esthétique de l'épiderme via le *stratum corneum* qui est la couche la plus externe de la peau et donc la plus visible. L'état d'hydratation est l'un des facteurs les plus importants pour la beauté de la peau, l'eau étant le principal plastifiant de la kératine. En effet, le taux hydrique doit se trouver dans une moyenne de 13 %. Notons que la capacité de desquamation est également un facteur capital dans la beauté de la peau, capacité influencée par le vieillissement et les pathologies cutanées.

N'oublions pas que des échanges gazeux se font au niveau des cellules épidermiques. Ils permettent d'éliminer le gaz carbonique (CO₂) issu du métabolisme de ces cellules. De plus le CO₂ à la surface de la peau va neutraliser les substances alcalines et va contribuer à l'acidité du film hydrolipidique. Notons que l'oxygène est assimilé uniquement au niveau des poumons.

Au niveau de la couche granuleuse, est réalisée la synthèse de la vitamine D à partir de son précurseur le 7-déhydrocholestérol tiré de l'alimentation. Par les rayons ultraviolets B, ce précurseur est transformé en vitamine D₃ ou cholécalciférol. La transformation se poursuit ensuite au niveau du foie où le cholécalciférol sera hydroxylé au niveau du carbone en position 25, puis au niveau du rein où l'hydroxylation a lieu en position 1 pour donner la vitamine D active. Rappelons que la vitamine D est essentielle à l'assimilation intestinale du calcium.

LE DERME

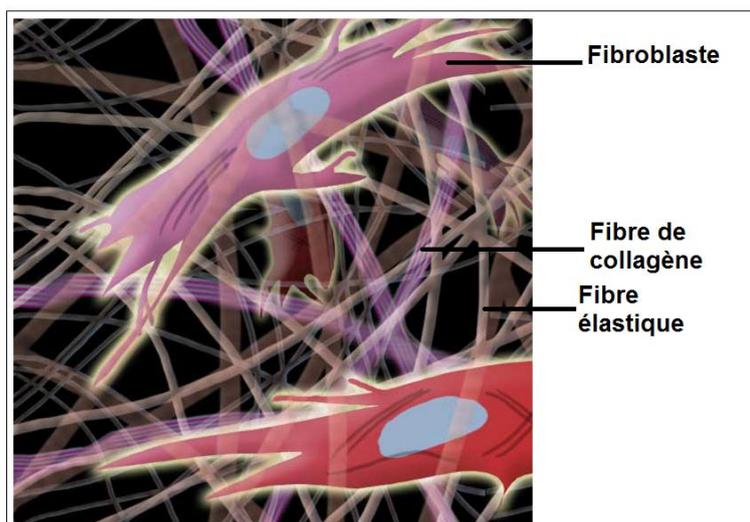
I. STRUCTURE DU DERME

Sous l'épiderme se trouve le derme, un tissu conjonctif dense de soutien, compressible et élastique, qui confère à la peau sa résistance et son élasticité : c'est le cuir des animaux, c'est le support solide de la peau ! C'est le sol d'implantation des annexes cutanées. Son épaisseur de 1 à 4 mm varie considérablement en fonction du site anatomique (maximale dans le dos, minimale sur les paupières). Il ne possède que quelques cellules : des adipocytes, des cellules de l'immunité mobiles (macrophages, lymphocytes, éosinophiles...) et des cellules fixes particulièrement importantes, les fibroblastes. Ces quelques cellules baignent dans une matrice extracellulaire synthétisée par les fibroblastes. Le derme fait l'objet d'un remodelage continu, régulé par des mécanismes de contrôle de la synthèse et de la dégradation des éléments protéiques de la matrice. Le derme possède des vaisseaux sanguins importants dans la nutrition et l'oxygénation de la peau, l'élimination des déchets, mais aussi pour maintenir l'homéostasie (thermorégulation), la pression artérielle, et enfin pour conserver un équilibre hydrique. On trouve également dans le derme un système nerveux (fibres nerveuses et récepteurs sensoriels) qui reçoit les informations perçues au niveau cutané (tact fin et grossier, sensibilité thermique et douloureuse). Et enfin le derme contient des glandes et des follicules pileux.

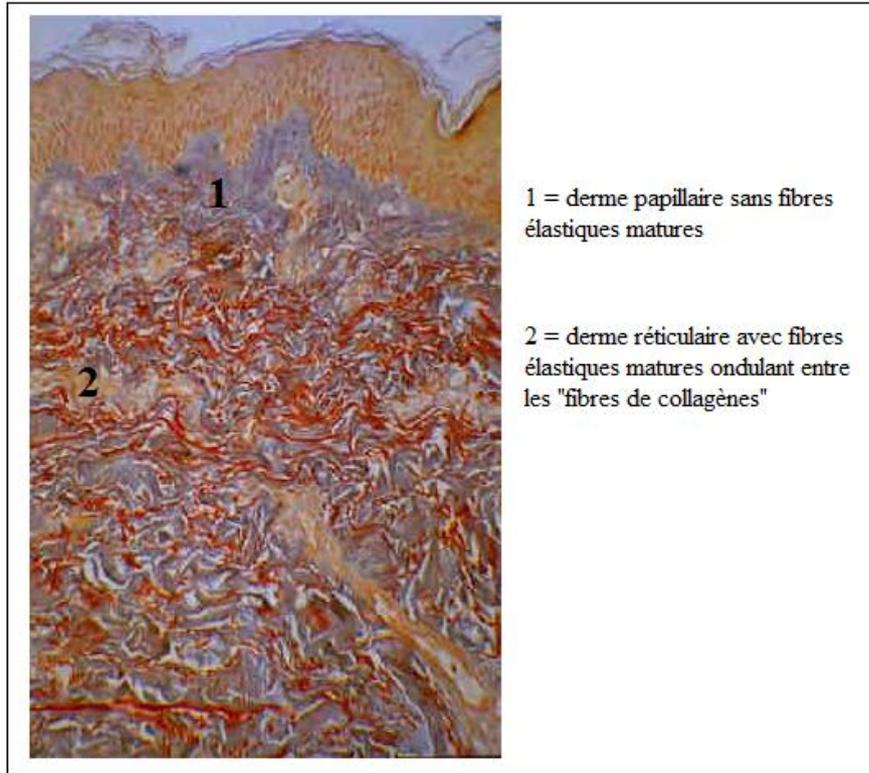
On y distingue deux parties :

- Le derme papillaire, le plus proche de la jonction épidermique, lâche, très vascularisé et riche en fines fibres de collagène entrelacées et orientées perpendiculairement à l'épiderme. Cette partie du derme est particulièrement élastique et fragile.

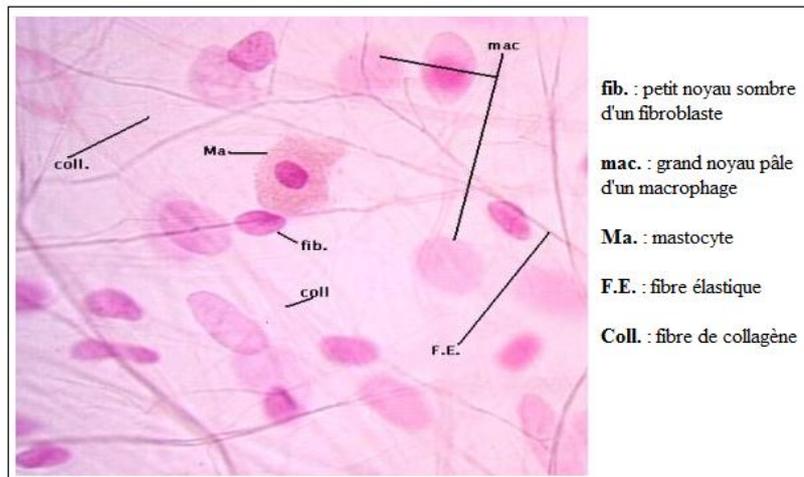
- Le derme réticulaire, plus profond, qui représente environ 80 % de l'épaisseur totale du derme. Ses fibres de collagène sont grossières, en faisceaux épais et irréguliers qui s'entrecroisent parallèlement par rapport à la surface de la peau. Il constitue la partie résistante de la peau.



Représentation schématique du derme. (113)



Fibres élastiques matures en microscopie optique, coloration par l'orcéine sans oxydation à l'ozone (7).



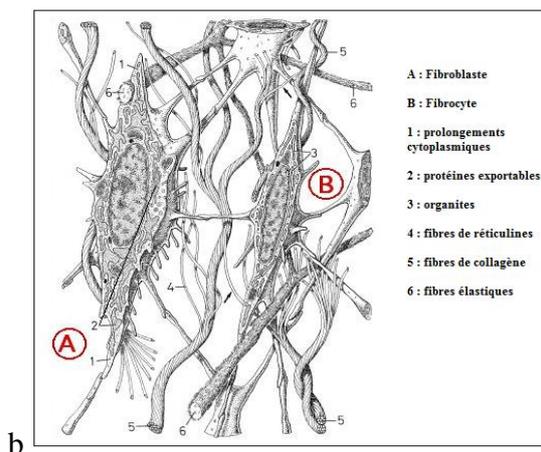
Le derme est composé de divers types de cellules, de fibres et la substance fondamentale est abondante, gélatineuse et permet la diffusion des nutriments, métabolites et gaz (7).

A. Les fibroblastes

Les fibroblastes sont les cellules les plus abondantes, elles sont fixes, isolées, d'aspect fusiforme (renflées au milieu), responsables de la synthèse et de l'entretien du matériel extracellulaire puisque les fibroblastes synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale et les glycoprotéines de structure. Cette activité est particulièrement intense au cours des phénomènes de cicatrisation.



Le fibroblaste (a et b : 114)



Le fibroblaste (A) dérive directement de la cellule mésenchymateuse. Le fibroblaste est étoilé et émet de nombreux prolongements cytoplasmiques (1) en contact avec ceux des cellules adjacentes. Le noyau est irrégulier, avec une chromatine nucléaire peu condensée. Le cytoplasme est abondant et riche en structures impliquées dans la synthèse très active de protéines exportables (2). On observe de nombreux contacts entre les fibroblastes et les fibres matricielles de collagène (5) ou élastiques (6). A l'inverse le fibrocyte (B) est plus fusiforme, le noyau est nettement plus condensé, le cytoplasme est moins abondant et plus pauvre en organites. Le fibrocyte est en fait un fibroblaste définitivement ou transitoirement au repos, souvent passé en G0.

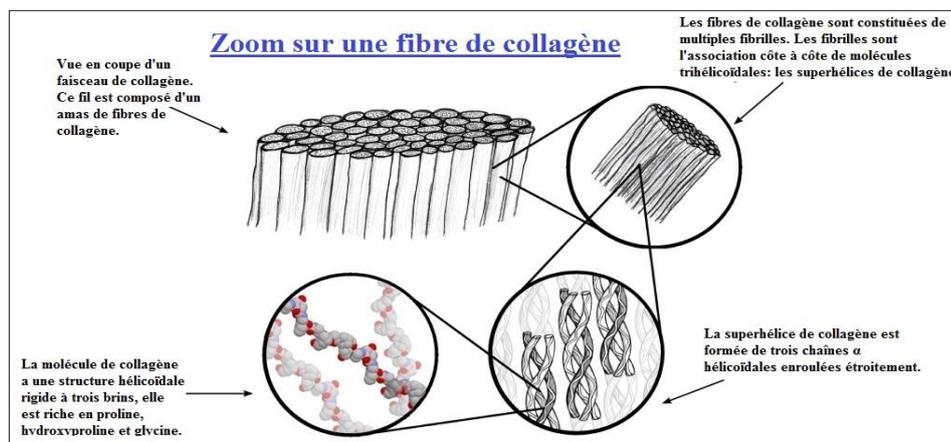
B. Les fibres

Les fibres sont de longues molécules de protéines en forme de filaments qui sont pratiquement insolubles dans l'eau. Elles jouent un rôle structurel et constitutif. On peut citer différentes sortes de fibres :

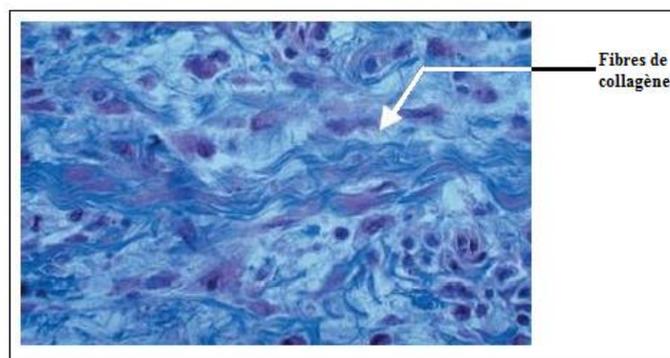
1. Le collagène

Le collagène est une protéine fibreuse, la plus abondante du corps humain ; au niveau du derme, c'est le constituant le plus important (> 90 %). Sa fonction principale est de stocker les forces de tension pour donner une résistance aux tissus et leur permettre de conserver une organisation structurale. C'est donc une protéine particulièrement importante dans le derme, car elle le rend solide et élastique. Il existe 19 types de collagènes différents dont cinq présents au niveau de la peau ; dans le derme, ce sont les types I et III les plus abondants. Les

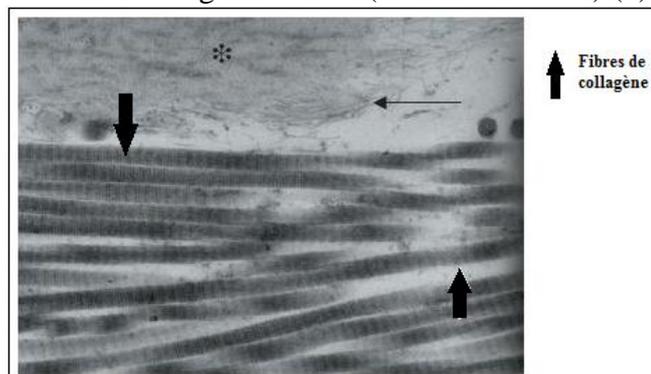
collagènes sont sécrétés par les fibroblastes dans le milieu extracellulaire sous forme de procollagène constitué de trois chaînes polypeptidiques α qui forment une structure hélicoïdale et qui comportent deux propeptides supplémentaires à leurs extrémités N et C terminales. Dans le milieu extracellulaire, les propeptides sont éliminés par clivage pour donner les molécules de collagène. Ces dernières ont une structure hélicoïdale rigide à trois brins. Ces molécules sont riches en proline, en hydroxyproline et en glycine. Ces dernières permettent aux trois chaînes α hélicoïdales de s'enrouler étroitement pour former la superhélice de collagène. Les molécules trihélicoïdales de collagène fibrillaire s'associent en s'alignant côte à côte pour former des fibrilles de 50 à 200 nm de diamètre, puis ces fibrilles s'agrègent en faisceaux de plus grande dimension, formant des fibres de collagène de plusieurs micromètres de diamètre.



Zoom sur une fibre de collagène (115)



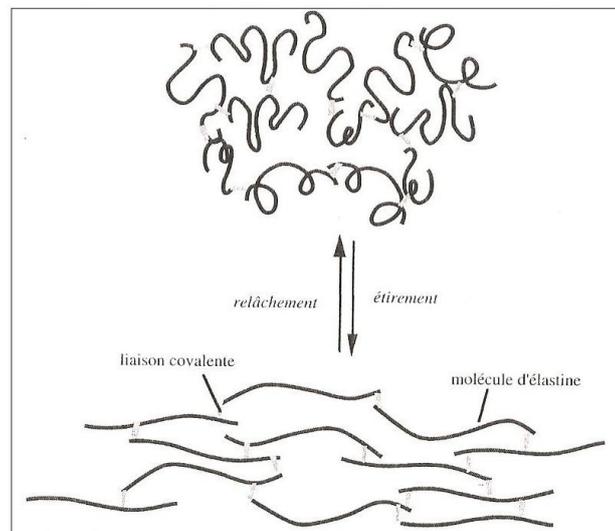
Fibres de collagène en MO (bleu de toluidine) (7).



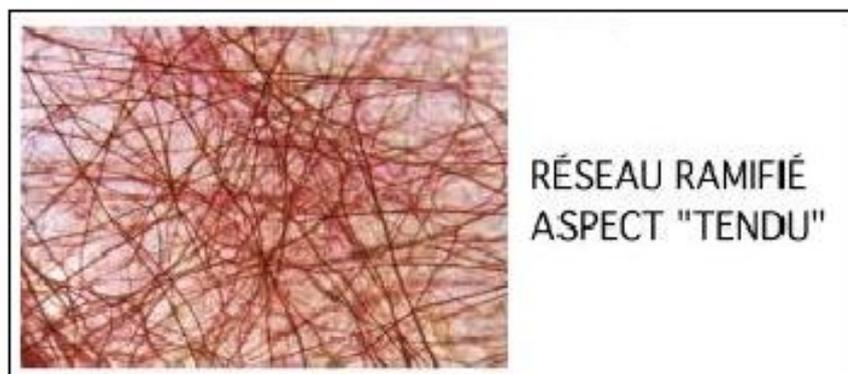
Fibres de collagène en ME (7).

2. Les fibres élastiques

Les fibres élastiques se présentent comme des plages d'une substance amorphe ; leur composition moléculaire est complexe. Le composant amorphe est principalement constitué d'élastine qui est une protéine fibreuse très hydrophobe riche en proline et glycine. Elle possède une résistance physique exceptionnelle aux attaques physiques et chimiques. Synthétisée par les fibroblastes sous forme d'un précurseur, la tropoélastine, elle se polymérise au sein de la substance fondamentale avec une glycoprotéine de structure, la fibrilline qui s'incorpore autour et à l'intérieur des fibres élastiques. L'élastine adopte diverses conformations et se replie au hasard, chaque molécule pouvant se tendre et se détendre comme un élastique.



Chaque molécule du réseau d'élastine pouvant s'allonger ou se rétrécir au hasard, l'ensemble du réseau peut se tendre ou se détendre comme un élastique (1).



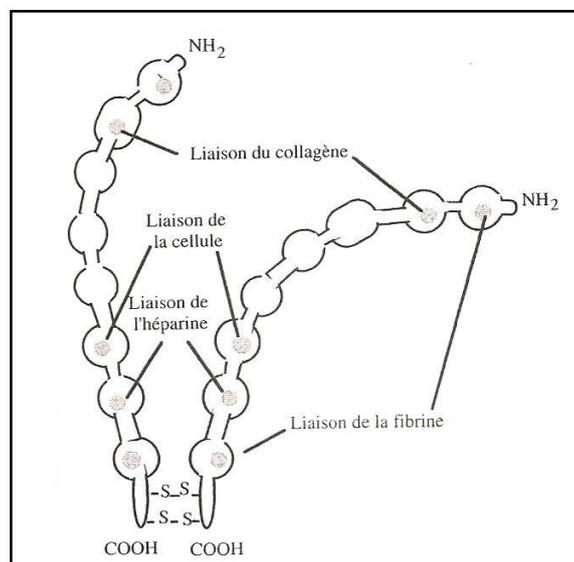
Fibres élastiques à la coloration orcéine (x 300) (7).

C. Les glycoprotéines d'adhérence

Les glycoprotéines d'adhérence sont des composés qui unissent une protéine à des molécules glucidiques. Dans la peau, les plus importantes sont :

1. La fibronectine

La fibronectine est présente sous forme insoluble dans la matrice extracellulaire où elle est sécrétée par les fibroblastes et par certaines cellules épithéliales. Elle présente de nombreux sites de liaison pour des protéines de la matrice extracellulaire (comme le collagène, l'élastine), des récepteurs membranaires, des protéines du sang circulant, des glycosaminoglycanes (comme l'héparine et le chondroïtine sulfate). La fibronectine, en plus de son rôle de molécule majeure de l'adhérence cellulaire avec le tissu conjonctif, intervient dans la communication cellulaire. Ainsi, la fibronectine joue un rôle fondamental au cours de multiples processus physiologiques (cicatrisation, hémostase, angiogénèse) ou pathologiques (inflammation, cancérogénèse).

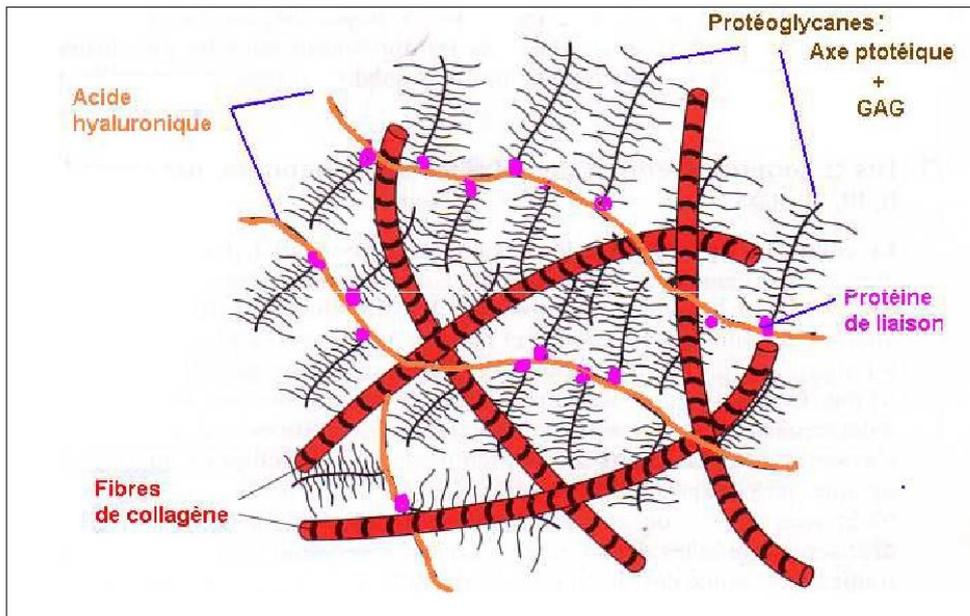


Structure d'une molécule de fibronectine (1).

2. Les laminines, ténascines, etc.

D. Les protéoglycanes

Les protéoglycanes sont formés par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes, également appelés mucopolysaccharides. Les glycosaminoglycanes sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées faites de la répétition d'un même motif disaccharidique. Les protéoglycanes forment la « substance fondamentale » très hydratée. L'ensemble de ces molécules constituent un gel souple à travers lequel peuvent diffuser des métabolites ; grâce à cette substance, le derme détient une grande résistance aux forces de pression ; leur charge négative élevée leur permet de retenir de grandes quantités d'eau et d'ions positifs tels que le sodium, ils sont capables de retenir 1 000 fois leur poids en eau. Leur grande hydrophilie donne au derme sa propriété de réservoir d'eau, il en contient 60 à 70 %.



Représentation schématique de l'organisation moléculaire de la matrice extracellulaire du derme (6).

Les glycosaminoglycannes rencontrés dans le derme sont :

1. L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique (hyaluronane) est le constituant le plus important des glycosaminoglycannes, c'est une longue chaîne polysaccharidique non ramifiée sans groupement sulfate ni partie protéique. De nombreuses protéines de la matrice extracellulaire (collagène, fibronectine, laminine) ainsi que des récepteurs cellulaires de surface peuvent se lier à l'acide hyaluronique. Lui-même ne forme pas de protéoglycannes, par contre de multiples protéoglycannes peuvent se lier à une molécule d'acide hyaluronique.

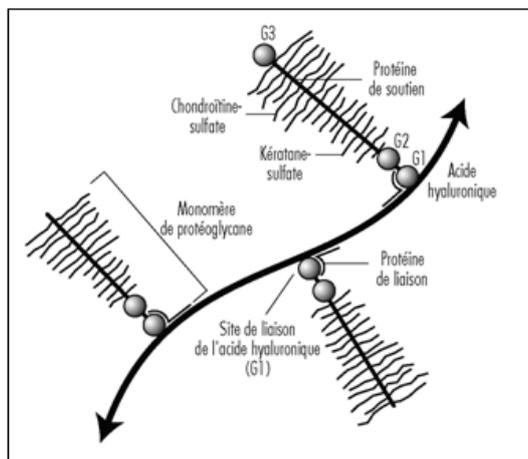


Schéma d'un agrégat de protéoglycannes (1). G1, G2 et G3 sont des domaines de liaison.

2. Les autres protéoglycanes

Les chondroïtine sulfate, dermatane sulfate, héparane sulfate, héparine et kératane sulfate, eux, établissent des liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycanes.

Selon sa composition moléculaire, la matrice extracellulaire joue différents rôles physiologiques (architecture, soutien mécanique, nutrition, stockage moléculaire, support des migrations cellulaires, etc.). Le renouvellement de la matrice extracellulaire est déterminant dans la croissance, le développement ou la réparation des tissus, mais intervient aussi dans de nombreux processus pathologiques (cancérogénèse, inflammation, etc.).

II. RÔLE DU DERME

Le derme est le support solide de la peau pour l'implantation des annexes cutanées, il apporte à la peau de l'élasticité. (1) (2).

Le derme possède un rôle de protection des plans sous-jacents notamment contre le chaud et le froid par un mécanisme de thermorégulation via la vascularisation et grâce à son innervation qui permet le phénomène de retrait. Le derme est extensible, compressible et élastique, ses qualités physiques lui permettent de protéger la peau ainsi que les vaisseaux et nerfs qui la parcourent. C'est un facteur important de lutte contre les chocs.

Sa vascularisation permet de maintenir la température corporelle constante et d'assurer l'homéostasie de l'organisme.

Le derme réalise la nutrition et l'hydratation de l'épiderme via le système vasculaire et expédie les informations perçues au niveau cutané via le système nerveux.

Notons que le derme est perméable, donc les petites substances qui ont réussi à traverser l'épiderme pénétreront plus ou moins profondément selon qu'elles soient hydrophiles, lipophiles ou amphiphiles.

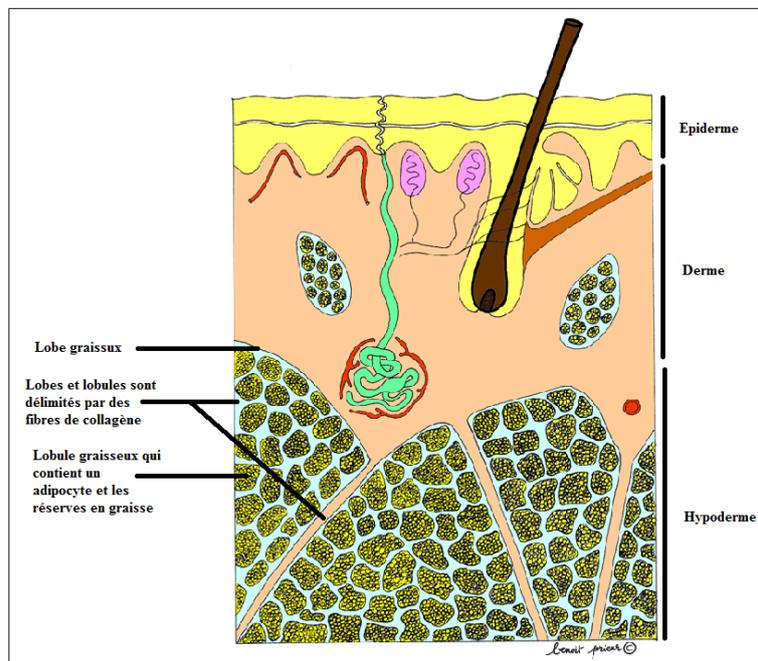
Mais le derme constitue aussi un moyen essentiel dans les processus de réparation et de défense de l'organisme. Il est la deuxième ligne de défense contre les agents pathogènes ; lorsque l'épiderme est franchi par des agents microbiens ou allergènes, le derme développe une réponse inflammatoire active, vasodilatation, augmentation de la perméabilité capillaire et donc afflux des nombreuses cellules immunitaires (polynucléaires et macrophages) qui vont phagocyter les bactéries.

Enfin et surtout, par son élasticité, le derme est responsable de la beauté d'une peau jeune.

L'HYPODERME

I. STRUCTURE DE L'HYPODERME

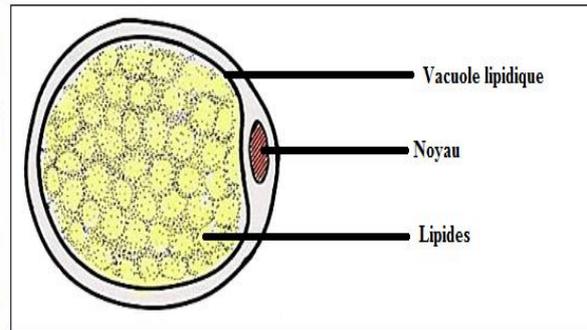
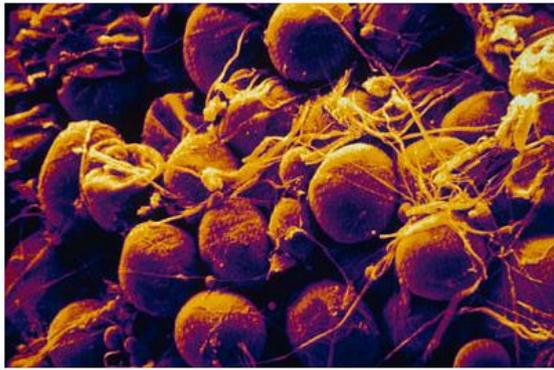
L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche qui prolonge celui du derme. Il constitue un matelas adipeux sous-cutané. On y retrouve les mêmes constituants que dans le derme, en revanche les adipocytes y sont beaucoup plus nombreux. Il n'existe pas de rupture nette entre le derme et l'hypoderme comme on peut le voir entre le derme et l'épiderme. Derme et hypoderme sont rattachés l'un à l'autre par des expansions de fibres de collagène et élastiques. On observe du derme à l'hypoderme une modification progressive de la structure du tissu conjonctif. Cette modification se caractérise par une diminution, voire une disparition des fibres élastiques. En parallèle on observe une nouvelle organisation des fibres de collagène immergées dans le gel de protéoglycanes. L'hypoderme est vascularisé et innervé.



Structure de l'hypoderme (6).

Chez un individu normal de poids moyen, ce tissu représente 15 à 20 % du poids corporel. L'épaisseur de l'hypoderme est variable, maximale sur les fesses, minimale sur le front. La répartition en est inégale selon les sexes : chez la femme, il se développe surtout sur les fesses et les cuisses, chez l'homme, sur l'abdomen, les épaules et le dos.

Les adipocytes sont des cellules sphériques dont l'espace intracellulaire est rempli d'une large vacuole bourrée de triglycérides. Ce sont des cellules spécialisées dans le stockage des graisses, elles peuvent changer de volume rapidement lors de perte ou prise de poids ; cela est possible grâce à une enzyme, la lipoprotéine lipase. Le nombre d'adipocytes est infini, de nouvelles cellules peuvent se développer au cours de la vie. L'adipocyte ne meurt jamais. Les cellules sont groupées en lobules, qui se regroupent eux-mêmes en lobes.



Tissu adipeux (7). Les adipocytes ont pour rôle d'accumuler l'énergie sous la forme de graisses neutres et de la restituer à la demande de l'organisme.

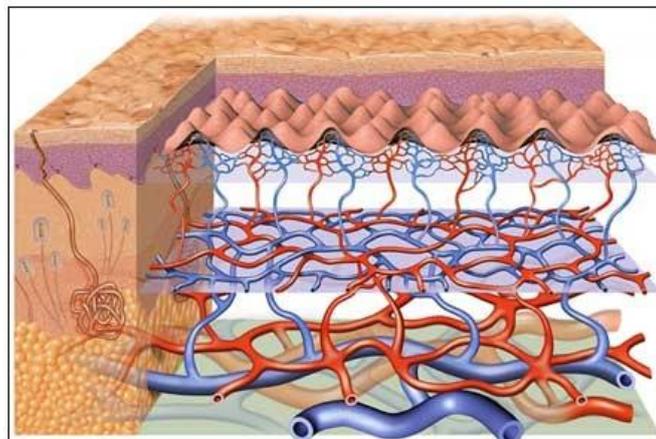
II. RÔLE DE L'HYPODERME

Ce tissu adipeux constitue une réserve capable de stocker des graisses sous forme de triglycérides et de les libérer en fonction des besoins de l'organisme sous forme d'acides gras et de glycérol. De ce fait, l'hypoderme constitue le plus grand réservoir énergétique de l'organisme. Mais cette couche fait également office de rembourrage et d'amortisseur ainsi que de protection thermique, c'est un isolant thermique et mécanique ; il est comme un coussin moelleux entre la surface de la peau et les tissus sous-jacents. Enfin par sa lipophilie, il joue un rôle important sur le plan hormonal, puisque l'hypoderme permet la mise en réserve d'hormones stéroïdes. C'est également le site de transformation des androgènes en œstrogènes.

LA VASCULARISATION CUTANÉE

La vascularisation, lymphatique et artérioveineuse, parcourt le derme et l'hypoderme pour s'arrêter en dessous de la jonction dermo-épidermique. L'épiderme, comme nous l'avons vu précédemment, n'est pas irrigué directement mais reçoit ses nutriments par diffusion à partir du derme.

La vascularisation assure la nutrition et l'oxygénation des différentes couches de la peau. Elle a un rôle essentiel dans la thermorégulation et dans le maintien de l'équilibre de la pression artérielle.



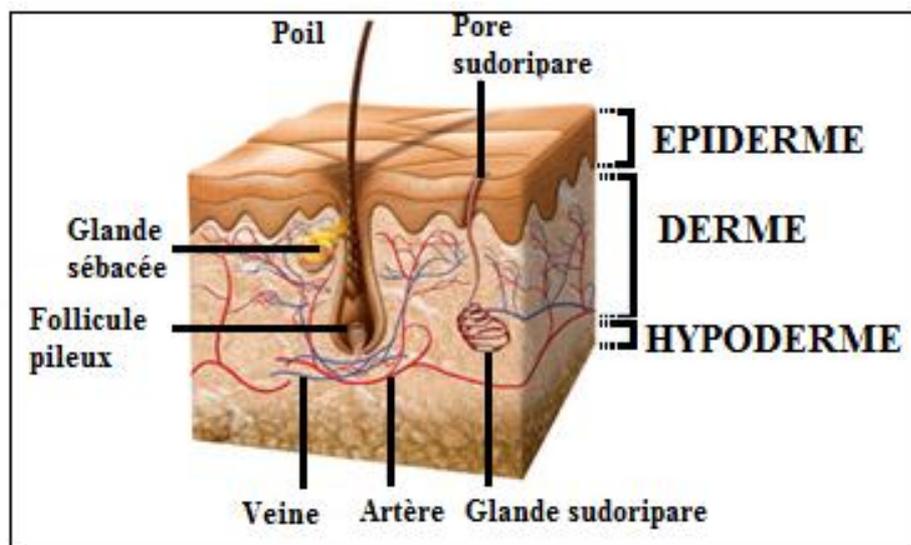
La vascularisation cutanée (116).

L'INNERVATION CUTANÉE

Seuls le derme et l'hypoderme possèdent un réseau nerveux bien individualisé, l'épiderme ne recevant que quelques terminaisons nerveuses et mettant en jeu les cellules de Merckel qui reçoivent certaines informations sensibles.

Par l'innervation, la peau est le siège de la perception d'une grande quantité d'informations venant du monde extérieur. (1).

LES ANNEXES CUTANÉES



Les annexes cutanées (6).

Les annexes cutanées sont des structures implantées au niveau du derme, il s'agit des glandes sudoripares et des follicules pilo-sébacés. La peau contient des glandes dites exocrines parce que leurs produits de sécrétion sont libérés dans des conduits qui débouchent sur la surface de la peau.

I. LES GLANDES SUDORIPARES OU SUDORALES

Ces glandes tubulaires exocrines sont responsables de la production de sueur, libérée directement à la surface de la peau par les pores ou les follicules pileux. Il existe deux sortes de glandes sudorales :

A. Les glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares eccrines sont les plus nombreuses car réparties sur pratiquement toute la surface de la peau, surtout au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds ; elles sont absentes au niveau des lèvres et des zones génitales. Elles sont constituées d'un peloton sécréteur logé dans le derme profond et la jonction dermo-hypodermique, et d'un canal excréteur qui traverse verticalement le derme et l'épiderme. Indépendantes du poil, les glandes eccrines débouchent directement à la surface de la peau par un orifice, le pore. Fonctionnelles dès la naissance, elles diminuent d'activité avec l'âge. L'évaporation de la

sueur excrétée par ces glandes provoque une perte de chaleur, elles assurent donc un rôle fondamental dans la thermorégulation.

B. Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines, peu nombreuses chez l'homme contrairement aux animaux, s'ouvrent toujours dans un follicule pileux près de l'embouchure sébacée ; on les retrouve essentiellement dans les régions axillaires et génitales, éventuellement au niveau de la barbe chez l'homme. Elles sont constituées d'un peloton sécrétoire qui comporte des cellules sécrétrices cylindriques ; le canal excréteur est court et s'abouche dans le canal pileux. Ces glandes sont actives après la puberté et leur activité diminue avec l'âge. La sueur élaborée par ces glandes est odorante et joue donc un rôle surtout chez les animaux.

II. LES GLANDES SÉBACÉES

Ces glandes alvéolaires ramifiées holocrines sont des glandes dont la sécrétion se fait par le détachement et la mort des cellules remplies des produits de sécrétion. Elles sont reliées aux follicules pileux, absentes des paumes de main et des plantes de pied. Elles sont constituées d'une couche périphérique de cellules basales aplaties et de plusieurs couches de cellules matures (sébcytes) chargées en lipides, présentant un aspect spumeux ; ces cellules se désintègrent en convergeant vers le centre de la glande et constituent le produit de sécrétion (sébum), qui se déverse dans le canal pileux par l'intermédiaire d'un pore. Donc ces glandes sécrètent une substance huileuse, le sébum, qui recouvre le poil et le cheveu afin de les lubrifier et de les empêcher de devenir secs et cassants. Le sébum prévient également l'évaporation excessive de l'eau à la surface de l'épiderme et garde la peau douce et souple.

III. LES POILS ET LES CHEVEUX

Le follicule pileux est constitué par une invagination de l'épiderme dans le derme. Il est implanté obliquement dans la peau, sa partie profonde atteignant presque l'hypoderme. Sa base renflée correspond au bulbe générateur du poil. Il reçoit les sécrétions des glandes apocrines d'une part, et sébacées d'autre part, qui lubrifient le poil. À la partie inférieure se trouve des kératinocytes qui vont générer la kératine constitutive du poil. Des mélanocytes sont également présents au niveau du follicule, ils sont responsables de la pigmentation du poil.

TOPOGRAPHIE CUTANÉE

I. DIAGNOSTIC DE LA PEAU

Pour répondre à un conseil dermocosmétique il est important de connaître les principales caractéristiques de la peau. La connaissance des différents types de peau permet d'adapter un traitement cosmétologique à chacun et donc de donner un conseil de qualité, suivra une fidélisation de la clientèle. Un examen visuel rapide permet de relever quelques données essentielles.

Cet examen comprend tout d'abord une analyse de l'aspect du teint : est-il lumineux, clair, ou au contraire gris et brouillé ? La couleur de la peau est-elle terne, rosée, ou rouge ? (La couleur est liée à la vascularisation sous-cutanée et l'éclat au film hydrolipidique.)

S'ensuit l'examen du grain de peau, reflet du volume des glandes et de la taille des orifices pilo-sébacés : les pores sont-ils plutôt resserrés, le grain de peau est-il d'aspect lisse ou au contraire irrégulier, épais ?

Il faut également prendre en compte les défauts éventuels laissés par le temps : ridules, rides, comédons, lésions, cicatrices d'acné, dartres, squames, rougeurs, couperose, taches pigmentaires... Ce sont des empreintes qui signent le vécu de la peau.

Pour un bilan complet, à cet examen visuel peut s'ajouter un examen tactile afin d'apprécier toutes les particularités de la peau de la cliente. Rappelons que cet examen ne peut se faire sans accord préalable et qu'il est facultatif. Il est réalisé avec des mains parfaitement propres en effleurant la peau avec le pouce de la joue vers les tempes. Cette exploration permet de constater si la peau est douce ou rêche, huileuse ou rugueuse, donc d'apprécier sa texture et d'en traduire les pourcentages approximatifs de la proportion eau/huile du film hydrolipidique.

L'épaisseur du pli cutané peut également être appréciée, elle reflète la densité de la couche cornée et donc l'aptitude de la peau à se kératiniser. La température de la peau renseigne sur l'état de la vascularisation, compte tenu des conditions climatiques extérieures qui influent sur cette température. Et enfin l'élasticité et la fermeté de la peau informent de l'état du derme.

Dans ce genre de démarche, il est important d'interroger la personne pour savoir précisément ce qu'elle recherche. Cette dernière étape est nécessaire pour ajuster le diagnostic et mieux cerner les attentes. Voici le genre de questions à poser : comment trouvez-vous votre peau en ce moment ? Quelles sensations avez-vous au niveau de la peau (tiraillements, rigidité, rugosité, picotements, perte de douceur...) ? Quelles sont vos habitudes de soins, quels types de produits utilisez-vous ? Comment réagit votre peau (au froid, au soleil, aux produits...) ? Il faut également connaître les habitudes de vie de la personne : tabac, sport, alimentation, prise de médicaments, stress, surmenage, climatisation, travail à l'extérieur ou au contraire dans une pièce surchauffée, existence de pathologies chroniques...

Il est fréquemment décrit, en fonction de la qualité et de la quantité du film hydrolipidique, trois types de peau : normale, sèche et grasse. À ces trois types de base, peut s'ajouter toute une déclinaison de variantes telles que la peau très sèche, la peau mixte, la peau réactionnelle... Et de façon chronique ou ponctuelle peuvent s'additionner différents états tels la déshydratation, le dessèchement, l'irritation, la couperose, la sénescence, la réactivité...

Il faut se pencher sur le mode de vie de la patiente puisque la peau évolue en fonction des différents facteurs suivants :

- Les conditions climatiques et l'environnement :

Les conditions climatiques, environnementales ou domestiques, c'est-à-dire froid, vent, air sec, soleil, pollution, chauffage, climatisation..., voilà autant de conditions qui peuvent provoquer un dessèchement, une déshydratation, de la couperose et même un vieillissement prématuré ! De même que l'environnement professionnel et domestique, l'utilisation de détergents, de sable ou de ciment qui vont entraîner dessèchement, irritation...

- Les facteurs physiologiques :

- Les carences ou déséquilibres hormonaux (à la ménopause la peau est plus sèche alors qu'en cas d'hyperandrogénie il y a présence d'acné...).

- Les carences nutritionnelles, en vitamines, en acides gras essentiels : la carence en vitamine A, B6, E, F, PP, induit une peau sèche de même que la carence en acide gras essentiels ; au contraire, une carence en B2 ou en vitamine H entraîne une peau grasse.

- L'état physiopathologique : hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, dialyse rénale, urémie, maladies infectieuses, diabète, induisent une peau sèche, alors que l'hypercorticisme provoque de l'acné.

- La prise de médicaments : les anabolisants tels que la testostérone ou la DHEA ou même le salbutamol en systémique peuvent induire une peau grasse. À l'inverse les hypocholestérolémiantes, corticoïdes, rétinoïdes, la ciclosporine, entraînent une peau sèche. Notons que l'abus de laxatifs ou de diurétiques donnent une peau déshydratée.

- L'âge : la peau devient plus sèche avec les années du fait du ralentissement des sécrétions sudorales et sébacées ainsi que de la décroissance d'activité de certaines enzymes nécessaires à la production lipidique.

La peau peut donc changer de caractéristiques progressivement ou brutalement suivant les circonstances ; un diagnostic de la peau du client est de ce fait nécessaire à chaque nouvelle demande pour adapter précisément le conseil dermo-cosmétologique à son attente. Notons que si les différentes structures qui la composent sont en bon état, non dégradées et en perpétuel renouvellement, une peau jeune a une bonne élasticité, une bonne tonicité, une bonne extensibilité.

II. LES DIFFÉRENTS TYPES DE PEAU

A. Peau normale

La peau normale est bien hydratée, peu grasse (sans excès de sébum, peu huileuse, non luisante, peu épaisse) et pas trop sèche (desquamation minime des cellules superficielles, sans manque d'eau ni de sébum), elle a les qualités de la peau de l'enfant avant la puberté. C'est la peau idéale, mais elle est rarissime chez l'adulte. Elle a un aspect agréable et est caractérisée par un grain très fin et serré, un aspect velouté au toucher sans pores apparents, c'est une peau bien lisse et lumineuse mais sans brillance excessive (la production de sébum est modérée). Elle est également souple, ferme et élastique. Le teint est uniforme, clair, d'un rosé lié à une vascularisation idéale, sans défaut de pigmentation, ni cicatrices laissées par le temps. C'est la peau que toutes rêveraient d'avoir, sans aucun défaut ! Le soin de cette peau consistera simplement à maintenir cet équilibre fragile et à la protéger.

B. La peau grasse

Le phénomène de peau grasse est dû à la séborrhée, c'est-à-dire à une production exagérée de sébum. Son flux dilate les pores. La sécrétion sébacée débute à la puberté, elle est sous dépendance hormonale (androgène), le maximum de sécrétion se trouve vers l'âge de 18-20

ans et s'estompe généralement dans les années suivantes. On note que la grossesse et la ménopause sont des phases durant lesquelles la sécrétion sébacée est naturellement accrue. Le siège des manifestations de la séborrhée est la région médio-faciale (front, nez et menton), où les glandes sébacées sont les plus nombreuses et les plus volumineuses. La peau grasse présente donc un aspect luisant, le grain est épais, irrégulier, les pores dilatés, le teint terne. Il est même fréquent de rencontrer des lésions ou cicatrices d'acné. Au toucher, le pli cutané est épais, à cause d'une hyperkératose. La peau peut avoir le bénéfice d'être douce grâce à l'excès de sébum. Si la peau grasse a l'avantage de vieillir moins vite que les autres types de peau, elle a surtout le désavantage, du fait de l'hyper séborrhée, de présenter des troubles dermatologiques aussi disgracieux que l'acné, les points noirs et la dermite séborrhéique. De plus le maquillage y tient mal. En cosmétologie, il faudra utiliser des produits adaptés qui vont freiner la sécrétion sébacée, éliminer l'excès de sébum et diminuer la brillance.

C. La peau sèche

Les peaux sèches manquent à la fois d'eau et de lipides. La peau sèche a un aspect terne. Rêche, rugueuse, avec une perte de douceur au toucher, elle pèle et se craquelle. On peut la trouver belle parce qu'elle est fine mais, face à ce critère, elle possède une tendance aux rougeurs et elle manque de brillance. Elle peut même laisser apparaître des ridules. La peau sèche est fragilisée, irritable et a tendance aux allergies. On note une diminution de la cohésion intercornéocytaire, une modification du film hydrolipidique, une altération des lipides et même une déficience en facteurs hygroscopiques naturels : la fonction de barrière de la peau est altérée. Ces changements entraînent une évaporation de l'eau qui aggrave le problème et provoque une invasion des molécules et microorganismes de surface. Elle résiste donc mal aux agressions. Cette xérose s'accroît avec les intempéries, par suite la peau se craquelle de plus en plus et peuvent y survenir des blessures douloureuses comme les gerçures ou les crevasses, touchant particulièrement les extrémités sensibles telles que les doigts, les orteils, les lèvres. La peau sèche se généralise avec l'âge. Froid, vent, soleil, produits détergents, abus de bains et de douches, médicaments..., sont autant de facteurs qui contribuent à aggraver la situation. Une prédisposition génétique peut également être en cause. Les cosmétiques utilisés auront des effets reconstituants du film hydrolipidique, en évitant l'évaporation de l'eau tout en hydratant la couche cornée.

D. La peau mixte

La peau mixte est fréquente ; le terme mixte signifie que la teneur en eau et en graisse est différente d'une région à l'autre du visage, cela étant lié au fait que la répartition des glandes dans la peau est variable. En général c'est la région médio-faciale (front, nez, menton) qui a une légère tendance séborrhéique, alors que les parties latérales (joues, tempes, maxillaires) sont normales ou sèches. On parle véritablement de peau mixte si la différence entre les deux zones est bien marquée. En cosmétologie, il serait intéressant d'utiliser des produits différents pour chaque zone, des produits pour peau grasse dans la région médiane et des produits pour peau normale à sèche pour le reste du visage.

E. La peau sensible

À l'origine de nombreuses plaintes de la part des femmes, la peau sensible est une peau qui, quel que soit son type (sèche, grasse, mixte), a tendance à rougir facilement et est très irritable. Cela entraîne des sensations de picotements, de tiraillements et de brûlures. Au niveau de la peau, on observe des rougeurs, des irritations et même de la couperose. La

fonction de barrière de la peau est là aussi altérée, il y a également un abaissement du seuil de perception des récepteurs sensitifs, ces facteurs rendant la peau sensible aux agents extérieurs. La sensibilité de la peau est augmentée par l'environnement (froid, chaleur, pollution...), le mode de vie (tabac, stress, alcool...), les émotions, les détergents, le jeune âge (les enfants sont plus sensibles que les adultes), le sexe (les femmes ont la peau plus sensible que les hommes), la profession et les facteurs hormonaux. Les peaux sensibles seront traitées avec des produits simples sans additifs (sans parfums, sans colorants, sans conservateurs). Ces produits viseront à améliorer les fonctions de barrière de la peau tout en l'apaisant et en la protégeant.

F. La peau masculine

Parce que désormais les hommes aussi prennent soin d'eux, il est intéressant de se pencher sur leur type de peau qui est différent de celui des femmes. Avec une épaisseur de peau plus importante et une sécrétion de sébum plus abondante, la peau des hommes vieillit plus tardivement. Notons qu'une fois le processus de vieillissement mis en route, les hommes sont plus marqués, leurs rides sont plus profondes. Ces différences sont liées à la sécrétion importante de testostérone. C'est aussi une peau plus poilue, qui a donc une tendance grasse, il en découle une acné fréquente à l'adolescence. Rares sont les hommes avec une peau sèche, leur peau n'est pas particulièrement sensible. Il est conseillé aux hommes d'utiliser des produits hydratants et protecteurs pour la beauté de leur peau.

G. La peau sénile

La peau vieillie est plus sèche, ses sécrétions se tarissent et sa substance fondamentale diminue. Comme les glandes sébacées diminuent en nombre et en sécrétion, la peau est plus sèche par manque de lipides. La peau de la personne âgée est fragile : il y a une atrophie de l'épiderme, la peau est donc fine et laisse même apparaître par transparence le réseau veineux. Le tissu adipeux s'amincit également. En parallèle on constate un défaut de desquamation qui entraîne un épaississement de la couche cornée. C'est une peau flasque, distendue, sans élasticité. Les poils se raréfient et la perte de tonicité laisse apparaître des rides. Le processus de vieillissement est progressif à partir de 30 ans et s'accélère après 50 ans. Les cosmétiques devront réhydrater, reconstituer le film hydrolipidique et protéger des diverses agressions, mais également essayer de restituer la tonicité du derme et de restructurer l'épiderme.

LES PROCESSUS DE VIEILLISSEMENT CUTANÉ

La peau est soumise aux effets du temps. Tout comme le reste de notre corps, la peau vieillit. Chez l'Homme, le vieillissement est un processus naturel complexe inéluctable, lent et progressif, qui implique plusieurs facteurs. Il peut prendre des formes variées d'un individu à l'autre et dépend des conditions de vie. C'est également un phénomène qui a une chronologie différente d'une personne à l'autre. En effet, il existe un vieillissement normal de la peau, le vieillissement intrinsèque, qui peut être accéléré par certains facteurs exogènes qui définissent le vieillissement extrinsèque. Vieillissement cutané intrinsèque et vieillissement cutané extrinsèque s'additionnent pour donner lieu à des changements cutanés caractéristiques. Nous allons donc étudier ces différents types de vieillissement l'un après l'autre, puis nous finirons sur les conséquences structurales et physiologiques de ce vieillissement.

LE VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE

Le vieillissement intrinsèque se définit comme un processus physiologique obéissant à des facteurs génétiques, héréditaires, ainsi qu'à des modifications hormonales. Le vieillissement cutané est donc un mécanisme génétiquement programmé. Et il y aurait dans le génome un « programme de vieillissement ». En effet chaque espèce a une espérance de vie propre qui est fonction du génome. Divers arguments sont mis à notre disposition pour le prouver, ce sont des maladies humaines dues à une mutation dans un seul gène responsable de vieillissement accéléré.

I. QUELQUES OBSERVATIONS DE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE

A. La trisomie 21

Les personnes atteintes de trisomie 21 paraissent plus vieilles que leur âge. Cela s'explique par le fait que le gène de la superoxyde dismutase se situe sur le chromosome 21. Cette enzyme est un système antioxydant permettant de réduire les éléments réactifs de l'oxygène néfaste pour notre organisme. La surexpression de cette enzyme entraîne des altérations irréversibles de la morphologie et de la fonction de certaines cellules. De plus, vers l'âge de 45 ans, on observe, chez les trisomiques, une forme précoce de démence de type Alzheimer, et on trouve également la transcription du gène de la superoxyde dismutase anormalement en excès dans la maladie d'Alzheimer.

B. La progéria

La progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford est une maladie génétique extrêmement rare dont les jeunes victimes vieillissent à un rythme accéléré, cinq à dix fois plus rapidement que la normale. Calvitie, vieillissement cutané, nanisme et macrocéphalie sont les caractéristiques les plus évidentes de la maladie, sans compter les nombreuses pathologies ordinairement liées à l'âge (athérosclérose, problèmes articulaires, cardiovasculaires...). Cette maladie est provoquée par une mutation qui touche le gène de la lamine A. Les lamines sont des protéines qui ont un rôle au niveau de l'enveloppe nucléaire. Si les lamines sont défectueuses, la division cellulaire se fait incorrectement et les cellules meurent prématurément, entravant la capacité de régénération tissulaire, ce qui induit un vieillissement rapide. La progéria se traduit donc par un vieillissement accéléré et une mort précoce, vers l'âge de 13-15 ans, de l'enfant atteint.

C. Le syndrome de Werner

C'est un syndrome de vieillissement précoce. Cliniquement, il débute vers l'adolescence, mais n'est souvent diagnostiqué que vers l'âge de 30 ans ; l'espérance de vie du malade est de 50 ans. Le gène responsable du syndrome code pour une protéine, l'hélicase WRN, qui comprend deux domaines fonctionnels impliqués dans le métabolisme de l'ADN. Cette hélicase est nécessaire au développement de l'ADN pendant sa réparation. Suite à une mutation au niveau du gène de l'hélicase, il n'y a pas de réparation et donc un vieillissement prématuré.

D. La gérodermie ostéodysplasique

La gérodermie ostéodysplasique est une maladie héréditaire rare, à transmission autosomale récessive qui se caractérise par un vieillissement précoce de la peau qui est sèche et a perdu de son élasticité naturelle. Les personnes atteintes de cette affection souffrent également d'ostéoporose. Les scientifiques ont identifié une mutation au niveau du gène SCYL1BP1, il s'ensuit une absence dans les cellules de la peau de la protéine codée par ce gène SCYL1BP1 qui met en évidence la perte fonctionnelle de cette protéine. La protéine SCYL1BP1 fait partie de l'appareil de Golgi, un organite intracellulaire par lequel la plupart des protéines synthétisées doivent transiter. Mais également, elle interagit spécifiquement avec la protéine Rab6 qui joue un rôle essentiel dans le transport moléculaire à l'intérieur de la cellule.

E. Le rôle du gène p38a

Le docteur Xavier Le Guezennec a étudié chez la souris le gène p38a et a aidé à démontrer son implication dans les aspects du vieillissement. Les expériences révèlent le rôle de ce gène p38a : lors du vieillissement chez la souris, p38a agit sur les gènes intervenant dans l'inhibition du cycle cellulaire et cela est observé sur différents organes.

F. Le syndrome de la peau ridée

Le syndrome de la peau ridée est une affection autosomique récessive rare, caractérisée par une peau relâchée et ridée sur la face dorsale des mains et des pieds et dans la région abdominale, de multiples anomalies musculo-squelettiques, une microcéphalie et un retard de croissance et de développement. Les découvertes mettent en évidence une mutation du gène

PYCR1 qui code pour une enzyme ayant un rôle dans le métabolisme de la proline dans les mitochondries. La proline est l'un des principaux composants du collagène et est également capable de capter certains radicaux libres présents dans la cellule. Lors de la mutation de PYCR1, on observe une mort, plus rapide que la normale, des cellules et un vieillissement de la peau et du tissu conjonctif, cela étant lié à une moindre protection des cellules vis-à-vis des radicaux libres.

Ces quelques exemples parmi tant d'autres permettent de comprendre que plusieurs gènes sont impliqués dans le vieillissement. Ces pathologies qui provoquent des sénescences précoces ont permis de mieux comprendre le vieillissement normal. Il existe des gènes qui prédisent l'espérance de vie de chacun ; à cela il faut ajouter les incidences néfastes de l'environnement qui vont diminuer l'espérance de vie génétique. Le vieillissement génétiquement programmé est le reflet de notre horloge biologique, et, face à ce vieillissement, nous sommes tous inégaux. Les cellules saines meurent spontanément, leur durée de vie est programmée. On parle de mort programmée de la cellule ou apoptose.

On trouve également à l'origine du vieillissement une usure de l'organisme qui se traduit par des altérations moléculaires et cellulaires. L'ADN subit à chaque mitose et tout au long de sa vie des aberrations de réplication et des attaques dont les effets s'additionnent. Au fil du temps, les systèmes de réparation sont de moins en moins efficaces, il s'ensuit des anomalies métaboliques, des cancérisations. On constate également un ralentissement du renouvellement cellulaire se traduisant par une population cellulaire diminuée. Le temps joue donc lui aussi son rôle dans ce phénomène de vieillissement cutané entraînant une accumulation des cellules sénescents.

II. LE VIEILLISSEMENT AU NIVEAU CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE

A. La perte des télomères

Les télomères sont les extrémités des chromosomes qui protègent le matériel génétique de sa détérioration. Ce sont des séquences répétitives d'un motif simple de 5 à 8 paires de bases riches en guanine qui sont non codantes. Chez l'Homme la séquence nucléotidique est la suivante : TTAGGG. Lors de la réplication de l'ADN, la réplication de ces extrémités peut être incomplète, aboutissant à une dégradation progressive des répétitions télomériques. Il s'ensuit un raccourcissement progressif des chromosomes à chaque mitose. Au bout d'un certain nombre de divisions, on observe une absence de répétition télomérique qui a pour conséquence une perte de la capacité à se multiplier. Cette perte d'ADN redondant n'entraîne pas de dommages cellulaires mis à part qu'après la perte de plusieurs paires de base non codantes, la cellule vieillit et entre en sénescence. On peut en conclure que les télomères sont indispensables pour préserver l'intégrité du matériel génétique au cours du cycle cellulaire. En effet, les cellules malignes ne subissent pas de raccourcissement car elles contiennent une télomérase, enzyme capable de reconstruire les télomères ; ces cellules peuvent donc se diviser à l'infini, tolérant ainsi une prolifération de la tumeur. La télomérase est également présente dans les cellules embryonnaires, indispensable à ce moment pour compenser le raccourcissement télomérique lié aux nombreuses mitoses de la vie embryonnaire. Cette enzyme disparaît à la naissance.

B. La diminution de la prolifération cellulaire

Il s'agit essentiellement d'une perte de la capacité de prolifération des kératinocytes et des fibroblastes, autrement dit d'un moindre renouvellement de ces cellules, donnant lieu à l'apparition de cellules sénescents. En 1965, la découverte de la limite de Hayflick a démontré que les fibroblastes humains mis en culture avaient une durée de vie limitée. Cette limite a été reliée au raccourcissement des télomères. Mais on peut également signaler une plus forte production de la protéine p21 lors du vieillissement ; cette protéine bloque les cellules en phase G1 du cycle cellulaire et donc les empêche de rentrer en phase S, phase de réplication de l'ADN ; au bout d'une cinquantaine de mitoses, chez l'Homme, ces cellules se divisent donc plus lentement et montrent des signes de sénescence ; par suite, ces cellules perdent leur capacité de synthèse, elles ne peuvent plus se diviser et sont désormais résistantes à l'apoptose ; au niveau du derme et de l'épiderme on observe donc une accumulation de cellules sénescents. À cette occasion, au niveau du derme, il y a également perte de l'organisation des fibres de collagène et élastiques entraînant une accumulation de fibres désorganisées, il s'ensuit une perte de fonction de soutien du derme.

C. La déficience des systèmes de réparation

Il est possible que l'ADN subisse à chaque mitose et tout au long de sa vie des erreurs de réplication, des dégradations, des agressions... Ces effets sont cumulatifs. Ces problèmes peuvent être rencontrés à la suite d'une mauvaise réplication ou d'agressions par agents toxiques tels que les UV, les composés chimiques ou autres agressions extérieures. Notre organisme contient des systèmes de réparation à différents niveaux, la plupart du temps ces actes délétères sont donc sans conséquence pour l'organisme. Mais au fil du temps, ces systèmes fonctionnent de moins en moins bien, les mutations ne sont plus réparées et donnent lieu à des cancérisations ou des morts cellulaires. En temps normal tous les constituants des cellules doivent être périodiquement renouvelés et lorsqu'une protéine est altérée, elle est prise en charge par une protéine chaperonne qui la mène jusqu'au lieu de sa dégradation, le lysosome, véritable poubelle de la cellule. Or, avec le temps, le lysosome ne reconnaît plus la protéine chaperonne chargée des déchets si bien que les protéines altérées s'accumulent dans la cellule. Le vieillissement moléculaire se révèle ainsi comme l'un des moteurs du vieillissement cellulaire.

D. L'apoptose

C'est un suicide cellulaire qui sert à éliminer les tissus qui ne sont pas nécessaires au niveau de la vie fœtale, les lymphocytes qui reconnaissent le soi dans la circulation et les cellules infectées ou endommagées. On ne parle pas inflammation car les organites ne sont pas rejetés à l'extérieur de la cellule mais restent à l'intérieur des membranes. C'est une mort orchestrée et exécutée par des protéines endogènes à la cellule. On pense que l'apoptose et le vieillissement ont un lien puisqu'on a observé que l'apoptose des neurones augmente avec l'âge. (6). Mais à l'inverse la déficience d'apoptose avec les années augmente les risques de cancer. L'apoptose serait donc responsable en partie de l'amincissement progressif de la peau lors du vieillissement par perte cellulaire (kératinocytes et fibroblastes).

E. Communication intercellulaire déficiente

La communication intercellulaire se fait grâce à différentes macromolécules comme par exemple les hormones ou les cytokines, ces molécules allant se fixer sur des récepteurs au

niveau de la membrane cellulaire ; il s'ensuit une cascade d'activations du message. Par les jonctions gap (canaux transmembranaires permettant la communication intercellulaire), ce message va être transmis aux cellules voisines et leur permettre de réagir également à la macromolécule bien qu'elles ne l'aient pas captée directement. Avec le vieillissement au niveau des jonctions gap de kératinocytes, on observe un ralentissement voire même une absence de leur fonctionnalité entraînant une perte de communication. Cette réduction est liée à une diminution de la quantité d'une protéine, majoritaire dans ces jonctions, la connexine 43. La localisation membranaire des jonctions gap est également modifiée. Tout comme après une exposition solaire avec irradiation UVA, les communications intercellulaires via les jonctions gap sont transitoirement diminuées. Au cours du vieillissement, on constate également que les cellules ne sont plus capables d'activer la cascade de transmission des messages, certains d'entre eux ne sont donc plus reçus ou sont mal interprétés, cela provoquant des dysfonctionnements au sein de la cellule.

F. Le métabolisme des protéines

Les protéines sont en perpétuel renouvellement. Cela signifie que parallèlement à la synthèse existent des processus de dégradation. La vitesse de renouvellement est très différente selon leur demi-vie. On observe que le vieillissement freine leur renouvellement, de ce fait les protéines endommagées s'accumulent. Cette accumulation peut être imputée à une production accrue de protéines modifiées par les radicaux libres, ou à une baisse de l'activité des enzymes ou protéases assurant leur dégradation, ou encore à une combinaison de ces deux mécanismes. De même, une diminution de l'activité des processus de réparation est susceptible de jouer un rôle, même mineur ; en voici un exemple avec la méthionine sulfoxyde réductase qui est une enzyme permettant la réparation des protéines oxydées, mais dont l'expression s'altère au fil des années. Cela peut contribuer à l'accumulation liée à l'âge des protéines oxydées et ainsi perturber l'homéostasie générale de la cellule. Les troubles de la régulation du métabolisme protéique peuvent être liés à un défaut d'apport qualitatif et quantitatif en protéines du sujet âgé, autrement dit liés à une mauvaise alimentation et/ou à une insulino-résistance des tissus périphériques. Lors d'un stress cutané (chimique, physique, bactérien...) les kératinocytes libèrent des médiateurs de l'inflammation chimio-attracteurs qui possèdent la capacité d'attirer certaines cellules inflammatoires du compartiment sanguin vers le tissu cutané comme par exemple dans le recrutement des polynucléaires neutrophiles. Ces cellules sont responsables de la genèse puis de l'entretien d'une irritation locale. Pour cela, elles libèrent des enzymes parmi lesquelles des élastases et des protéinases s'attaquant aux fibres élastiques et aux fibres de collagène du tissu conjonctif. Ainsi, à long terme, l'accumulation de tous ces stress cutanés superficiels, provoqués par une exposition prolongée aux UV ou par des agents irritants, peut entraîner une perte plus ou moins accélérée de l'élasticité et de la résistance naturelle de la peau. S'ajoute à cela le fait qu'avec le vieillissement cette production de protéinases augmente, ce qui aboutit à une dégradation du tissu conjonctif, sans oublier la diminution de production de ce tissu conjonctif.

Le vieillissement cutané intrinsèque est largement déterminé par les gènes. Il s'agit donc essentiellement d'une perte de la capacité de prolifération des kératinocytes et des fibroblastes, et d'un déséquilibre entre la production des constituants du derme (collagène I, III, VII et fibrinogène) et leur destruction par les différentes métalloprotéases (MMP), faisant pencher la balance en faveur de la dégradation de la matrice extracellulaire. Les cellules sénescents de la peau deviennent résistantes à l'apoptose et gèrent mal le stress oxydatif.

III. LE VIEILLISSEMENT DÛ AUX CHANGEMENTS HORMONAUX

Les hormones jouent un rôle majeur dans le fonctionnement du corps humain, y compris au niveau cutané. En effet, les hormones jouent un rôle important sur l'aspect de la peau qui est un organe hormonodépendant particulièrement sensible aux stéroïdes sexuels.

On peut citer l'exemple des contraceptifs oraux qui provoquent chez une femme sur trois des problèmes de mélasma. Il s'agit d'une hyperpigmentation en nappes brunes au niveau du visage, bilatérale et plus ou moins symétrique, qui apparaît après une exposition solaire. Il semblerait que l'œstrogène rende les mélanocytes plus réactifs aux stimuli cutanés comme les UV. Les contraceptifs oraux ont en revanche un effet favorable sur les manifestations cutanées de l'hyperandrogénie telles que l'acné et la séborrhée.

La ménopause est un événement physiologique naturel qui correspond à la cessation de la fonction ovarienne entraînant un arrêt des sécrétions produites. Souvent ménopause est associée à vieillesse ; effectivement à la ménopause, le vieillissement cutané s'accroît et devient plus visible encore. Certes, les modifications sont proches de celles induites par le vieillissement chronologique, mais ce vieillissement est accéléré et accentué. C'est surtout le manque d'œstrogènes qui est en cause dans le vieillissement. Effectivement, on retrouve de nombreux récepteurs à l'œstradiol au niveau des fibroblastes cutanés et des cellules endothéliales des vaisseaux cutanés. Par ailleurs les adipocytes de l'hypoderme sont capables d'une activité aromatasase, produisant ainsi des œstrogènes à partir d'androgènes.

Les altérations des propriétés de la peau se font plus particulièrement ressentir au niveau du visage puisque c'est la région la plus riche en récepteurs d'œstrogènes, mais elles s'observent également sur l'ensemble du corps. Dans un premier temps la peau s'amincit, en particulier au niveau du derme où les fibroblastes souffrent de la carence œstrogénique ; il s'ensuit donc une diminution de synthèse des fibres de collagène et d'élastine mais aussi de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure. La peau est plus lâche, elle perd de l'épaisseur, elle est fragile et ne présente plus ses qualités d'élasticité et de résistance passées. Il s'ensuit une diminution de l'hydratation du tissu dermique, de ce fait la peau s'assèche profondément et se flétrit. Toutes ces modifications viennent altérer les propriétés biomécaniques de la peau et surtout son élasticité. L'altération de la microcirculation participe également à la pâleur du teint. Au niveau de l'épiderme, la ménopause est la cause d'une atrophie du tissu par ralentissement du renouvellement cellulaire. Ce sont donc essentiellement les cellules de la couche basale qui sont touchées. Il est également observé une diminution de la production de mélanine par les mélanocytes qui laisse apparaître des taches pigmentaires. Les glandes sudorales voient leur activité diminuer et l'on peut noter une atrophie progressive des glandes sébacées ; la peau s'assèche. De plus, la désorganisation des couches cellulaires va laisser apparaître une légère hyperkératose de surface donnant à la peau un aspect rugueux. On peut également observer à la ménopause que la disparition des hormones féminines laisse le champ libre aux hormones masculines (androgènes) et provoque donc une hyperandrogénie ; cela se traduit par un renforcement de la pilosité, une raréfaction des cheveux et la peau peut même devenir grasse avec apparition d'acné dans certains cas. En effet la peau, surtout en période de préménopause, est riche en récepteurs aux androgènes et en 5 α -réductase (enzyme qui transforme la testostérone libre en sa forme active la dihydrotestostérone), notamment au niveau des cellules sébacées et des fibroblastes des matrices papillaires des poils et cheveux.

Parmi les troubles les plus courants, on note aussi l'érythème vasomoteur (rougeur), la couperose et les taches pigmentaires

Les traitements substitutifs de la ménopause corrigent en partie ces modifications cutanéophanéariennes.

LE VIEILLISSEMENT EXTRINSÈQUE

À ce vieillissement intrinsèque, qui touche chacun d'entre nous quel que soit notre mode de vie, s'ajoute le vieillissement extrinsèque fortement dépendant de nos habitudes de vie. Il est en relation avec des manifestations épigénétiques, c'est-à-dire des réactions provoquées par des agents extérieurs au sein de l'organisme qui changent ce qui avait été écrit dans les gènes, autrement dit le vieillissement intrinsèque. En effet, notre peau supporte les effets physiques, chimiques, biologiques et psychosociologiques du monde qui nous entoure. Ces réactions changent le cours de la génétique sans être elles-mêmes génétiquement programmées.

Avec des variations interindividuelles, ce vieillissement extrinsèque est en relation avec des phénomènes oxydatifs et de glycosylation qui contribuent à modifier l'apparence. Effectivement, si l'oxygène est un élément indispensable à la vie puisqu'il intervient dans la synthèse et la dégradation des différents constituants de la peau, il a été également observé que l'oxygène est la cause du vieillissement tissulaire via des phénomènes d'oxydation chimique et enzymatique qui augmentent avec l'âge : c'est le stress oxydatif. Ces réactions forment ainsi des radicaux libres oxygénés. Ce stress oxydant est responsable de la dégradation irréversible de molécules importantes et de dysfonctionnements cellulaires. Il en est de même pour le glucose, qui est la principale source d'énergie de notre corps, mais qui à de trop fortes concentrations peut se révéler un véritable ennemi pour nos protéines. Effectivement, les oses peuvent conduire à des réactions néfastes pour l'organisme telles que la réaction de Maillard.

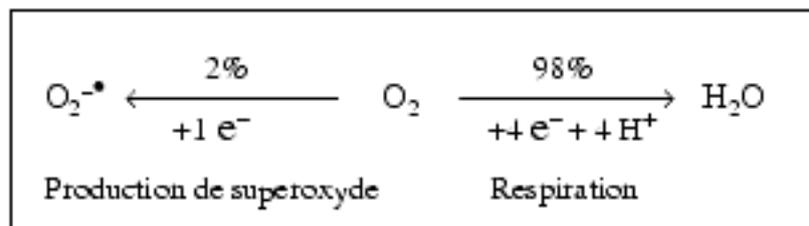
I. LES RADICAUX LIBRES ET ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE

Les radicaux libres sont formés dans les cellules. Ils sont produits par divers mécanismes physiologiques, ce sont les sous-produits des réactions d'oxydation et de réduction. Ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable, mais leur production peut devenir excessive et dans ce cas l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants. En effet, ces radicaux libres doués de puissants potentiels réactifs sont des atomes, molécules ou groupes de molécules incapables de vivre en couple. Ils passent pourtant leur temps à rechercher « l'âme sœur ». Du coup, ils vont déstabiliser d'autres couples, créant ainsi de nouveaux célibataires eux-mêmes en quête d'un conjoint. Et c'est ainsi que se développent des réactions en chaîne.

Ces radicaux dérivent de l'oxygène par des réductions d'un électron tel l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot -}$) et le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}). D'autres espèces dérivées de l'oxygène, dites espèces réactives de l'oxygène comme l'oxygène singulet

($^1\text{O}_2$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. La réactivité d'une molécule est très variable selon la nature du radical, les radicaux peroxydes (ROO^\bullet) et surtout le radical hydroxyle sont extrêmement réactifs. Ce sont de vrais toxiques cutanés. Par la suite, le terme « radicaux libres » regroupera à la fois les espèces radicalaires mais aussi les espèces non radicalaires.

La formation de radicaux libres s'effectue au niveau de divers compartiments cellulaires. Au niveau des mitochondries, la réduction de l'oxygène moléculaire par les cytochromes respiratoires cellulaires s'accompagne d'une formation parallèle d'environ 2 % d'anions superoxyde, d'eau oxygénée et éventuellement de radicaux hydroxyles.



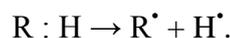
La réduction de l'oxygène (17).

Leur production peut aussi se faire au niveau du réticulum endoplasmique, de la membrane plasmique (par les oxydases), des microsomes (par les cytochromes P-450) et du cytoplasme. Ils peuvent être produits directement par des rayonnements, des molécules endogènes ou des xénobiotiques.

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose. La production de radicaux peut s'amplifier lorsque la respiration devient plus intense (effort physique, hyperoxie...) ou lorsqu'interviennent des désordres inflammatoires ($\text{TNF}\alpha$) ou nutritionnels (carence en antioxydants) qui augmentent avec l'âge.

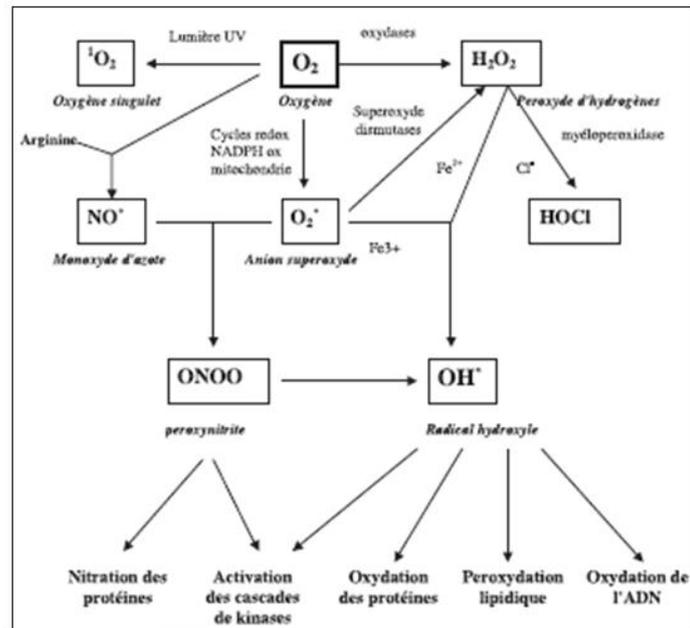
Les radicaux libres sont des molécules ou des atomes, neutres ou chargés, caractérisés par la présence d'un ou plusieurs électrons non appariés au niveau de leur orbitale externe. Ils sont représentés sous la forme « R^\bullet » où le « \bullet » représente l'électron non apparié. Ces molécules sont extrêmement instables et ont une durée de vie très brève.

Un radical libre peut apparaître lors de la rupture d'une liaison covalente :



Une molécule dont on ne pourrait se passer au-delà de quelques minutes peut se révéler notre pire ennemi. Effectivement, l'oxygène est à l'origine de métabolites notoirement toxiques. La configuration de l'oxygène moléculaire évite son autoxydation spontanée. C'est un diradical très stable, contenant deux électrons non appariés, chacun sur une orbitale séparée. La formation du radical se fait par réduction univalente suite à un apport d'énergie. Donc un gain d'électron est possible grâce à un rayonnement, un métal ou une enzyme (une oxydase), le dioxygène se transforme en anion superoxyde ($\text{O}_2^{-\bullet}$) qui est un radical

modérément réactif. Le cycle d'Haber-Weiss donne ensuite les différentes espèces réactives de l'oxygène grâce à l'anion superoxyde, comme le montre le schéma ci-dessous.



Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (16).

L'anion superoxyde est le substrat d'enzymes essentielles, les superoxydes dismutases (SOD), qui le transforment en eau oxygénée H_2O_2 . Les métaux toxiques (chrome, cuivre, vanadium), mais aussi le cuivre et le fer libre (existant lors de surcharges générales ou localisées) génèrent des radicaux hydroxyles, très réactifs, à partir de cette substance peu réactive qu'est l'eau oxygénée, par une réaction appelée réaction de Fenton. Certaines particules inhalées, comme l'amiante ou la silice, sont aussi des sources de radicaux libres, d'une part parce qu'elles exacerbent la phagocytose, d'autre part parce que leur surface est tapissée de sels de fer. Le radical hydroxyle est extrêmement réactif et va oxyder très rapidement les molécules voisines, formant parfois d'autres radicaux libres.

Sous l'influence de rayonnements UV, l'oxygène peut être transformé en oxygène singulet. Le métabolisme de l'oxygène croise celui de l'azote puisque l'anion superoxyde interagit avec un autre radical, le monoxyde d'azote NO , et conduit au composé toxique, le peroxynitrite ONOO^\bullet .

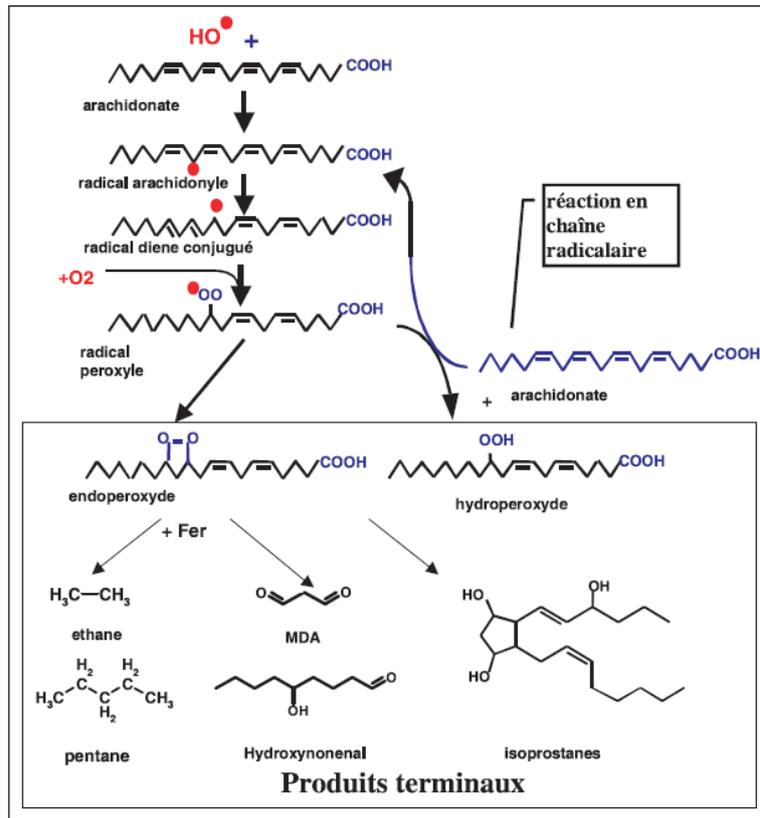
La première source de production de radicaux libres est tout à fait normale et naturelle. Les métabolites dérivés de l'oxygène sont produits en continu dans les cellules au cours des processus biologiques. Elle est produite par l'activité même de nos cellules dès qu'il y a dégagement d'énergie, lors des réactions physiologiques d'oxydo-réduction endogène, soit la respiration tissulaire, la détoxification, la phagocytose... mais aussi lors de phénomènes pathologiques endogènes tels que le stress, l'inflammation. En fait, chaque fois que l'on respire, l'utilisation de l'oxygène par l'organisme entraîne la formation de radicaux libres comme nous l'avons vu plus haut.

La deuxième source est la production de radicaux libres lors de phénomènes pathologiques exogènes. Cette production pose plus de problèmes à l'organisme puisqu'elle produit un grand nombre de radicaux libres. En excès, ils seront moins neutralisés et provoqueront par là-même leurs effets néfastes. Les radicaux libres sont générés par de nombreux facteurs de l'environnement ainsi que par certaines habitudes de vie ; on peut citer les polluants, dont la pollution atmosphérique, les rayons ultra-violet (en particulier les UVA), l'alcool, la fumée de tabac, le stress, les pesticides, les aliments modifiés, transgéniques, les viandes provenant d'animaux nourris d'hormones, diverses infections, les médicaments, les additifs alimentaires et agents de conservation, les interventions chirurgicales, l'essence, les désodorisants, l'eau de Javel...

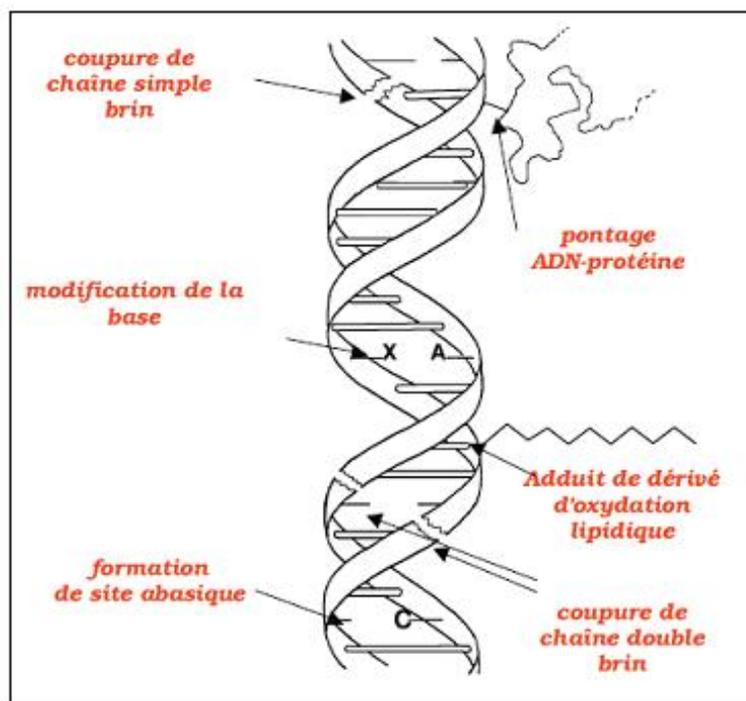
Les radicaux libres sont hyperactifs et sont capables d'extraire un électron des molécules voisines pour combler la vacance de leur orbitale. Donc très vite, afin qu'il se complète, il y a réappariement de l'électron célibataire du radical formé ; le plus souvent le radical se réapparie avec un atome d'hydrogène d'une molécule stable réductrice. Cette réaction aboutit à la formation d'un nouveau radical $R^{\bullet} + X : H \rightarrow R : H + X^{\bullet}$, et ainsi de suite avec le radical nouvellement formé. Ces radicaux ont un rôle toxique et sont néfastes pour notre organisme, mais ils peuvent aussi se réappariier avec d'autres radicaux libres, c'est le cas de deux OH^{\bullet} qui donnent H_2O_2 .

On peut citer en illustration une réaction en cascade provoquée par les radicaux libres : la peroxydation lipidique ; celle-ci entraîne altération des membranes et mort cellulaire. Les radicaux s'attaquent aux acides gras polyinsaturés, constituants des phospholipides membranaires, en brisant les doubles liaisons. Il s'ensuit une désorganisation des membranes modifiant leur fluidité et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux. Il est possible qu'il existe dans ce cas des pertes de substance intracellulaire. De plus, l'oxydation de ces acides gras donne naissance à des aldéhydes toxiques, ainsi qu'à un complexe lipoprotéique, la lipofuscine. Cette dernière peut être utilisée comme marqueur du vieillissement cutané. Cette attaque des lipides circulants aboutit à la formation de LDL oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires. Cela explique qu'une seule molécule à radical libre puisse causer des dommages importants au niveau des cellules en s'attaquant à l'ADN, aux protéines cellulaires essentielles et aux lipides membranaires.

Il faut savoir que les dégâts créés par les radicaux libres auront pour conséquence, entre autres, l'altération de l'ADN, ce qui provoque un effet « boule de neige » sur les cascades de réactions qui sont impliquées dans la synthèse protéique. En effet, les radicaux libres vont provoquer des mutations au niveau de l'ADN qui, si elles ne sont pas réparées, peuvent aboutir à une désorganisation totale de la cellule, une mort accélérée ou un phénomène de cancérisation.



Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (16).



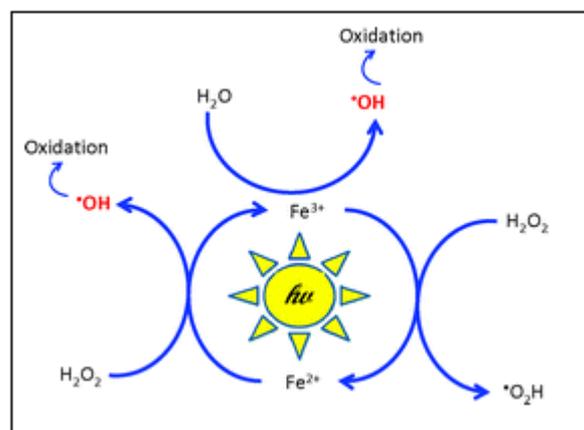
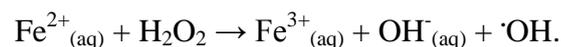
Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (16).

Par ailleurs, la toxicité au niveau des protéines telles que le collagène ou des glycoprotéines telles que l'acide hyaluronique conduit à une désorganisation de la structure de la peau. Les conséquences en sont une désorganisation des fonctions des tissus, en particulier des tissus de soutien, d'où un vieillissement accéléré de la peau.

Ces dégradations ne se limitent pas à un seul organe mais s'étendent à tout le corps.

Le paradoxe des radicaux libres en biologie est qu'ils constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie. Ils sont essentiels, en quantité limitée, au bon fonctionnement de notre corps en participant à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation des capillaires, au fonctionnement de certaines enzymes, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes, à la cicatrisation, à la synthèse des mélanines, à la transduction de signaux cellulaires et à la fabrication de certaines hormones...

Les réactions radicalaires se déroulent toujours en trois phases successives, initiation, propagation et terminaison. La première étape est une étape d'initiation. Cette étape permet de former les premiers radicaux libres qui vont amorcer la réaction. Cette étape décisive est facilitée par la présence de catalyseurs de réaction comme, par exemple, un rayonnement lumineux (UV) d'énergie nécessaire pour briser la molécule ou un catalyseur radicalaire comme le peroxyde de benzoyle (C₁₄H₁₀O₄). Cette phase correspond à la rupture de la liaison covalente et au transfert électronique. Puis vient la propagation, le radical ainsi formé va s'attaquer à une molécule stable en rompant la liaison entre un hydrogène et le reste de la structure, produisant ainsi un nouveau radical. Ce dernier réagit à son tour sur une autre molécule, provoquant par là même un auto-entretien perpétuel de la formation des radicaux libres. C'est un mécanisme cyclique, accentué par la présence d'ions métalliques bivalents tel le fer qui est un catalyseur. Mais aussi parce que le fer ferreux est oxydé par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) au cours de la réaction d'oxydation avancée de Fenton, produisant ainsi le radical hydroxyle •OH qui est un des oxydants les plus puissants.



Réaction de Fenton (17).

Attention aux concentrations élevées en fer. Ce système s'amplifie lors du recyclage du fer de sa forme oxydée à son état réduit par l'ascorbate, le glutathion ou la dopamine. À l'inverse, la transferrine ou la ferritine (qui lient le fer) maintiennent le métal en état de non-activité et jouent le rôle d'antioxydant. La chélation des métaux, qui inhibera la réaction de Fenton, est un moyen de lutte contre le stress oxydant. Enfin la terminaison est l'arrêt de la réaction en chaîne. Elle correspond à la recombinaison des radicaux. Elle existe lorsque deux radicaux se rencontrent ou lorsqu'un radical libre rencontre une molécule neutralisante.

Heureusement, les radicaux libres résultant de ce phénomène naturel peuvent être assez facilement neutralisés grâce aux antioxydants dont peut disposer notre organisme si nous lui fournissons les éléments nutritifs nécessaires. Les antioxydants sont les particules qui empêchent les radicaux libres d'oxyder notre matériel physiologique et donc évitent à nos molécules d'être endommagées. Notre organisme possède un système antioxydant interne qui permet de lutter contre l'excès de radicaux libres. Il se compose de petites molécules antioxydantes naturelles endogènes telles que les vitamines E et C, les caroténoïdes, le glutathion (GSH)..., mais aussi d'enzymes avec notamment les superoxydes dismutases (SOD), les catalases, les peroxydases..., et enfin de piègeurs d'ions métalliques cellulaires comme la ferritine. Normalement il y a équilibre entre production de radicaux libres et activités antioxydantes dans le corps humain. Lorsque cet équilibre existe, les structures cellulaires et les cellules ne sont pas altérées, l'homéostasie de l'organisme est respectée. Malheureusement, lorsque la production de radicaux libres devient trop grande, nos réserves d'antioxydants et les systèmes de réparation peuvent devenir insuffisants pour neutraliser l'effet néfaste de l'oxydation des radicaux libres sur nos tissus et cellules. Ce système est donc limité et ne contre pas toutes les attaques. De plus, cette défense de l'organisme conduit à une consommation d'énergie considérable par l'intermédiaire de l'ATP (adénosine triphosphate) mais également des dépenses en équivalents réducteurs (NADPH, NADH) et en glutathion (GSH). À cela s'ajoute le fait qu'au cours du vieillissement qu'il soit physiologique ou pathologique, le système antiradicalaire lui-même s'appauvrit, ce qui ne fait qu'augmenter le risque d'altération.

L'importance d'un apport exogène en antioxydant prend ici tout son intérêt. L'apport exogène provient essentiellement des fruits et des légumes. Idéalement il faudrait consommer plusieurs portions par jour de fruits et légumes offrant une grande variété de couleurs. Chaque couleur présente dans un aliment représente un type d'antioxydant précis. Voici quelques exemples d'antioxydants retrouvés dans l'alimentation : bêta-carotène, lycopène, vitamine C et E, lutéine, coenzyme Q10 et flavonoïde.

Lorsque l'alimentation n'est pas suffisamment variée ou que l'organisme accuse déjà fortement les dommages créés par les radicaux libres, la consommation de certains suppléments fera partie d'une bonne stratégie de lutte contre le vieillissement et la dégénérescence. C'est pourquoi la pharmacologie des radicaux libres vise à développer des médicaments antiradicaux libres, les antioxydants.

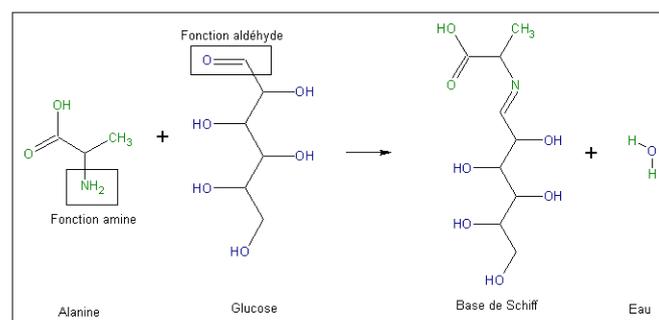
En entraînant une détérioration progressive des cellules jusqu'à l'apoptose ou la nécrose, les radicaux libres sont les premiers responsables du vieillissement prématuré. Les premiers conseils à donner pour éviter les effets du temps sont de diminuer les expositions aux agressions extérieures mais surtout d'opter pour une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes bien choisis et variés. Cela permet de limiter les dégâts, de se protéger contre la majorité des maladies contemporaines et surtout d'augmenter son espérance de vie.

II. LA GLYCATION PROTÉIQUE NON-ENZYMATIQUE

Également appelée réaction de Maillard, la glycation protéique non enzymatique est une réaction chimique anormale post-traductionnelle qui correspond à une condensation irréversible entre des sucres réducteurs (glucose ou fructose au niveau de la fonction aldéhyde -CHO) et des protéines ou acides nucléiques (au niveau de la fonction amine terminale -NH₂). Cette réaction est très connue dans le milieu alimentaire mais elle est également possible au niveau physiologique de façon plus lente. C'est une réaction très dépendante du temps d'exposition au sucre et de la concentration sanguine en glucose, elle est donc particulièrement présente chez les patients diabétiques. Elle se déroule sans participation enzymatique et est irréversible. Elle provoque une rigidification exagérée de la structure même des protéines et du réseau maillé qu'elles formaient, conduisant à une insidieuse caramélisation des protéines. Ce sont les conséquences de taux chroniquement élevés en glucose au niveau sanguin. Les différents symptômes associés au vieillissement comme la perte d'élasticité des tissus, l'apparition de rides, la cataracte, l'insuffisance rénale, l'hypertension..., semblent donc être liés à la formation de composés de Maillard.

La glycation protéique non enzymatique est cependant à différencier de la glycosylation protéique enzymatique, qui est une réaction chimique normale, qui fixe également les sucres sur les protéines mais qui, cette fois-ci, participe activement à l'élaboration et à l'organisation de leur structure tridimensionnelle en donnant des glycoprotéines et des mucopolysaccharides.

Cette notion de glycation protéique non enzymatique est plus connue chez les diabétiques avec les tests évaluant le niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Ces tests sont utilisés en routine comme marqueurs de l'hyperglycémie dans le cadre de la surveillance de l'équilibre du diabète. Les phénomènes provoqués par ces produits apparaissent de façon précoce chez le diabétique. Ainsi, des travaux montrent que les protéines glyquées ou produits issus de la glycation ont un rôle important dans les lésions cellulaires et tissulaires induites par le diabète, le vieillissement vasculaire et l'insuffisance rénale. Le diabète est ainsi particulièrement étudié comme modèle de vieillissement accéléré.



Réaction de Maillard (18).

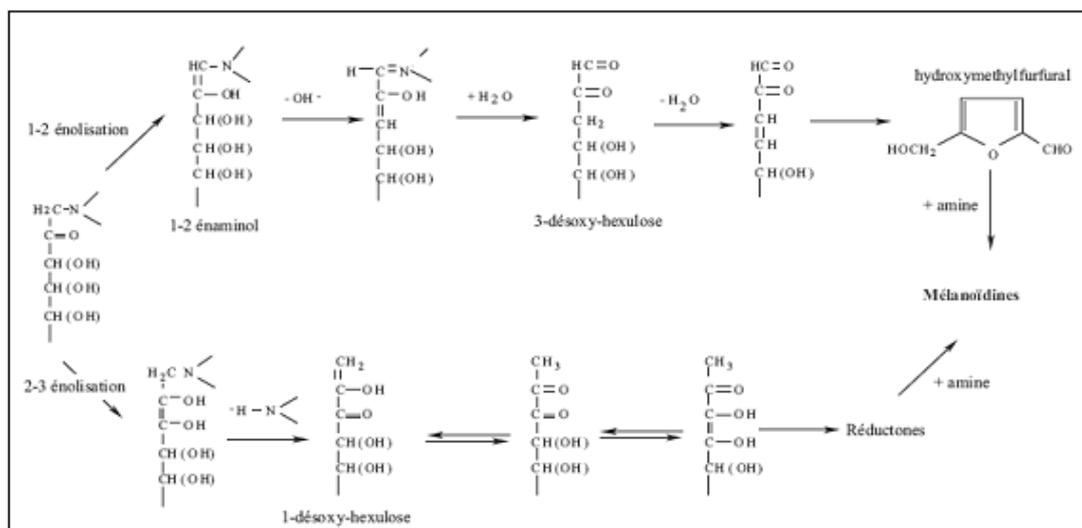
On distingue plusieurs étapes dans la formation des protéines glyquées. Dans un premier temps, le sucre réducteur (R-CHO) va réagir par attaque nucléophile avec une des fonctions amines primaires libres de la protéine (R'-NH₂). Cela conduit sans participation enzymatique à un composé instable : la base de Schiff. Cette réaction est réversible. A la suite de cette première étape et en milieu acide, un réarrangement moléculaire lent, appelé réarrangement d'Amadori, a lieu. Il s'agit d'un changement de conformation spatiale (isomérisation) de la base de Schiff encore réversible. Ce changement donne un composé plus stable de type

cétoamine, le produit d'Amadori pour les aldoses ou le produit de Heyns dans le cas des cétooses. Ces deux réactions constituent la glycation non enzymatique des protéines. Il n'y a pas intervention d'enzymes mais les réactions ne se font pas dans n'importe quelles conditions, des règles doivent être respectées. Ainsi, les acides aminés à structure linéaire comme la lysine réagissent plus facilement que ceux possédant un radical encombrant. De même, les acides aminés à pKa (pH auquel une molécule amphotère est neutre) faible sont nucléophiles et sont donc les plus réactifs. De plus, l'environnement chimique au voisinage de l'acide aminé va intervenir en facilitant ou en empêchant la réaction. Ces produits de Schiff et d'Amadori existent sous forme de chaîne ouverte ou de cycle. La forme cycle étant plus stable. On peut également citer comme paramètres intervenants la concentration en sucre, le pH, la température, la durée de vie de la protéine et la nature du sucre. La réaction a lieu lorsque la fonction carbonyle du sucre est exposée, c'est-à-dire lorsque le sucre est sous sa conformation linéaire, c'est la forme réactive. Donc autant de conditions à respecter qui font que la réaction de Maillard n'est pas systématiquement réalisée lors de la rencontre d'un sucre avec une amine.

Le produit d'Amadori est sensible à l'oxydation et peut donc subir une dégradation formant des intermédiaires réactifs et aboutissant à la formation de composés de structure complexe.

La dégradation dépend d'une des caractéristiques les plus marquées des produits d'Amadori qui est leur tendance à former des énols. Le produit d'Amadori va se fragmenter au niveau de la chaîne carbonée de la partie sucrée sous l'influence de l'oxygène et de cations divalents : c'est une réaction de glyco-oxydation donnant d'une part de la carboxyméthyl-lysine et d'autre part des désoxyosones provenant du reste de la molécule sucrée. Leur formation peut se faire aussi bien entre les carbones 1 et 2 du sucre qu'entre les carbones 2 et 3 du même résidu. À pH 7 et à des pH plus faibles, l'énolisation 1-2 est favorisée tandis qu'à un pH plus élevé, la dégradation des produits d'Amadori se fait principalement via l'énolisation 2-3.

Puis les désoxyosones ainsi formés, extrêmement réactifs, vont pouvoir réagir avec des fonctions amines libres et passer dans la circulation sanguine. Une décomposition caractéristique est observée pour aboutir à la formation de produits de glycation avancée tel que la mélanoidine.



Enolisation 1-2 et 2-3 des composés de Amadori et de Heyns pour aboutir à la formation de mélanoidines (20).

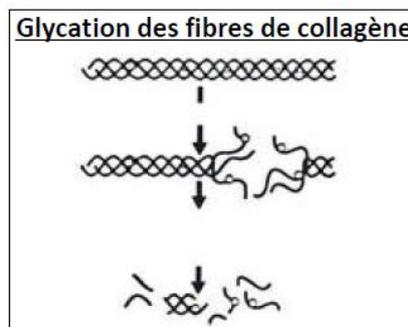
Les produits de glycation avancée ou AGE (advanced glycation end-products) ou encore produits de Maillard sont des ensembles de composés hétérogènes constitués de substances azotées hautement polymérisées, souvent riches en doubles liaisons, donc colorés en brun et fluorescents. On peut les quantifier au moyen de leur fluorescence à une longueur d'onde de 430-450 nm. Leurs structures sont encore mal connues, il est possible de les voir liés à un acide aminé. Ils sont le plus souvent insolubles. La glycation non-enzymatique des protéines n'est pas la seule voie de formation des AGE, il est possible d'en obtenir par la voie de la glycoxydation et la voie des polyols. Ces produits s'accumulent lentement au sein des protéines et sont responsables de liaisons croisées intra et interprotéiques entraînant une réticulation des fibres protéiques entre elles. Les protéines engagées dans cette réaction deviennent brunes et des modifications structurales sont observées. Elles perdent leur propriétés puisque les nouvelles liaisons ainsi créées perturbent leur structure et par là même leur fonction. Cette modification a des conséquences importantes sur le métabolisme et les fonctions cellulaires. C'est une réaction néfaste pour la cellule. Cette accumulation tissulaire des AGE mais aussi les perturbations cellulaires secondaires à leur liaison à des récepteurs sont responsables de leur action délétère. C'est pourquoi ils sont généralement regroupés sous le terme de glycotoxines.

Les AGE peuvent provenir également d'un apport exogène puisqu'ils sont présents dans de nombreux aliments et boissons qui contiennent des sucres en quantité importante et qui subissent une étape de cuisson. On peut citer par exemple le cola, les gâteaux, la peau de rôti... Les glycotoxines exogènes représentent 10 % des AGE du plasma. La source principale restant la formation *in vivo*. Chez le sujet normal, le taux des produits de glycation avancée augmente avec l'âge, cela constituant un mécanisme biologique important de vieillissement. Rappelons qu'une hyperglycémie favorise la formation des glycotoxines.

Il existe une dégradation des protéines glyquées par des enzymes puis les métabolites seront éliminés par clairance rénale.

Les protéines pouvant subir une glycation sont très nombreuses.

Ce problème est particulièrement important au niveau des protéines de la peau puisqu'en plus d'être irréversible, s'y ajoute la lenteur du renouvellement des protéines de la peau comme l'élastine, le collagène, les glycoprotéines ou encore les protéoglycanes. Le fait que les protéines touchées ont une demi-vie relativement longue a pour conséquence que l'effet néfaste perdure plus longtemps (en comparaison des protéines plasmatiques qui elles, ont une demi-vie plus courte, et donc où une régulation des protéines glyquées est plus facile à mettre en place.). On peut également noter que l'effet cumulatif de cette réaction aggrave encore le problème.



Glycation des fibres de collagène (1).

Le collagène entre dans la constitution des tissus des artères, des tendons, de la peau et du cristallin. La glycation est impliquée dans la perte de solubilité des longues chaînes protéiques de collagène, cela les rend moins digestibles par les collagénases et surtout entraîne une perte de leur élasticité. Cette réaction génère donc des altérations progressives et irréversibles du collagène dermique. C'est un phénomène qui s'amplifie avec l'âge. Les conséquences au niveau de l'organisme sont nombreuses :

- Rigidification des vaisseaux sanguins, car la glycation durcit le collagène qui les constitue et par là même épaissit leur membrane basale. Cela a pour conséquence une perte d'élasticité responsable d'une augmentation de la pression au niveau des vaisseaux.

- Perte d'élasticité de la peau qui se flétrit, se déshydrate et donc laisse place aux rides.

- Augmentation de la perméabilité de l'endothélium vasculaire, pouvant être responsable de la formation de plaques d'athérome.

- Diminution de la pénétration des cellules immunitaires dans les tissus infectés.

On a également remarqué que le cristallin accumulait avec l'âge des pigments fluorescents qui jouent le rôle de lien entre protéines. Effectivement, c'est ce qui se passe dans la cataracte qui apparaît chez la personne âgée et plus précocement chez les diabétiques. La cataracte se définit comme l'accumulation de protéines moins solubles qui acquièrent des chromophores jaunes et des fluorophores. Il en résulte une opacification du cristallin et une perte de la vue. Il a été suggéré que des produits du brunissement non-enzymatique pourraient être responsables du développement de ces pigments dans le cristallin.

Les groupes aminés des bases de l'ADN peuvent aussi participer à des réactions de Maillard donnant des altérations biologiques et structurales significatives et ainsi contribuer au phénomène de vieillissement. Au niveau des hématies, lorsque l'hémoglobine est glycosylée, elle présente une moindre affinité pour l'oxygène, cela oblige le cœur à pomper davantage et donc à augmenter la pression artérielle pour que les tissus ne souffrent pas de cette moindre oxygénation.

Les protéines plasmatiques circulantes peuvent être glyquées. La glycation touche entre autres l'albumine, l'insuline et les immunoglobulines. En ce qui concerne les enzymes, celles principalement atteintes sont la superoxyde dismutase (SOD) plasmatique à cuivre-zinc et l'alcool déshydrogénase hépatique.

Les produits de glycation avancée circulants peuvent se fixer sur la surface de différentes cellules telles que cellules endothéliales, musculaires lisses, monocytes, macrophages, lymphocytes via des récepteurs. Plusieurs types de récepteurs aux AGE ont été isolés, les plus connus sont les récepteurs RAGE. Là encore, ils vont être responsables de divers effets néfastes, la fixation sur un récepteur induisant un stress oxydant intracellulaire et un état pro-inflammatoire. On peut citer, par exemple, la fixation des AGE sur les fibroblastes qui provoque une augmentation de la synthèse d'un facteur de croissance l'EGF (facteur de croissance épithéliale) et de son récepteur, responsables d'une prolifération cellulaire. La fixation sur les récepteurs des cellules endothéliales provoque une augmentation de la perméabilité avec production de facteurs de coagulation.

Des mesures diététiques peuvent prévenir la formation de produits de glycation avancée, des restrictions caloriques et un équilibre glycémique parfait obtenu par l'ingestion d'aliments

à faible index glycémique. Il a été observé que le vieillissement s'accompagne d'une perte d'efficacité de l'insuline postprandiale et d'une moindre élimination des composés de Maillard, ce qui accentue la sénescence.

Le système immunitaire participe à la lutte contre les AGE et donc à la lutte contre le vieillissement. Mais il existe dans notre artillerie des composés antiprotéines glyquées.

Les inhibiteurs de la réaction de Maillard se révèlent être des composés à rôle antioxydant. Il existe une étroite relation entre la formation des produits de Maillard et la libération des radicaux libres. Le glucose possède des propriétés auto-oxydantes et produit, en présence de métaux, du peroxyde d'hydrogène, des radicaux libres. De même, comme nous l'avons vu, la fixation des AGE sur RAGE libère des ions superoxydes et leur synthèse est à leur tour stimulée par les radicaux libres. Notons également que toutes les étapes de la glycation génèrent des radicaux libres oxygénés.

À l'inverse, le stress oxydatif est capable de provoquer une réticulation oxydative anormale des protéines. En effet, l'accumulation de substances radicalaires va pouvoir catalyser une glycation et induire une oxydation au niveau des lipoprotéines membranaires.

On parle de glycoxydation pour désigner l'intrication de ces deux processus secondaires de vieillissement. Ces interactions croisées vont engendrer un auto-entretien des réactions néfastes, déclenchant de véritables cercles vicieux au sein des tissus cutanés. Il existe une interaction permanente entre ces différents mécanismes qui rend ainsi le phénomène de vieillissement assez complexe. Cette multiplicité de causes permet d'aborder différentes approches dans la prévention et le traitement de la sénescence.

III. LES FACTEURS RESPONSABLES DU VIEILLISSEMENT CUTANÉ

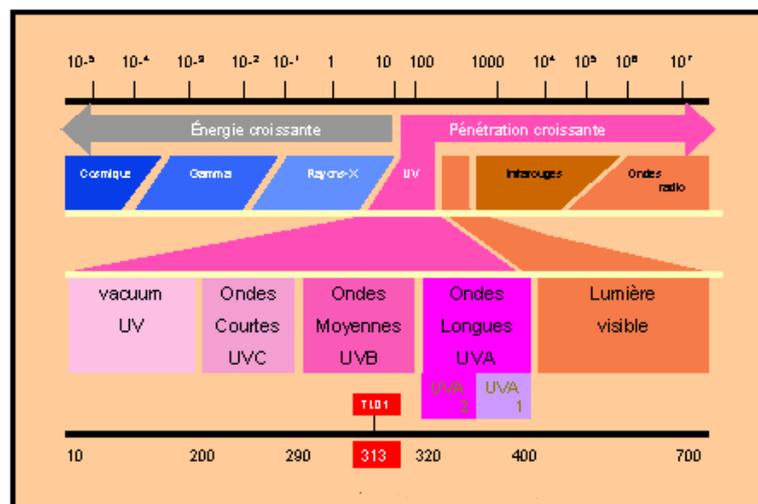
La peau est chez l'homme l'un des principaux organes en perpétuelle interaction avec l'environnement. La lumière, les produits chimiques et les contacts mécaniques réalisent autant de microagressions. Lors d'une agression trop forte apparaît une lésion et des mécanismes de réparations sont mis en jeu, tels que ceux impliqués dans la cicatrisation ou dans la réparation de l'ADN. L'accumulation d'agressions trop importantes peut provoquer des maladies aiguës ou chroniques comme le coup de soleil, le photovieillissement ou les carcinomes cutanés. Chez les individus en particulier présentant un terrain génétique prédisposant, les agressions de l'environnement peuvent induire des maladies très fréquentes, comme la dermatite atopique que l'on observe chez 20 % des enfants ou le psoriasis qui atteint 2 à 3 % de la population européenne. Les agressions chimiques peuvent être responsables de dermites d'irritation ou d'allergies de contact. La peau souffre de toutes ces interactions avec le monde extérieur pour devenir au fil du temps abîmée, vieillie. Il est donc important d'agir sur ces facteurs extrinsèques si on veut limiter la sénescence cutanée.

A. Le soleil

Si le soleil est indispensable à l'homme, il n'en est pas moins néfaste. Cela pose un véritable problème de santé publique. En effet, par souci d'esthétique mais aussi à cause des bienfaits qu'il provoque sur notre psychisme, les expositions solaires sont de plus en plus

nombreuses. Avant l'apparition des congés payés en 1936, la pâleur du visage était un signe de charme et d'élégance. Aujourd'hui le bronzage est synonyme de vacances, de séduction, de beauté. Toutefois, les dangers d'une exposition excessive au soleil sont bien connus : accélération du vieillissement cutané et diminution des capacités du système immunitaire se traduisant par le développement de cancers de la peau ou de cataracte. Notons tout de même certains effets du soleil bénéfiques pour l'organisme tel que l'atténuation de certaines dermatoses (psoriasis, dermatite atopique...), l'effet antirachitique via la maturation de la vitamine D, ainsi que son rôle majeur dans certaines dépressions.

Le soleil émet des radiations électromagnétiques constituées d'un flot de particules élémentaires chargées d'énergie, ce sont des photons. Les radiations solaires polychromatiques et continues sont caractérisées par leur longueur d'onde, nous pouvons donc les décomposer en fonction de cette longueur d'onde. L'énergie des radiations est inversement proportionnelle à la longueur d'onde, et plus l'énergie est importante plus ces ondes sont néfastes. Au-dessus de 3 000 nm ce sont les ondes radios, de 3 000 à 800 nm ce sont les infrarouges, de 800 à 400 nm les rayons visibles, de 400 à 320 nm les UVA, de 320 à 280 nm les UVB, de 280 à 200 nm les UVC qui sont les plus dangereux mais qui sont arrêtés par la couche d'ozone atmosphérique, comme les rayons suivants soit les rayons X, les gamma et les cosmiques. La couche d'ozone est comprise entre 15 et 50 km d'altitude. L'ozone (O₃) est produit à partir de l'oxygène par les UV : les molécules d'oxygène sont rompues, libérant de l'oxygène atomique qui va se combiner lui-même avec l'oxygène moléculaire pour former l'ozone. Du fait de cette filtration atmosphérique, le spectre solaire au sol terrestre ne comporte que des longueurs d'onde comprises entre 290 et 3000 nm, donc le sol terrestre ne perçoit pas les UVC, ni les UVB de courtes longueurs d'onde. Mais la diminution de la couche d'ozone est responsable d'une augmentation des radiations de ces courtes longueurs d'onde meurtrières à la surface de la terre.



Le spectre électromagnétique (26).

Un second filtrage dans l'atmosphère est effectué au niveau des poussières en suspension qui atténuent plus ou moins la lumière visible. Il faut toutefois se méfier des nuages qui peuvent parfois ne pas être assez épais pour nous protéger des coups de soleil. Néanmoins, plus l'atmosphère est chargée (brume, nuages...), moins les rayons passent. La vapeur d'eau en suspension et dans les nuages réalise une sélection supplémentaire au niveau des infrarouges. Le gaz carbonique absorbe lui aussi la majorité des IR et une partie du visible, tandis que

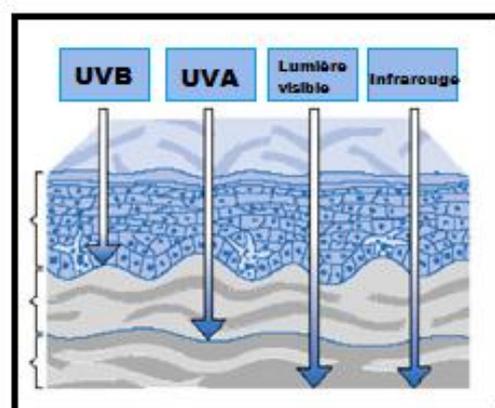
l'oxygène absorbe toutes les radiations de longueurs d'onde inférieures à 200 nm. Ce qui fait que seuls 50 % d'IR, 40 % de rayons visibles et heureusement seulement 10 % d'UV (principalement UVA et UVB) de l'énergie lumineuse atteignent la surface de la peau. Une fois à la surface de la peau, environ 80 % du rayonnement solaire est réfléchi, les 20 % restants pénètrent d'autant plus profondément que leur longueur d'onde est grande. La réflexion concerne essentiellement le visible et les UVA. La peau a une structure hétérogène qui modifie le trajet lumineux. Au niveau de la surface de la terre, la réflexion de la lumière existe également mais elle n'est pas la même selon le support rencontré. C'est un phénomène très important, par exemple la neige renvoie plus de 80 % des UV, le sable près de 20 % et l'eau 5 %. Cela explique qu'il est possible de prendre un coup de soleil sur une plage, même sous un parasol, ou sur une terrasse peinte en blanc... Attention donc, lorsque l'on se trouve dans des endroits à risque de coups de soleil comme ceux-là, il est important de prendre des habitudes de protection.

Au niveau de la peau, il existe des barrières naturelles contre les effets du soleil. Sous l'action des UV, la division des kératinocytes est freinée pour en favoriser la maturation, il en résulte une hyperkératose. Cet épaissement augmente la protection. Toutefois, cet effet s'atténue avec l'âge au point que le soleil peut à l'inverse provoquer une atrophie de l'épiderme. N'oublions pas la mélanine qui tient ici son plus grand rôle, celui de la protection de la peau vis-à-vis du soleil. D'autres composants contenus dans la sueur peuvent y participer également. La photoprotection naturelle utilise également les cheveux et les poils, ceux-ci riches en kératine et en mélanines reflètent et absorbent une bonne partie des rayons UV.

La quantité d'UV reçue par un sujet est variable d'une saison à l'autre (maximum en été), dépend également de l'heure de la journée (maximum entre 11 heures et 16 heures), de la latitude (maximum sous les tropiques), de l'altitude (la quantité d'UVB augmente de 4 % quand on monte de 300 m) et du type de rayonnement (direct, diffusé par l'air ou réfléchi par le sol).

Les photons qui pénètrent le plus profondément ont les énergies les plus basses et les photons les plus énergétiques (UV) pénètrent moins facilement.

L'héliodermie est la conséquence d'un ensemble de radiations néfastes pour la peau, émis par le soleil.



Pénétration du rayonnement solaire dans la peau en fonction de la longueur d'onde, chez un sujet blanc (1).

1. Le rayonnement visible

La diffraction de ce rayonnement dévoile sa composition de 7 couleurs en « arc-en-ciel ». Ces couleurs sont le violet, l'indigo, le bleu, le vert, le jaune, l'orange et le rouge. Le rayonnement visible a peu d'effets biologiques directs sur la peau. Cette lumière révèle l'éclat et la couleur de la peau.

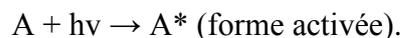
2. Les ultraviolets

Les UV ont avant tout un rôle bénéfique sur la peau lorsqu'ils sont en faible quantité. Effectivement, paradoxalement, les UV déclenchent des mécanismes de défense contre les coups de soleil qui sont les conséquences d'une exposition aux UV trop importante : ils entraînent un épaississement de l'épiderme et de la couche cornée tout en déclenchant le bronzage. Les UVB sont également importants dans la synthèse de la vitamine D, vitamine antirachitique essentielle pour une bonne assimilation du calcium par l'intestin et une différenciation correcte des cellules de l'épiderme.

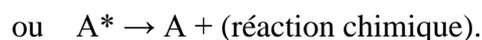
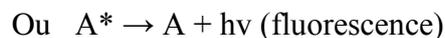
Mais ils ont surtout des effets néfastes, en effet, les radiations UV induisent au niveau du tégument des modifications importantes à l'échelle moléculaire, cellulaire et tissulaire. Les rayons solaires sont capables de créer des mutations de l'ADN des cellules de la peau par l'intermédiaire des radicaux libres, ils sont également coupables de modifications de l'activité des cellules de Langerhans. Ces mutations et modifications seront responsables du vieillissement de la peau ou pire de cancer de la peau.

Quand les UV interagissent par absorption avec une molécule de la peau, ils en excitent les atomes, créant des états instables. Cela déclenche une succession de processus moléculaires (transfert d'énergie d'excitation, formation de radicaux libres, éjection d'électrons ou de protons...). On identifie, dès lors, deux principales classes de réactions : les photo-oxydations par les radicaux libres et les photoréactions n'impliquant pas l'oxygène. Ainsi dans les photoréactions n'impliquant pas l'oxygène, la molécule excitée transfère directement son énergie d'excitation créée par l'absorption photonique à une autre molécule. Les UV sont des radiations non ionisantes.

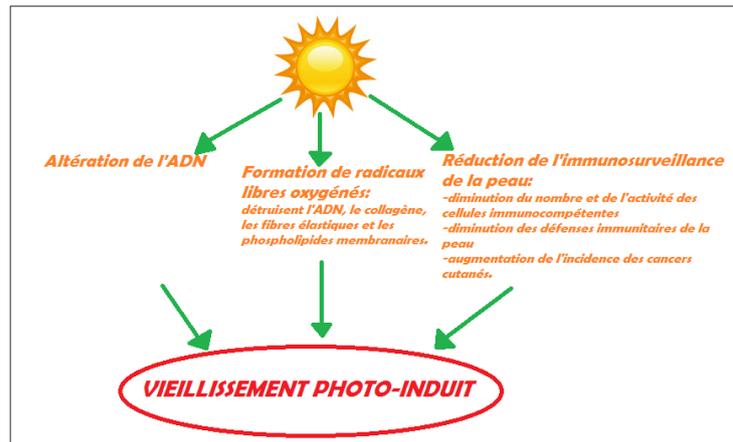
Dans le cas d'un atome (exemple A), l'énergie lumineuse captée ($h\nu$) peut faire passer cet atome sous forme activée :



Puis l'atome revient à un état stable par différents moyen :



De ce fait, les UV sont capables de favoriser les cassures de molécules. Il peut y avoir rupture de certaines liaisons et formation de liaisons nouvelles. Si l'énergie moléculaire, transformée en énergie cinétique, est communiquée aux atomes, il peut y avoir malgré tout formation de radicaux libres sous l'action de radiations non ionisantes. L'oxygène singulet et l'anion superoxyde sont deux espèces réactives de l'oxygène produites sous l'effet des UV, notamment des UVA.



Mécanismes biologiques du photovieillissement (102).

Les principales molécules susceptibles d'être modifiées sont :

- L'ADN dans lequel il peut se former des dimères de thymine sous l'action des UVB. Ces molécules vont altérer le processus de transcription. Bien que l'ADN n'absorbe pas les UVA, on sait que ces derniers peuvent causer des dommages au niveau du matériel génétique et donc le rendre mutagène. Heureusement la cellule dispose normalement d'une série de mécanismes propres à réparer ce type de lésions.

- Les protéines peuvent présenter une modification de leur structure spatiale les rendant inactives, comme par exemple des enzymes, transporteurs, canaux ioniques, protéines du cytosquelette, récepteurs. Le collagène, principale protéine de la matrice extracellulaire, est lui aussi dégradé par les radicaux libres oxygénés, le rendant ainsi plus sensible aux protéases non spécifiques. Ces modifications peuvent être induites par les UVB ou les UVA.

- Les lysosomes peuvent être dégradés par lésion de leur membrane, provoquant la libération des enzymes lysosomiales, responsable d'une autolyse cellulaire.

- Les lipides, en particulier les acides gras insaturés, peuvent subir une peroxydation par les UVA. Ces lipides entrent dans la composition des phospholipides membranaires et leur oxydation conduit à une désorganisation membranaire de proche en proche qui est responsable de la mort cellulaire.

On parle d'héliodermie pour qualifier le vieillissement cutané photo-induit, ce terme regroupe les manifestations cliniques et histologiques spécifiques liées exclusivement aux expositions solaires chroniques et exclut les lésions précancéreuses et cancéreuses. Les conséquences du soleil sur la peau sont très différentes d'un sujet à l'autre selon le type d'exposition, la durée, l'heure d'exposition et selon le phototype cutané, mais on note qu'elles aggravent le vieillissement biologique. Enfin, les UV sont capables de modifier la structure de certaines molécules et de les rendre allergisantes.

- **Les UVA** constituent 98 % des UV, ils sont responsables de la pigmentation immédiate qui nous donne l'effet bonne mine mais qui disparaît rapidement après quelques heures. Cette pigmentation est la conséquence de l'interaction de ces rayons avec les chromophores. Environ 20 % arrivent au niveau du derme, la mélanine n'étant pas très efficace pour arrêter les UVA. Par conséquent ils ne sont pas anodins puisqu'ils pénètrent profondément dans la peau jusqu'à l'hypoderme puisqu'ils sont peu absorbés par l'épiderme.

Ils délivrent de grandes quantités d'énergie qui altèrent les structures traversées. Ce sont les principaux responsables du vieillissement cutané photo-induit en particulier des rides.

Ici les chromophores rencontrés sont principalement l'ADN du noyau et des mitochondries, et des enzymes indispensables au bon fonctionnement des cellules cutanées, cela pouvant conduire à des perturbations cellulaires et à des modifications de l'information génétique par mutation ; puis, par la formation de radicaux libres en réponse à un stress UVA, on observe également une altération même des structures et de l'information génétique des cellules traversées. Cela peut avoir pour conséquence la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse ou peut entraîner la mort cellulaire.

Les rayons solaires sont donc capables de créer des mutations directement ou indirectement par l'intermédiaire de radicaux libres. La peau est capable, jusqu'à un certain seuil, de réparer les dégâts causés par les UVA. En effet, la protéine p53 a pour rôle de bloquer le cycle cellulaire jusqu'à ce que la réparation de l'ADN soit effectuée. La transmission de messages erronés à chaque nouvelle génération est ainsi évitée. Après une exposition solaire, l'ADN endommagé déclenche un signal d'alarme qui génère automatiquement une production massive de protéine p53. Mais lorsque les expositions sont fréquentes et prolongées comme durant la période estivale, les systèmes de réparation sont surpassés d'où une moindre réparation des lésions cutanées, favorisant l'apparition précoce des rides. Les UVA ont ainsi un rôle prépondérant dans l'apparition des signes du vieillissement cutané. On note également que lorsqu'il y a saturation d'ensoleillement sur la peau, le gène p53 est muté et entraîne alors des anomalies du fonctionnement de la protéine p53. Les cellules défectueuses ne sont alors ni décelées, ni réparées, ni éliminées, cela étant responsable de lésions précancéreuses. Les UVA s'attaquent également à la pyridoxine (vitamine B6) et à ses dérivés. Cette vitamine altérée exerce des effets néfastes sur les fibroblastes. Les fibroblastes endommagés par les UVA verront leur sécrétion en fibres diminuer.

Mais les UVA détruisent également directement les fibres de collagène et d'élastine, provoquant une fragilisation et une diminution de la souplesse cutanée, creusant progressivement les rides. L'épiderme s'amincit, s'atrophie. Les fibres étant moins nombreuses, l'eau est moins bien retenue, de plus les fibres sont alors remplacées par des substances acides qui retiennent mal l'eau. Cela contribue au dessèchement cutané et explique en grande partie la rugosité de la peau exposée chroniquement aux UV. Le tout est accentué par une disparition progressive des sécrétions sudoripares et un dysfonctionnement des glandes sébacées qui grossissent mais ne secrètent plus correctement leur sébum. Le sang circule mal dans les vaisseaux capillaires dont la paroi est épaissie, la destruction progressive des vaisseaux favorise la souffrance du derme et de l'épiderme. Une dilatation ou un éclatement des vaisseaux capillaires est possible donnant des rougeurs et de petits points violets apparaissent à la surface. L'épiderme s'épaissit progressivement pour mieux se défendre contre les réflexions de la couche cornée. L'augmentation de la prolifération de mélanine dans les zones exposées contribue aussi à la protection. Lorsque les expositions sont répétées, à l'inverse, l'épiderme s'atrophie, les mélanocytes et les cellules de Langerhans disparaissent peu à peu conduisant à un affaiblissement des défenses. Même si leur effet mutagène sur les cellules de l'épiderme est vingt fois moins important que celui des UVB à dose équivalente, la peau reçoit chaque instant vingt fois plus d'UVA que d'UVB.

Ainsi les UVA, par leur toxicité sournoise, ont une responsabilité aussi importante que les UVB dans l'apparition des cancers de la peau. Même pour de très faibles doses, les UVA

accumulent leurs effets néfastes au cours du temps, d'autant plus que rien ne signale les dégâts causés par les UVA car ils ne sont pas douloureux, ne provoquent pas de brûlure. Les UVA sont capables de traverser le verre, ils exercent leurs effets néfastes sans que l'on s'en aperçoive. Cette dégradation a lieu toute l'année et même pour des doses très faibles en rayonnement. Il est donc très important d'utiliser des protections solaires avec filtre UVA au quotidien.

- **Les UVB** sont 1 000 fois plus puissants que les UVA. En effet, par leurs courtes longueurs d'ondes (280-320 nm), ils sont très énergétiques, responsables des coups de soleil, et ils ont une toxicité directe sur les couches les plus superficielles de la peau ; ils ont un rôle fondamental dans le phénomène de cancérisation et une part non négligeable de responsabilité dans le vieillissement cutané ; seuls 10 % arrivent au derme, ils agissent donc principalement sur l'épiderme qui les absorbe entièrement. À ce niveau est réalisée la transformation de la vitamine D : 15 min quotidiennes d'exposition solaire en été sont suffisantes pour assurer cette synthèse.

Les UVB sont responsables de la pigmentation cutanée retardée, le bronzage. Celui-ci est possible par la stimulation de la synthèse de la mélanine par les UVB, les UVA en sont également capables mais à un degré moindre. La quantité d'UVB reçue est plus importante quand le soleil est autour du zénith, de 11 heures à 16 heures, alors que la quantité d'UVA est constante tout au long de la journée, c'est pourquoi les UVA sont capables en fin d'après-midi, d'aggraver un coup de soleil qui aurait débuté en milieu de journée. L'érythème actinique ou coup de soleil est la conséquence d'une souffrance brutale des cellules de l'épiderme, du derme et des vaisseaux, qui entraîne la libération de substances inflammatoires avec une dilatation des vaisseaux du derme, avec largage d'élastases qui dégradent le tissu élastique. Surtout rencontré chez les peaux non habituées au soleil, le coup de soleil est une brûlure du premier degré, qui, si l'exposition continue, peut évoluer vers un second degré avec présence de phlyctènes, nécrose et desquamation de la peau superficielle : c'est la peau qui pèle suite à une destruction brutale des kératinocytes. Certains kératinocytes survivants présentent des mutations et peuvent ensuite se transformer en cellules précancéreuses, qui peuvent heureusement être détectées par le système immunitaire.

Au décours d'un coup de soleil, des lentigines, autrement dit des taches brunes, peuvent persister et au fil des expositions se transformer en mélanome. Le processus de photocarcinogénèse est attribué au rayonnement UVB, mais les UVA possèdent aussi un effet inducteur. Les infrarouges et le rayonnement visible sont promoteurs de la carcinogénèse induite par les UV. Les photons UV sont responsables de lésions des nucléotides de l'ADN des cellules cutanées, avec notamment formation de dimères de thymine. Cela dit, les UVB, et les autres radiations mais à moindre degré, appauvrissent le système immunitaire de la peau, c'est la photo-immunodépression cutanée rendant les cellules de Langerhans de l'épiderme non fonctionnelles, des cellules anormales seront alors tolérées. Les UV ont l'avantage de réduire les réactions allergiques cutanées comme le psoriasis, la dermatite atopique..., ils sont d'ailleurs utilisés comme traitement dans les formes sévères de ces maladies. Cette immunodépression explique la survenue d'herpès récurrent solaire et induit un risque accru de développement de mélanomes à cause de la non-élimination des cellules précancéreuses. De même, les UV inhibent les défenses de la peau en favorisant au niveau des cellules de l'épiderme la production d'agents immunosuppresseurs comme les cytokines (TNF alpha, interleukines...), qui empêchent la prolifération des lymphocytes.

Notons que le risque de développer un cancer à l'âge adulte est lié aux antécédents de coups de soleil dans l'enfance. On distingue différents types de tumeurs cutanées dont le pronostic est variable selon le type de cellules transformées. Les épithéliomas ou tumeurs épithéliales encore appelées carcinomes sont les plus fréquents des cancers cutanés ; ceux-ci se développent aux dépens des kératinocytes. Ils peuvent se développer au sein d'un nævus ou grain de beauté ou plus fréquemment sur peau saine. Cliniquement, les mélanomes ont l'aspect d'une tumeur noire. Cinq critères de malignité sont essentiels à retenir : l'asymétrie, les bords irréguliers, la couleur inhomogène, un diamètre supérieur à 6 mm et l'observation d'une évolution. Le dépistage précoce est primordial pour le pronostic, pour cela le moyen le plus fiable est l'examen clinique des nævi par un dermatologue.

Les UVB n'entraîne pas directement de vieillissement de la peau, cependant ils altèrent considérablement les couches superficielles et la structure de la peau. Mais ils sont arrêtés par le verre.

3. Les infrarouges

Par leurs grandes longueurs d'onde, les infra-rouges pénètrent très profondément dans le tissu cutané, atteignant notamment l'hypoderme. Ils ont donc un rôle de réchauffement de la peau en profondeur où ils provoquent une dilatation des vaisseaux qui a pour conséquence l'apparition d'un érythème ; l'augmentation de la chaleur cutanée provoque alors une sudation réflexe afin d'évacuer le trop-plein de chaleur. L'effet calorifère des infrarouges est un avantage dans la protection contre les UV, car l'augmentation de chaleur perçue par l'individu entraîne l'arrêt rapide de l'exposition solaire et la migration vers l'ombre pour se refroidir. Les nuages filtrent bien les infrarouges mais laissent passer librement les UV, ce qui supprime le signal de danger lors d'un ciel nuageux en été, provoquant des coups de soleil sans sensation de chaleur. En ce qui concerne le vieillissement, les infrarouges ne sont pas anodins puisqu'ils potentialisent les effets des autres rayonnements et que leur pénétration en profondeur permet de libérer de grandes quantités d'énergie.

Chaque type de rayonnement a donc sa part de responsabilité dans le vieillissement cutané. Mais les causes de l'héliodermie sont la synergie et le cumul des actions délétères induites au plan biologique du fait de la conjonction de ces trois types de rayonnements.

Nous ne sommes pas tous égaux face au soleil : la couleur de la peau, des yeux, des cheveux, l'aptitude à bronzer ou au contraire à attraper des coups de soleil, déterminent notre phototype et donc notre capacité à nous défendre des rayons solaires par le bronzage. En fonction du phototype, on pourra évaluer un capital solaire, c'est-à-dire la quantité totale de soleil que la peau peut accepter avant que n'apparaissent les signes de trop-plein que sont l'héliodermie et les cancers cutanés. Ce capital est variable d'un individu à l'autre. Ce capital est également fonction de la quantité de soleil reçue pendant l'enfance ; l'enfant passant beaucoup de temps dehors, durant ses quinze premières années sa peau reçoit en moyenne la moitié du rayonnement solaire de toute sa vie. On peut diviser la population en cinq groupes.

- L'extrême, phénotype très rare, est celui des albinos dépourvus de pigmentation cutanée, ils ne peuvent s'exposer à la lumière sans brûlures.
- Puis il y a le phototype très sensible des roux et des blonds avec taches de rousseur, qui prennent systématiquement un coup de soleil lors de l'exposition et bronzent très difficilement.
- Les phototypes sensibles comprennent les blonds et châains qui bronzent lentement et prennent fréquemment des coups de soleil.

- Les peu sensibles sont ceux des sujets à peau mate qui bronzent facilement et ne connaissent quasiment pas le coup de soleil.
- Enfin les sujets à peau noire constituent le dernier groupe.

Dans l'étude SU.VI.MAX, une évaluation de la relation entre le photovieillissement, le phototype, et les facteurs comportementaux et environnementaux a été réalisée chez les adultes français. L'étude SU.VI.MAX est une étude multicentrique d'intervention nationale sur 13 000 adultes vivant en France. Une analyse transversale a été menée sur l'échantillon de volontaires âgés de 45 et 60 ans qui ont subi une évaluation de peau en 1995: 3057 femmes et 3606 hommes. La peau a été évaluée selon les techniques de Larnier de photovieillissement sur une échelle photographique avec une classification des réactions au soleil selon le type de peau, menée à partir des études proposées par Fitzpatrick et Cesarini en 1976 et 1977. Ces résultats suggèrent que la prévalence du photovieillissement cutané dans la population adulte française est déterminée par l'âge, le sexe, localisation géographique, et le phototype

Le risque individuel de vieillissement photo-induit dépend essentiellement des variations dues au phototype de chacun et des variations dues aux habitudes face au soleil (heure d'exposition, saison, durée, âge d'exposition, altitude, latitude).

À la photoprotection naturelle participent la peau mais aussi les cheveux et les poils. Ces derniers, riches en kératine et en mélanine, reflètent et absorbent une bonne partie des rayons UV ; ce pouvoir écran des poils est très important, c'est pourquoi les chauves doivent absolument protéger leur crâne. La couche cornée contient également de la mélanine et plusieurs sortes de kératines qui arrêtent une bonne partie des rayonnements, leur action est renforcée par les lipides du sébum qui absorbe les 2/3 des longueurs d'onde inférieures à 300 nm autrement dit les UVB. La couche cornée en réponse aux expositions solaires s'épaissit pour renforcer le barrage naturel. Mais tout cela n'est pas très efficace pour arrêter les UVA et les infrarouges.

En réponse aux rayons solaires, les cellules de la peau produisent aussi des protéines de stress qui vont modifier le métabolisme des cellules et les préserver du vieillissement solaire. Ces protéines sont retrouvées dans tous les tissus et protègent aussi contre les autres formes de stress. Le taux de ces protéines de stress diminue avec l'âge, favorisant l'apparition des symptômes de vieillissement. La peau contient également des antioxydants comme la vitamine C, les carotènes..., des oligoéléments (zinc, sélénium...) qui participent à la lutte contre les effets néfastes des UV. Ces substances ont surtout pour rôle de diminuer la formation de radicaux libres. Mais ces systèmes antiradicalaires sont rapidement dépassés si l'exposition aux UV est trop intense ou prolongée. Les défenses naturelles sont débordées, ceci conduit à l'aggravation des signes de vieillissement de la peau et à l'apparition de cancers cutanés.

Comme nous l'avons vu plus haut, le bronzage est déclenché par l'exposition aux UVB, les UVA quant à eux ne provoquant qu'une pigmentation passagère ou hâle du premier soir d'exposition ; ce prébronzage éphémère est la résultante d'une photo-oxydation des mélanosomes en surface, sans augmentation du nombre de mélanocytes ni activation de la tyrosinase et cette pigmentation immédiate ne protège pas efficacement contre les coups de soleil. Le vrai bronzage débute environ 48 à 72 heures après le début de l'exposition, il atteint un maximum en trois semaines, puis décroît si l'exposition solaire cesse. Le bronzage est une réponse adaptative du mélanocyte normal à des expositions répétées au soleil. Durant la phase qui suit l'exposition solaire, les UV stimulent la multiplication des mélanocytes qui

synthétisent plus de mélanine et la distribuent largement aux kératinocytes. Tous les stades de la mélanogenèse sont stimulés, stimulation de mélanocytes dormants, activation de la tyrosinase, augmentation du nombre de dendrites, transfert des mélanosomes.

Une fois arrivés dans les kératinocytes, les mélanosomes se placent au-dessus du noyau comme un bouclier pour protéger le matériel génétique si précieux pour la cellule, c'est un réflexe de protection naturelle. La mélanine est capable de diffracter et d'absorber la lumière. L'énergie absorbée est ainsi transformée, sans effet néfaste, en chaleur, tout en protégeant les structures physiologiques environnantes. Cela donne la pigmentation cuivrée de la peau qui multiplie par 10 sa résistance aux coups de soleil, c'est une véritable barrière de protection. L'augmentation du bronzage après une exposition permet d'arrêter les 2/3 des UVB ayant réussi à franchir la couche cornée, la plupart des UVA et des rayons visibles. En outre, la mélanine est un radical libre stable qui permet la neutralisation des espèces radicalaires réactives générées par les UV. Il semble que la production des mélanosomes soit déclenchée par les kératinocytes qui répondent, après 48 heures, à l'agression par les UV, par un processus de division. Le nombre de mélanocytes augmenterait alors pour maintenir le rapport de 1/40 des unités épidermiques de mélanisation.

La capacité de la peau à se protéger du soleil par la synthèse de mélanine définit le capital soleil de chacun. Plus un sujet fabrique d'eumélanine (par exemple un sujet noir), qui est un pigment beaucoup plus efficace que la phéomélanine (rencontrée chez les roux), mieux il est protégé. Nous sommes inégaux face au soleil. Attention cependant car le bronzage ne protège pas contre le vieillissement photo-induit. De plus, même chez des individus bronzant normalement, l'action cumulative du soleil génère des cancers de la peau après des années de surexposition aux UV.

Certains comportements vis-à-vis du soleil sont dangereux : de nombreux individus, pourtant conscients des risques liés à la surexposition solaire, ne modifient pas leur comportement pour autant. Le moment où l'on s'expose au soleil n'est pas non plus anodin, en effet l'inclinaison des rayons du soleil est primordiale : suivant qu'il est haut dans le ciel ou au contraire bas, sa composition change dans le sens où il est plus ou moins riche en radiations lumineuses. Il faut tenir compte également des saisons, le soleil ayant une trajectoire plus courte à parcourir en été qu'en hiver puisqu'il est plus haut dans le ciel. Le soleil d'hiver est moins néfaste pour les courtes longueurs d'onde, autrement dit les UVB, alors que les UVA ont la même nocivité tout au long de l'année. Il faut prendre en compte également l'heure d'exposition comme nous l'avons vu précédemment : le soleil est plus dangereux entre 11 heures et 16 heures qu'en début de matinée ou en fin de journée. En altitude, les effets du rayonnement solaire seront plus néfastes puisque la distance parcourue par les rayons sera plus courte, attention donc lors de séjours en montagne ; enfin, la latitude pose les mêmes problèmes : sous les tropiques, le soleil est vertical à midi, et il est en oblique de plus en plus basse au fur et à mesure que l'on se dirige vers les pôles.

Nous avons vu également que le sol réfléchit plus ou moins le rayonnement solaire. Il sera important de prendre des précautions dans les zones à risques comme la neige, le sable blanc, les nappes d'eau plane ou les océans agités par les vagues, les terrasses peintes en blanc, etc.

La durée d'exposition est également une valeur à prendre en compte, mais le vrai problème est que les effets néfastes se cumulent au cours du temps, finissant par atteindre un point de non-retour ; le risque est dose-dépendant. L'enfance est la période clé en termes de mémorisation des dégâts causés par le soleil, car les expositions précoces ainsi que les coups

de soleil qu'elles engendrent sont des facteurs aggravants. C'est donc durant cette période de vie qu'il faut prendre le plus de précautions possible pour que la peau s'habitue au soleil. La peau du jeune enfant est fine et plus sensible aux agressions *a fortiori* aux agressions solaires. C'est aux parents de prendre les bonnes habitudes face au soleil. Les enfants de moins de 3 ans sont encore plus fragiles et ne devraient pas rester sur la plage en été. Les facteurs personnels comme la pigmentation de la peau jouent un rôle important. Comme nous l'avons vu précédemment les sujets de phototypes clairs sont les plus exposés au risque de carcinome, alors que les sujets noirs ignorent quasiment le cancer dû aux radiations solaires. Les individus se doivent de prendre un maximum de précautions dans les zones et les moments à risques. Chacun doit adopter un comportement de protection. Pour éviter les coups de soleil, il est important de ne pas s'exposer aux heures où l'ombre est plus petite que soi et d'utiliser un écran solaire ou de porter un vêtement protecteur contre les UV le reste du temps ; on doit penser à se protéger particulièrement le week-end lors d'activités à l'extérieur (jardinage, balades, pique-niques, etc.). C'est à ce prix que l'on retardera l'apparition des signes de l'héliodermie et que l'on fera reculer les cancers cutanés.

4. L'héliodermie

Lorsque l'on parle des effets indésirables du soleil, on pense avant tout aux coups de soleil dont la constatation clinique est rapidement observable (érythème, œdème, pigmentation et desquamation), mais les expositions répétées ont pour conséquence une accentuation des phénomènes de vieillissement cutané ; le soleil n'est pas un simple accélérateur du vieillissement cutané, il nous fait vieillir différemment du vieillissement chronologique. Nous l'avons vu, les UV dont surtout les UVA sont responsable de plus de 2/3 du vieillissement cutané ; ils provoquent une destruction des fibroblastes à l'origine de la synthèse des protéines qui soutiennent la peau comme le collagène, l'élastine et ils provoquent également une détérioration de ces fibres et la formation de radicaux libres. Ce vieillissement cutané se caractérise par des modifications macroscopiques telles que rides profondes, sécheresse cutanée, laxité, irrégularité pigmentaire et taches. De ce fait, l'âge apparent d'une personne est très fortement influencé par l'intensité du photovieillissement. Une des difficultés de sa caractérisation réside dans le fait que se superposent aux signes liés aux expositions solaires, les phénomènes liés au vieillissement chronologique. Il n'est d'ailleurs pas facile de faire la part de ce qui revient au vieillissement naturel mais l'apparition de rides précoces est à mettre sur le compte de l'exposition solaire. Les manifestations cliniques de l'héliodermie ne sont observables qu'à long terme et siègent essentiellement au niveau du visage, du cou, du décolleté, du dos des mains et des avant-bras puisque ce sont les zones les plus exposées. On peut les observer à un moindre degré au niveau du reste du corps qui lui n'est exposé que lors des vacances d'été. Le photovieillissement est souvent associé à l'apparition d'autres manifestations cliniques telles que la couperose, l'apparition de verrues séborrhéiques, de comédons. Autant d'individus, autant de façons de vieillir.

a) Les modifications observées au niveau de l'épiderme

Au niveau épidermique, les modifications spécifiques du photovieillissement sont assez peu dissociables de celles liées au vieillissement chronologique. L'épiderme est le siège d'altérations cytologiques et architecturales. On peut noter un amincissement par diminution du nombre d'assises cellulaires épidermiques et une perte de connexion avec les kératinocytes voisins ; une modification d'aspect de la couche cornée, qui au contraire s'est épaissie d'où une hyperkératose ; cela est la conséquence des agressions permanentes des UV qui troublent la maturation normale des cellules épidermiques. Ces altérations des kératinocytes, entraînent,

au niveau clinique, une xérose pouvant être responsable d'un prurit, souvent invalidant ; elle est le reflet d'une inégalité de cohésion entre les cornéocytes qui s'accumulent, donnant une sensation rugueuse au toucher. Il est possible d'observer une kératose solaire, sous forme de lésions qui ont l'aspect de petites plaques squameuses jaune brunâtre et vont rapidement devenir plus épaisses et rugueuses ; elles apparaissent sur les parties du corps soumises à une exposition chronique aux UV : visage, mains, bras, oreilles, voire cuir chevelu pour certains. La kératose actinique est très fréquente chez les sujets à teint clair qui se sont exposés régulièrement au soleil ; c'est une affection précancéreuse touchant les couches superficielles de la peau et qui, si elle n'est pas rapidement traitée, peut évoluer vers un cancer ; par contre, si elle est rapidement décelée, son traitement est facile.

Sur les régions fortement exposées, on observe une teinte ivoirine jaunâtre, parsemée de taches hypo ou hyperpigmentées et de fins vaisseaux dilatés. Cela est dû à une hyperactivité désorganisée des mélanocytes, une horizontalisation de la jonction dermo-épidermique et une défaillance du système immunitaire.

Tempes, pommettes et paupières présenteront une élastose à kystes et à comédons. En effet, à cet endroit, la sécrétion sébacée est perturbée, la peau est épaissie, jaunâtre, parsemée de points noirs, traduction d'une atteinte importante du tissu élastique associée à des anomalies des glandes sébacées et des orifices des follicules pileux. Sur les avant-bras, le dos des mains et le décolleté, la peau, naturellement plus fine et beaucoup moins riche en glandes sébacées que sur le visage, présentera un aspect atrophique, plissé, laissant voir le réseau vasculaire sous-jacent devenu plus fragile. Celui-ci peut éclater au moindre traumatisme et des ecchymoses superficielles peuvent se former suite aux lésions de la microvascularisation qui se fragilise au cours du temps et des expositions ; ce sont des lignes blanchâtres bien visibles sur la peau plus foncée. Seront également présentes des taches ou « fleurs de cimetièr » dues aux troubles de la pigmentation. Ainsi, même pour des traumatismes mineurs, nous pouvons observer sur la peau vieillie par le soleil des ecchymoses et des érosions qui seront très lentes à cicatrifier. Sur le corps, les angiomes rubis, petites taches rouge vif, qui deviennent plus saillants avec le temps, sont de simples dilatations des capillaires du derme.

Le lentigo actinique est une tache lisse et brune plus ou moins foncée. Le lentigo actinique ou solaire ne doit pas être confondu avec le lentigo sénile, il peut apparaître dès le plus jeune âge. Il est la conséquence de l'exposition solaire, souvent après un coup de soleil important et/ou des expositions solaires répétées. Ce lentigo actinique se développe préférentiellement sur certains types de peau et plus particulièrement sur les parties souvent découvertes comme le visage, le décolleté, les avant-bras, le dos des mains.

Le lentigo sénile est lui aussi dû à une longue accumulation de rayons solaires sur certaines zones de la peau, mais il n'apparaît qu'à partir d'un certain âge, environ 40 ans. Il ne faut pas le confondre avec les nævi pigmentaires ou grains de beauté qui eux sont bénins, fréquents, d'aspect très variable en forme, couleur, taille, nombre ou localisation. Ils correspondent à une prolifération de mélanocytes regroupés.

b) Les modifications du derme

Les altérations du derme liées au photovieillissement sont des modifications très importantes de la matrice extracellulaire et de son organisation. L'atteinte du derme nommée élastose solaire correspond à une dystrophie du tissu élastique qui peut être épaissi ou atrophié

selon les localisations. Lors de l'élastose solaire se forme une substance présentant les caractères chimiques des fibres élastiques mais ne possédant pas du tout leurs propriétés mécaniques, constituée de l'accumulation de petits brins de ces fibres élastiques, tortueuses, fragmentées et épaissies, et qui sont enchevêtrées comme des mottes de matériel amorphe et granuleux au lieu d'être organisées en réseau homogène et élastique. Ce n'est pas une hypertrophie des fibres élastiques mais une fragmentation et une désorganisation, dues à l'action directe des UV sur la structure des fibres, mais également au fait que les UV stimulent les fibroblastes, qui ne travaillent plus correctement et synthétisent des fibres élastiques de mauvaise qualité. Avec l'âge et le soleil existe une augmentation des enzymes responsables de la fragmentation des fibres élastiques, les élastases ; ces enzymes sont naturellement présentes dans le derme pour assurer le remodelage des fibres élastiques altérées. Mais au cours du vieillissement, naturel ou actinique, le nombre de ces enzymes augmente considérablement dans le derme provoquant un remodelage trop important. Cette élastose actinique se manifeste par ce qu'on appelle la peau citréine, une peau de couleur jaunâtre, épaissie, avec des pores dilatés conséquences d'un engorgement des annexes sébacées hypertrophiques dans les fibres élastiques épaissies par l'élastose solaire. La peau ressemble à celle d'un citron, d'où le qualificatif « citréine ». Le collagène est également atteint au niveau de sa structure et en quantité, il est donc de mauvaise qualité ; sa solubilité est aussi diminuée. Les différents types de collagène semblent distribués de façon anormale, avec prédominance du collagène de type III sur le collagène I. De même, on retrouve une augmentation de production des collagénases avec le temps et le soleil ; diminution de la synthèse de collagène et augmentation des collagénases vont déséquilibrer la balance synthèse/dégradation avec prédominance de la dégradation. Les quantités de protéoglycanes et glycosaminoglycanes sont augmentées dans tout le derme.

Il n'est pas facile de faire la part de ce qui revient au vieillissement naturel, mais l'apparition de ridules précoces est à mettre au compte de l'exposition solaire. Ces ridules siègent en priorité sur les zones photo-exposées au niveau du visage et du cou. Elles sont la conséquence des phénomènes étudiés plus haut. On peut classer les rides en différents groupes.

- Les rides d'expression sont le résultat de la traction répétitive des muscles peauciers sur une peau perdant progressivement sa tonicité ; ce sont les rides du front, de la patte d'oie, du sillon nasogénien.
- Les rides liées à l'atrophie cutanée sont de fines rides multiples, correspondant à des plissements irréguliers qui sont en relief par rapport à la surface de la peau.
- Les rides d'affaissement sont liées à la distension, à la pesanteur et à l'atrophie cutanée. Elles se confondent avec les plis d'affaissement.
- Les rides liées à l'exposition chronique aux UV sont des plicatures profondes délimitant des amas d'élastose actinique.



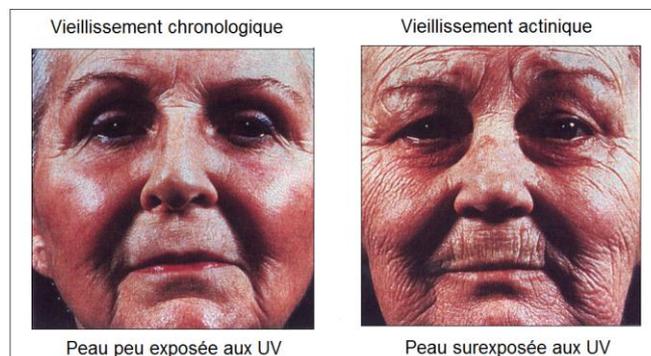
Les rides d'expression et de vieillesse (38).

Des rides profondes apparaissent sur le visage, prédominant sur le front, à la « patte d'oie », la région péribuccale et sous-palpébrale. Au niveau de la nuque, la peau peut être creusée de profondes rides entrecroisée en forme de losanges, c'est la nuque rhomboïdale. Au niveau de la face latérale du cou, la peau vieillie par le soleil montre un aspect d'*erythrosis interfollicularis colli*. Ce nom barbare cache un aspect très banal par sa fréquence : la peau du cou pigmentée, fine, couperosée, montre une ponctuation de points jaunâtres qui correspondent aux glandes sébacées et laisse voir le réseau capillaire à travers la finesse de l'épiderme ; elle évoque un cou de poulet plumé par sa couleur rouge vive ponctuée de petits points jaunâtres.

Il faut noter que le vieillissement actinique est plus ou moins intense selon les personnes, et d'apparition plus ou moins rapide selon les variations interindividuelles mentionnées plus haut. Ainsi le vieillissement chronologique est bien différent du vieillissement actinique. L'héliodermie a des conséquences majeures au niveau du derme, dues aux UVA, et les mécanismes impliqués ne sont pas les mêmes puisqu'on a une hyperactivité des fibroblastes sous l'action du soleil, alors que ceux-ci sont diminués lors du vieillissement naturel avec comme conséquence une diminution des fibres élastiques sans infiltrat inflammatoire.

Comparaison entre le vieillissement intrinsèque et l'héliodermie (2).

| | Vieillissement intrinsèque | Héliodermie |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| Fibroblastes | Activité diminuée | Activité augmentée |
| Cellules inflammatoires | Absentes | Présentes |
| Tissu élastique | Diminué, dégénérescence des fibres | Augmenté, anormal, masse amorphe |
| Collagène | Synthèse diminuée, solubilité diminuée | Dégénérescence, solubilité diminuée |
| Glycosaminoglycanes | Un peu diminués | Augmentés |
| Vaisseaux cutanés | Diminution modérée | Télangiectasies |



Deux sœurs jumelles au même âge (117).

Ces deux sœurs jumelles ont le même capital génétique mais n'ont pas été soumises aux mêmes conditions de vie. La différence de l'état de leur peau met en évidence l'accélération du vieillissement cutané lorsque la peau est surexposée aux UV.

Le rayonnement solaire est donc le principal accusé dans le vieillissement extrinsèque, mais d'autres facteurs ont un rôle dans le vieillissement cutané.

B. Les conditions atmosphériques

Outre le soleil, d'autres éléments peuvent porter atteinte à l'intégrité de la peau. C'est le cas de tous les excès atmosphériques comme le froid, le vent, la pollution. Face aux conditions climatiques hivernales, la peau alerte le cerveau qui induit, en réponse, une contraction des vaisseaux de surface, afin de mieux préserver la chaleur du corps. Puis, suivant l'intensité du froid, la circulation sanguine est redistribuée de façon à privilégier les organes vitaux au détriment de la peau et des extrémités. Ce phénomène favorise la déshydratation et supprime le film protecteur qui recouvre la peau, celle-ci devient plus vulnérable et la porte est ouverte aux agressions. Le froid entraîne un trouble de la kératinisation en rapport avec un défaut d'hydratation de la couche cornée : si l'air est froid et sec, l'évaporation cutanée augmente et l'atmosphère sèche empêche l'hydratation correcte de l'épiderme ; l'eau du derme ne sera pas à elle seule suffisante pour hydrater les couches superficielles et les fibres du derme moins hydratées perdront leur élasticité. En effet, dès les premières expositions au froid, la peau commence à tirer, picote, pèle et parfois démange ; en bref, elle se dessèche. Les lèvres se fendillent. Il peut y avoir apparition de darts, petites taches sèches et rugueuses, rosées ou blanches, siégeant essentiellement au niveau du visage. La peau sèche et rugueuse vieillira d'autant plus vite. C'est le visage qui est le plus atteint par le froid, mais ce dernier inflige aussi ses sévices à des parties plus protégées comme les mains et les pieds, provoquant engelures et crevasses.

La chaleur à l'inverse favorise la dilatation des capillaires sous-cutanés. La couperose s'installe peu à peu par ce biais, responsable de l'apparition de petits vaisseaux sur la peau du visage. Mais si cette chaleur est sèche elle desséchera également la peau qui sera de ce fait plus fragile et vieillira donc plus rapidement.

C. La pollution

La peau est un site privilégié d'absorption des polluants de l'environnement, l'air que nous respirons est loin d'être pur, fumées industrielles, gaz d'échappement, couche d'ozone, etc., sont autant de phénomènes qui polluent et menacent notre peau. La liste des polluants en milieu urbain est malheureusement longue et la peau est mise à rude épreuve quotidiennement.

Par le dessèchement sous l'effet des dérivés soufrés (SO₂) qui altèrent le film hydrolipidique et irritent la peau, par la déshydratation et le manque d'oxygénation dus aux poussières et aux fumées de dioxyde de carbone et de monoxyde d'azote, par l'hypoxie tissulaire, par l'altération de la barrière de la peau du fait d'agents oxydants (O₃, NO₂) qui augmentent le taux de radicaux libres, par l'irritation occasionnée par des agents délétères comme le plomb, les hydrocarbures et les pluies acides, la peau souffre gravement de son interaction avec les polluants de l'environnement en particulier dans les zones urbaines. Ce mélange abaisse le pH cutané. Les polluants se fixent sur la peau en se mêlant aux salissures naturelles de la peau, sébum, maquillage, et accroissent la quantité de radicaux libres produits par l'organisme. Tout cela exerce sur la peau un effet asséchant, irritant, avec une diminution de la souplesse cutanée, favorisant ainsi son vieillissement au niveau des zones exposées comme le visage, le cou, le décolleté, le dos des mains. Les peaux sensibles deviennent irritables, rugueuses, ternes, et souffrent parfois de démangeaisons. Sur les peaux grasses

apparaissent des imperfections, brillance, comédons, acné, et l'aggravation de certaines dermatoses.

D. Les facteurs mécaniques et traumatiques

Sur certaines zones, nous pouvons observer des atrophies plus marquées : avec le temps, la peau résiste moins aux agressions et des traumatismes répétés tels que la présence d'une bague ou le port permanent de lunettes peuvent engendrer un amincissement de l'épiderme et une atrophie du derme.

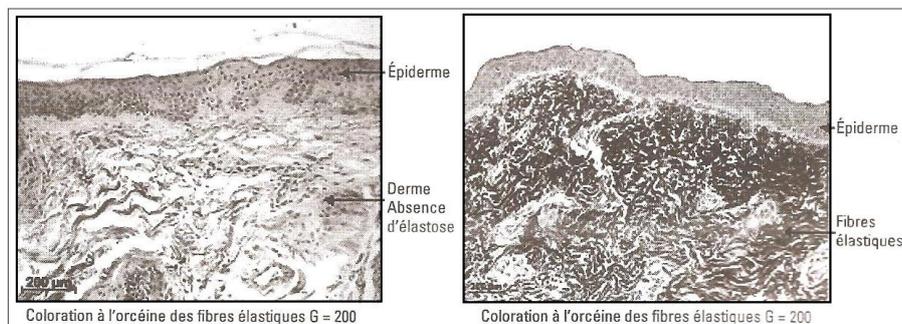
La gravité terrestre participe également à un affaissement progressif de l'ensemble des structures de la peau donnant naissance aux rides d'affaissement.

Tout processus cicatriciel est également susceptible de vieillir localement la peau. En effet, brûlures, radiothérapie, peeling agressif, etc., sont d'autant de facteurs qui fragilisent la peau et entraînent un vieillissement prématuré.

E. Le tabac

Outre la nocivité du tabac sur l'ensemble de l'organisme, la cigarette a également un rôle notable dans le vieillissement prématuré et c'est surtout la peau qui est touchée. En effet, composée de plusieurs centaines de constituants, la fumée émanant de la combustion du tabac est responsable de nombreux dégâts, mais c'est la nicotine et ses dérivés (nornicotine, cotinine) qui seront incriminés dans le vieillissement dit tabagique. (31).

Le tabac stimulerait la production de radicaux libres (ion superoxyde) par les polynucléaires, ce qui aurait un effet cumulatif avec la photo-exposition. Les composants de la fumée provoquent un état pro-inflammatoire constant et le goudron a une toxicité directe sur l'ADN des cellules de la peau. On constate également une augmentation de l'activité des élastases des neutrophiles, par conséquent une dégradation du tissu élastique, suivie d'une stimulation de la synthèse d'un tissu élastique anormal. Effectivement l'élastine ainsi formée est plus épaisse et plus fragmentée que l'élastine d'une personne non fumeuse. On parle d'élastose tabagique, elle touche le derme moyen et profond. Une fois de plus, ces effets néfastes peuvent se surajouter à ceux du soleil, cumulativement, l'élastose solaire se manifestant au niveau du derme superficiel. Il a été montré que le tabac provoquait des modifications de structure au niveau des collagènes et de l'ensemble de la matrice extracellulaire par une augmentation de la production de métalloprotéinases matricielles comme les collagénases.

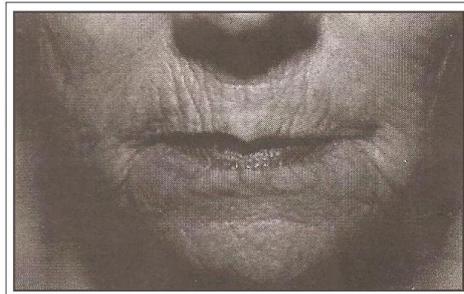


Peau sans élastose et avec élastose (31).

Le tabac a également un effet antiœstrogénique par augmentation de la production des androgènes et blocage de leur aromatisation en œstrogènes, mais aussi par production de dérivés œstrogéniques à activité diminuée. Cette carence en œstrogène mime la ménopause et est responsable chez la femme de l'accélération du vieillissement cutané.

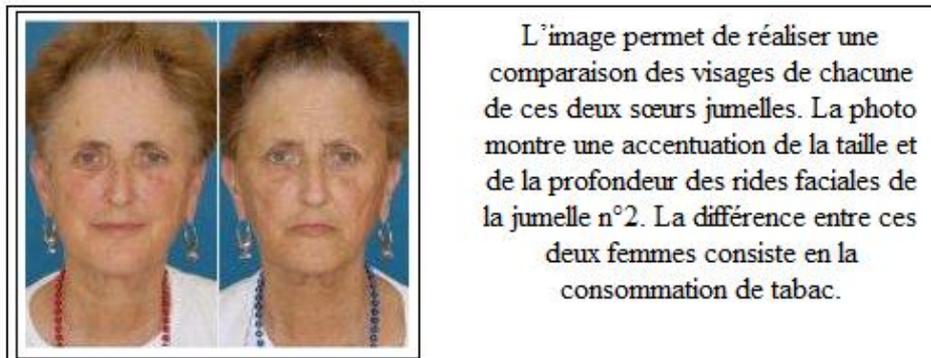
Il est possible que le tabac joue un rôle sur l'immunité cutanée, en particulier sur le rôle d'immunosurveillance normalement exercé par les cellules de Langerhans. Il induirait également une diminution des défenses face aux radicaux libres par diminution des taux de vitamine A, vitamine antioxydante.

On note aussi une action vasoconstrictrice de la nicotine entraînant une mauvaise oxygénation des tissus, la nicotine provoquant une augmentation des taux sériques de vasopressine, de la viscosité sanguine et des taux de carboxyhémoglobine. Enfin tous ces mécanismes seraient donc responsables d'un teint pâle, jaunâtre à grisâtre, d'un aspect congestif, d'une atrophie du derme par diminution des fibres élastiques associée à un épiderme épaissi et sec, et surtout de l'apparition accélérée de nombreuses rides et ridules. Il est d'ailleurs possible de savoir de quel côté le fumeur ou la fumeuse oriente préférentiellement sa cigarette en fonction du caractère accentué des ridules de la patte d'oie à droite ou à gauche. Les rides des fumeurs sont plus profondes et plus larges que chez les non-fumeurs du même âge. On retrouve, typiques du visage du fumeur, des rides et ridules irradiant perpendiculairement aux lèvres, des rides profondes sur les joues et un visage amaigri aux pommettes saillantes. La nicotine ralentit la capacité de cicatrisation de la peau du fait de sa mauvaise oxygénation.



Rides radiculaires autour de la bouche (31).

Le tabac joue donc incontestablement un rôle important dans les processus impliqués dans le vieillissement cutané : les fumeurs ont une peau typique et plus vieillie qu'un non-fumeur au même âge. Chez les fumeurs, l'atteinte du microrelief cutané est tellement considérable que l'on peut penser que le tabac serait un facteur de vieillissement cutané plus important que l'exposition solaire.



Deux sœurs jumelles au même âge (69 ans) et tabac (119).

F. Le stress

Les émotions fortes, l'anxiété, la peur, etc., sont des facteurs psychologiques qui peuvent se traduire de différentes façons au niveau de la peau. De la simple rougeur au psoriasis, la peau utilise ce moyen pour communiquer les émotions. Notre organisme est perpétuellement agressé par d'innombrables stress quotidiens, par le surmenage, le manque de sommeil, etc., et ceux-ci ne sont pas favorables à une peau rayonnante. En effet, la peau est dotée de nombreux récepteurs sensoriels informant le cerveau, qui lui répond en transmettant ces émotions à son niveau, sous forme de pâleur ou de rougeur. Toutes les formes de stress confondues ont une action sur la microcirculation dont le rôle est de nourrir les cellules et notamment celles de la peau ; et, si les cellules sont mal irriguées, la peau se flétrit. Le stress entraîne également une contraction de tous les viscères : bloqués, ils emmagasinent les toxines et il s'ensuit une véritable intoxication de la flore intestinale dont les effets sur le teint sont directement visibles. L'humeur influence l'apparition des rides d'expression que l'on retrouve principalement au niveau du front, du contour des yeux et de la bouche.

G. L'alimentation

La peau est un organe comme les autres, qui se doit de recevoir les apports nutritionnels suffisants à son équilibre. De très nombreuses carences en nutriments sont responsables d'altérations semblables à celles que l'on décrit dans le vieillissement cutané. À long terme, certaines maladies carencielles se manifestent par un vieillissement précoce comme nous pouvons le voir dans le document suivant :

Relation entre carences et maladies (41).

| Carence | Maladie | Symptomatologie cutanée |
|---------------------------------|---|--|
| Protéino-énergétique | Marasme | Atrophie, sécheresse, acrosyndrome. |
| Multiple | Kwashiorkor Anorexie mentale, Dénutrition majeure | Atrophie, sécheresse, acrosyndrome Aspect sclérodermique |
| Vitamine PP Vitamines B6, B2 | Pellagre Etat pellagroïde | Photosensibilisation, poikilodermie Symptomatologie identique |
| Vitamines B12, folates | Anémies antifoliques | Troubles pigmentaires |
| Vitamine A | Cirrhoses alcooliques | Sécheresse, atrophie, alopecie Hyperkératose folliculaire |
| Vitamine C | Scorbut | Purpura, gingivite hypertrophique, Glossite, ecchymoses |
| AG essentiels | Dénutrition | Eczémas, états ichtyosiformes |
| Zinc | Acrodermatite entéropatica | Dermite eczématiforme péri-buccale et péri-orificielle |
| Fer | Saignements | Sécheresse, atrophie |

Il en est de même pour certains régimes fortement déséquilibrés. Ainsi l'aspect qualitatif de l'alimentation prend toute son importance. Les acides gras essentiels présents dans de nombreuses huiles végétales, tels que l'acide linoléique et γ -linoléique, sont des constituants des phospholipides membranaires. Ils participent à la fonction barrière de la peau et au

maintien de son hydratation. À l'inverse, les acides gras insaturés contribuent à la formation excessive de radicaux libres car ils sont plus facilement oxydables que les acides gras saturés. Les vitamines, mais aussi d'autres substances comme les caroténoïdes, ont des actions antioxydantes, elles diminuent nettement les symptômes du vieillissement. Les oligoéléments sont également indispensables, certains d'entre eux sont des cofacteurs des enzymes antioxydantes. À l'inverse, comme nous l'avons déjà vu, le glucose peut interagir avec les protéines et l'ADN et donner des complexes glyqués néfastes.

En ce qui concerne l'alimentation, nous pouvons également parler de l'eau ; notre corps en a besoin d'environ 1,5 l par jour pour se renouveler. En cas de déficit hydrique, la peau est desséchée et reflète plus précocement les marques du temps qui s'écoule.

H. Les maladies

Les maladies endocriniennes ont quasiment toutes une expression cutanée. On peut citer par exemple le cas du diabétique avec le tableau ci-dessous.

Les conséquences des effets indésirables du diabète sur la peau (41)

| | Atrophie | Fragilité Cutanée | Cicatrisation | Fragilité capillaire | Infections |
|----------------------------|----------|-------------------|---------------|----------------------|------------|
| Glycation de Protéines | +++ | +++ | + | + | |
| Microangiopathie | | + | +++ | +++ | + |
| Macroangiopathie | + | + | +++ | | + |
| Neuropathie | + | ++ | + | | |
| Immunité / Globules blancs | | | + | | +++ |

Chez le diabétique, l'atrophie cutanée est responsable de la fragilité de la peau. Les micro et macro-angiopathies fragilisent les capillaires d'où une moins bonne cicatrisation des plaies et un risque de surinfection accru.

De même, dans la maladie de Cushing, on retrouve une atrophie et une fragilité cutanées, des télangiectasies, des purpuras séniles, des hématomes, associés à des vergetures inflammatoires. On rencontre également une cicatrisation difficile et une peau propice aux infections cutanées ; cela est dû au fait que le cortisol, sécrété en excès dans le syndrome de Cushing, est une hormone particulièrement active sur la sénescence en relation avec ses effets cataboliques sur les tissus riches en collagène et élastine.

Les maladies auto-immunes s'accompagnent d'un vieillissement prématuré de tout l'organisme dont la peau. En effet, ces pathologies occasionnent un état inflammatoire chronique et les autoanticorps ainsi formés touchent les constituants de la peau. Il y a souvent une photosensibilisation. Les traitements utilisés sont souvent à base de cortisone, ce qui mime les effets du syndrome de Cushing.

Les maladies auto-immunes et peau (41).

| | Atrophie fragilité | Sclérose | Télangiectasies | Erythrose | Photosensibilisation | Autres |
|--------------------|--------------------|----------|-----------------|-----------|----------------------|----------------------------|
| Sclérodermie | ++ | +++ | +++ | + | + | Acrosyndrome cicatrisation |
| Lupus | ++ | | ++ | +++ | +++ | Alopécie bullose |
| Dermatomyosite | ++ | | ++ | +++ | ++ | Purpura poikilodermie |
| Connectivite mixte | ++ | + | ++ | ++ | ++ | divers |

La chimiothérapie entraîne une symptomatologie cutanée importante et vieillit la peau précocement avec atrophie de celle-ci et des tissus sous cutanés, troubles de la cicatrisation, ulcérations des muqueuses, troubles pigmentaires et alopécie. Cela est lié à une toxicité directe sur la cellule, sur la mitose ou sur les facteurs de croissance.

La ménopause, avec sa carence en hormones féminines, entraîne aussi des modifications cutanées puisqu'il existe des récepteurs aux œstrogènes dans la peau. Les manifestations sont celles d'un vieillissement prématuré avec sécheresse, rugosité, atrophie, prurit, intolérance au froid et au soleil, rides, hyperpilosité et alopécie.

Il est donc important de traiter au mieux ces pathologies pour limiter au maximum les désordres cutanés.

I. Les médicaments

L'utilisation à long terme de médicaments risque de provoquer un vieillissement accéléré de la peau quelle que soit leur voie d'absorption. Nous l'avons vu plus haut, les anti-inflammatoires stéroïdiens comme la cortisone, qu'ils soient utilisés par voie locale ou générale, provoquent par leur mécanisme d'action une atrophie de l'ensemble des structures cutanées irrémédiable.

Les diurétiques, quant à eux, provoquent une perte en eau et un dessèchement cutané.

Les dérivés de la vitamine A, utilisés par exemple dans le traitement de l'acné, provoqueraient, utilisés en trop grande quantité, des troubles de la kératinisation avec un dessèchement cutané.

Les agents photosensibilisants contribuent à altérer la peau exposée au soleil. Ces agents sont des chromophores capables d'entraîner une photosensibilisation. Il en est de même pour la PUVAthérapie ou thérapie par les rayons UVA qui provoque bien évidemment un vieillissement prématuré du tissu cutané.

Principales molécules photosensibilisantes par voie systémique (33, 34).

| Domaine thérapeutique | Classe pharmaceutique | Exemple (liste non exhaustive) |
|--|--|--|
| Anti-tuberculeux Anti-viraux Anti-paludéens Anti-infectieux Antibiotiques | quinolones Cyclines Quinolones Sulfamides Antifongiques Autre | Rifabutine Ribavirine Chloroquine Doxycycline, minocycline Fluméquine, péfloxacine, ciprofloxacine, ofloxacine Sulfaméthoxazole Griséofulvine Triméthoprime |
| Anti-inflammatoires | Oxicams Arylcarboxyliques | Piroxicam Naproxène, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, acide tiaprofénique |
| Antimitotiques | | Actinomycine D, bléomycine, dacarbazine, fluoro-uracile, méthotrexate, vinblastine |
| Neurologie Psychiatrie | Antidépresseur Neuroleptiques Thymorégulateur Anxiolytiques | Imipramine, amitriptyline, clomipramine Chlorpromazine Carbamazépine Alprazolam, chlordiazépoxyde |
| Antiacnéiques | Rétinoïdes | Isotrétinoïne |
| PUVAthérapie | Psoralènes | 8-MOP |
| Cardiologie | Antiarythmiques Antihypertenseur Diurétiques Hypolipidémiants | Amiodarone Captopril, énalapril, diltiazem, nifédipine Hydrochlorothiazide, furosémide, bumétanide Fénofibrate |
| Divers | Antihistaminiques Sulfamides hypoglycémiants Autre | Prométhazine, alimémazine, dimenhydrinate, diphenhydramine Glimépiride, glibenclamide, gliclazide Sels d'or, cyclamates, contraceptifs oraux |

Principales molécules photosensibilisantes par voie locale (33, 34).

| Domaine thérapeutique | Classe pharmaceutique | Exemple (non exhaustif) |
|------------------------------|---|---|
| Antiacnéiques | Rétinoïdes | Trétinoïne, isotrétinoïne Peroxyde de benzole |
| Antiseptiques | Colorants Antibactériens Sulfamides Salicylanilides | Éosine, fluorescéine, bleu de méthylène Chlorhexidine Sulfanilamide Triclocarban |
| Antimitotique | Antimétabolite | Fluoro-uracile |
| PUVAthérapie | Psoralènes | 8-MOP |
| Divers | Anesthésiques Antihistaminiques Anti-inflammatoires Furocoumarines | Benzocaïne Prométhazine Kétoprofène Dans les parfums, crème à raser, écrans solaires |

J. L'alcool

L'alcool est lui aussi générateur de radicaux libres et va donc favoriser un vieillissement prématuré. C'est un facteur de couperose par vasodilatation accentuée des vaisseaux du derme donnant des rougeurs permanentes au niveau des joues. Sous l'action de l'alcool, la peau est amincie et grisâtre, elle perd de sa tonicité, devient flasque et tombante. L'alcool provoque en plus des carences d'absorption.

Nous l'avons dit, notre organisme est perpétuellement agressé par les innombrables stress quotidiens. Avec l'âge et les agressions, les différentes structures cutanées sont modifiées à la fois sur le plan morphologique et fonctionnel, ce qui a pour conséquence un déclin des fonctions de défense, de cicatrisation, de perception et de thermorégulation. Le vieillissement cutané n'a pas que des répercussions d'ordre esthétique ; les principales fonctions du tissu cutané sont altérées engendrant des réponses moins bien adaptées aux différentes agressions extérieures.

LA PEAU SÉNESCENTE

Le vieillissement intrinsèque et extrinsèque additionnent donc leurs effets délétères sur toutes les structures cutanées en y provoquant des altérations fonctionnelles. Chaque individu vieillit plus ou moins vite et les différentes structures cutanées sont diversement modifiées. Il est très difficile d'individualiser le vieillissement cutané et, de ce fait, les données bibliographiques sont parfois contradictoires.

Au niveau clinique, le vieillissement intrinsèque, essentiellement visible au niveau des zones photoprotégées, se caractérise par un amincissement de l'ensemble des composants de la peau, soit une atrophie de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme. Cette atrophie a pour conséquence une augmentation de la fragilité cutanée. Avec le temps on observe également une diminution quantitative et qualitative du tissu élastique, responsable de la perte de l'élasticité cutanée. Puis les rides d'expression s'installent.

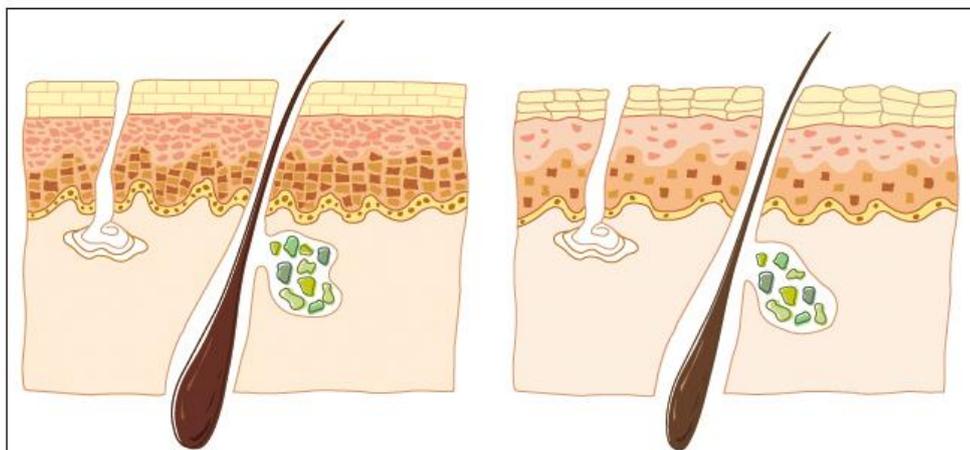
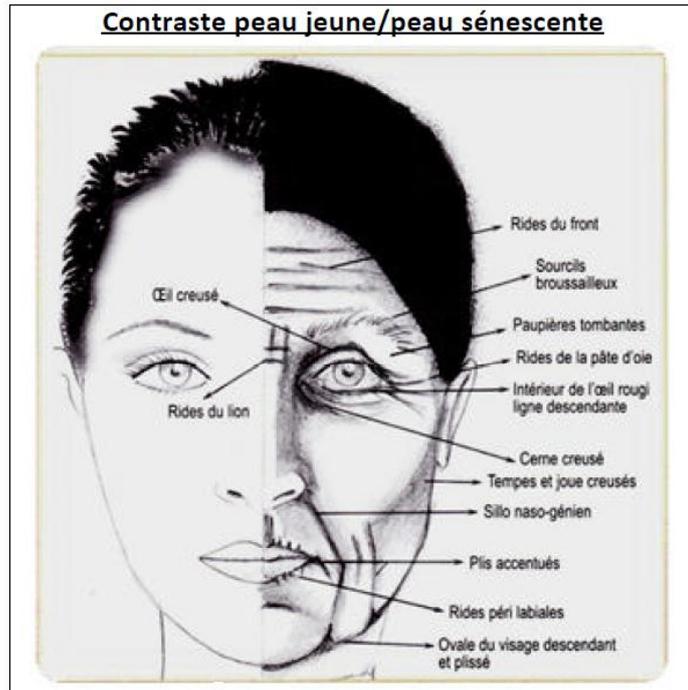


Schéma d'une peau jeune à gauche, et d'une peau vieillissante à droite (37).

Ces modifications sont liées à une desquamation cutanée accrue due à une diminution de la cohésion dermo-épidermique. Une moins bonne cicatrisation des plaies est observable, elle est secondaire à la diminution du turnover épidermique. Une diminution de la perception sensorielle est présente, augmentant chez la personne âgée le risque de traumatisme par pression, brûlure ou agents chimiques. La capacité de réponse immune est également amoindrie, en effet les cellules de Langerhans et les lymphocytes T sont moins présents. La thermorégulation se fait moins bien, car il y a une diminution du manteau graisseux de l'hypoderme, une diminution de la microvascularisation et une diminution du nombre de glandes sébacées. Il y a donc risque d'hypothermie ou, à l'inverse, de coup de chaleur. La diminution des vaisseaux du derme est responsable de l'aspect transparent de la peau. Suite à un aplatissement de la jonction dermo-épidermique et à la diminution des graisses sous-cutanées, on observe une moins bonne résistance de la peau, et donc un risque accru de phlyctènes ou d'escarres aux points de contact. La fonction de barrière est également atteinte à cause de la mauvaise hydratation et de la moindre production de sébum.



Contraste peau jeune / peau sénescence (38).

I. L'ÉPIDERME DE LA PEAU SÉNESCENCE

Au niveau de l'épiderme, les effets liés au temps sont relativement discrets et consistent principalement en une diminution de la prolifération et donc de l'épaisseur de l'épiderme, ainsi qu'en une moins bonne cohésion entre les kératinocytes. Notons tout de même que la couche cornée, elle, s'épaissit, car le temps de renouvellement des cellules cornées se rallonge, on observe une hypertrophie des cornéocytes. La maturation des cellules est imparfaite, la kératinisation n'aboutit plus à créer une couche cornée régulière et homogène et la desquamation irrégulière provoque sécheresse et rugosité de la peau. S'observe alors une perte de l'éclat du teint par accumulation de peaux mortes. Une réduction de la taille des crêtes épidermiques est visible, la jonction dermo-épidermique devient progressivement plane, avec une diminution de la cohésion dermo-épidermique. L'épiderme glisse sur le derme, la peau est donc plus lâche, elle laisse place aux rides. La fragilité de la peau est donc expliquée par la perte des crêtes épidermiques et du collagène VII destinés à ancrer l'épiderme au derme. Avec l'âge, surviennent une diminution de l'activité des glandes sudoripares d'où une pauvreté hydrique de la peau, et une diminution de l'activité des glandes sébacées d'où une pauvreté en sébum. Une xérose se développe donc, et tout cela fait que la peau a un aspect sec et donne une sensation rugueuse au toucher, elle tiraille. La sécheresse qui s'installe avec le temps est donc le premier symptôme d'une peau vieillie ; elle est aggravée par les intempéries telles que le froid ou le vent mais aussi par les polluants. Parfois la xérose est tellement importante qu'elle est responsable d'un prurit invalidant. La peau sera d'ailleurs plus sensible aux agressions externes et plus sujette aux rougeurs, aux irritations. Par ailleurs, la peau perd de son éclat, le teint est terne. Par contre, chez les sujets ayant été exposés au soleil durant leur vie, la peau est épaissie, devient plus dure, jaunâtre et quadrillée (peau citréine), elle est creusée de fissures profondes, losangiques. Le tabac et l'alcool donnent davantage un teint terne, grisâtre, et favorisent le phénomène de couperose par manque d'oxygénation. Tout cela accélère les manifestations du vieillissement cutané, sans apport suffisant d'oxygène, la peau

ne peut pas décentement respirer, le renouvellement cellulaire et les réparations au niveau des tissus s'en voient amoindris, et la peau se flétrit peu à peu.

Les mélanocytes disparaissent à hauteur de 10 % tous les dix ans et il y a également altération de leur fonction de synthèse de la mélanine, d'où la difficulté des sujets âgés à bronzer ; la diminution du nombre et de l'activité des mélanocytes est responsable d'une hétérogénéité du contenu mélanique des kératinocytes ; il y a danger : la moindre quantité de mélanine au niveau des kératinocytes diminue la protection contre les UV qui voient leurs effets néfastes augmenter avec l'âge. Il est possible de rencontrer des pigmentations anormales comme le lentigo sénile caractérisé par des taches brunes, allant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, localisées sur le dos des mains. Le lentigo sénile apparaît vers la soixantaine et augmente avec l'âge, signant le début du vieillissement de la peau ; il est dû à l'accumulation des expositions au soleil qui provoque des dépôts de mélanine. Ce lentigo est dépourvu de pathogénicité. On peut également retrouver des kératoses séborrhéiques qui sont des proliférations épidermiques avec surcharge en mélanine ; elles se disposent le plus souvent sur le tronc, sur les zones séborrhéiques du visage et dans les plis axillaires, inguinaux, et sous-mammaires chez la femme ; elles apparaissent le plus souvent après 50 ans. Il s'agit au départ de petites lésions papuleuses à peine saillantes et jaunâtres ; en évoluant, elles épaississent, deviennent kératosiques, pigmentées, parfois noirâtres et avec un aspect franchement verruqueux.

Il existe, comme on l'a déjà vu, avec l'âge, une réduction du nombre des cellules de Langerhans et des lymphocytes plus marquée dans les zones photo-exposées. Cela provoque une réduction de l'immunostimulation chez la personne âgée et donc une moins bonne prise en charge des agents pathogènes au niveau cutané.

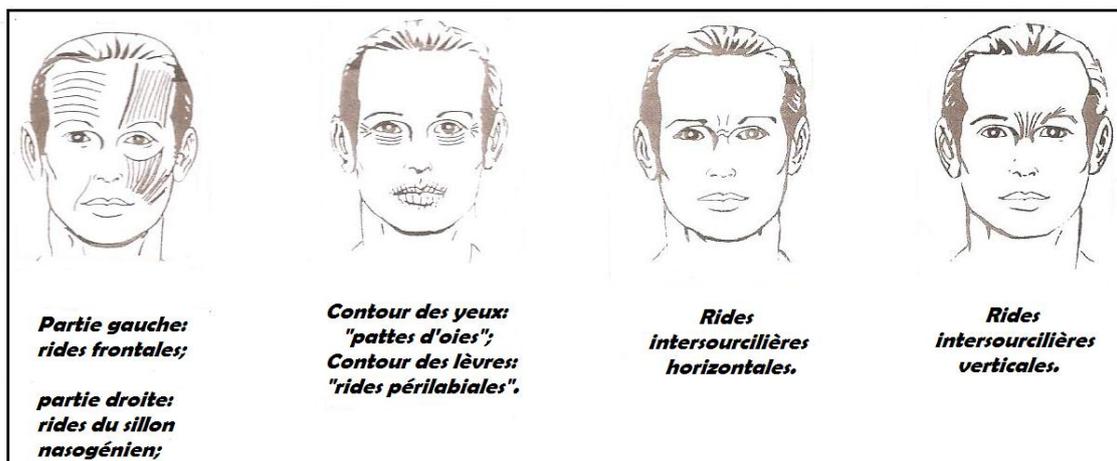
II. LE DERME DE LA PEAU SÉNESCENTE

Le derme est le siège de modifications majeures qui touchent à la fois les cellules dermiques et la matrice extracellulaire. Le temps est responsable d'une atrophie progressive du derme et de l'hypoderme avec raréfaction et désorganisation de ses composants majeurs. De plus les fibroblastes se raréfient avec l'âge. Normalement ils peuvent se diviser cinquante à cent fois selon les individus puis disparaissent ou deviennent des fibrocytes (cellules fixes inactives). De ce fait, la peau s'amincit laissant apparaître par transparence le réseau veineux superficiel ; tous les 10 ans, la peau perd 6 % de son épaisseur et ce pourcentage peut être augmenté par les traumatismes répétés (port de lunettes, de bagues) qui provoquent une atrophie exagérée de la peau. Lors du vieillissement, le fibroblaste diminue également son activité, la production de matrice extracellulaire est moins bonne, en qualité et en quantité. Il en résulte une moins grande avidité pour l'eau et une diminution de tonicité des tissus, cela pouvant être accéléré par une lyse des fibres. Les propriétés mécaniques de la peau en sont donc altérées. Chez les peaux sèches, le processus de vieillissement est accéléré puisque la peau est moins extensible, l'élasticité s'en voit diminuée d'autant plus, et les déformations sont définitives. La perte d'élasticité de la peau est de 3 % par décennie. Cette constatation est observable par le simple geste de pincement d'une peau âgée. Les fibres de collagènes sont moins denses et désorganisées, elles apparaissent collées en faisceaux, à cause des phénomènes de glycation. Ainsi leur solubilité, leur résistance et leur pouvoir hydratant diminuent. Les fibres élastiques diminuent en nombre et en diamètre ; elles sont lysées par les élastases et fixent le calcium, cette fixation contribue à la diminution de l'élasticité puisque le dépôt de calcium favorise la rigidification des tissus. Dès l'âge de vingt ans, ces fibres

élastiques n'étant plus renouvelées, nous vivons donc sur notre capital de fibres élastiques. Enfin, la substance fondamentale contenant des glycosaminoglycannes et des protéoglycannes a elle aussi une tendance à la baisse ce qui explique une fois de plus la diminution de fixation de l'eau.

Tout cela se traduit par une perte progressive de l'ovale du visage et une augmentation de la laxité de la peau provoquant la formation de rides d'expression et de ridules.

Les rides, principales révélatrices des ans qui passent, correspondent à de profonds sillons dus à l'accentuation permanente des plis anatomiques, perpendiculaires à l'orientation des fibres musculaires qui les engendrent. Elles résultent avant tout de forces gravitationnelles en rapport avec une perte d'élasticité des structures dermo-hypodermiques. On distingue les rides d'expression, liées à l'action répétée des muscles du visage et à l'accentuation permanente des plis d'expression des sillons normaux du visage. Ainsi, on trouve les rides frontales dues à la contraction du muscle frontal, les pattes d'oie aux angles des orbites dues au muscles orbiculaires des paupières, les rides d'accentuation du sillon nasogénien dues aux muscles releveurs de la lèvre supérieure et des zygomatiques, les rides du pourtour de la bouche (rides jugales verticales et rides périlabiales) dues à l'orbiculaire des lèvres, et enfin les rides horizontales et verticales de la racine du nez ou rides intersourcilières, dues aux muscles pyramidal et sourcilier.



Les rides d'expression (117).

De façon schématique, on peut établir la chronologie suivante :

- Dès 20 ans, apparition de rides intersourcilières et des pattes d'oie ;
- Vers 30 ans des ridules se dessinent et les paupières inférieures perdent leur fermeté.
- Vers 35 ans, marquage du sillon nasogénien, accentuation des ridules au niveau des pattes d'oie et des ridules intersourcilières et périlabiales ; l'atonie des paupières inférieures et supérieures augmente et forme des poches sous les yeux.
- Vers 40 ans, apparition des rides frontales.

- Vers 45 ans, marquage de la jugale verticale, modification de la peau au niveau du cou. La préménopause accélère l'ensemble des signes du vieillissement.

- Vers 55 ans, la peau s'atrophie, l'enveloppe cutanée est plus large que son support et les paupières inférieures et supérieures s'affaissent.

Les rides superficielles correspondent à la déformation au cours du temps du réseau microdépressionnaire de la peau. Il y a dans un premier temps formation de ridules qui s'accroissent en rides en vieillissant.

Les rides d'affaissement sont dues à la pesanteur et au relâchement cutané-musculaire d'où la formation de replis flasques au niveau du visage, joues, cou (double menton) et paupières (poches sous orbitaires) ; mais aussi au niveau du corps, fesses en goutte d'huile, affaissement de la face postérieure des bras, de la face interne des cuisses...

Les rides de surcharges, dues aux facteurs extrinsèques, vont creuser encore plus les rides déjà formées.

Enfin la peau prend un aspect lâche et fripé, l'ensemble des structures dermo-épidermiques est altéré au cours du temps et perd ainsi ses qualités de maintien de la peau, avec une diminution de la fermeté et de l'élasticité. La peau fine est le reflet de l'atrophie cutanée, les rides et la laxité correspondent à la raréfaction et la désorganisation du collagène et des fibres élastiques.

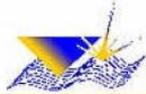
Notons que la fonction de sécrétion de vitamine D est également déficiente dans les kératinocytes sénescents, cela étant responsable de l'ostéoporose.

En résumé, sur le plan clinique, le vieillissement intrinsèque entraîne :

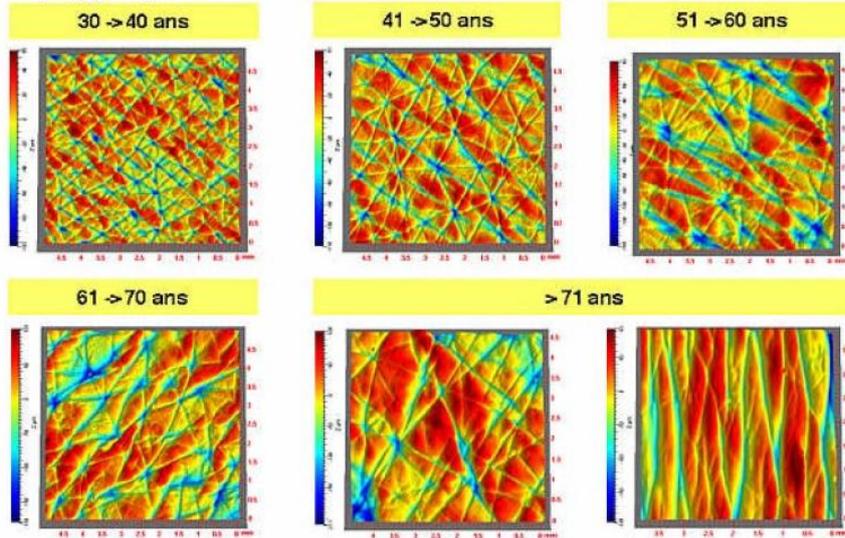
- Un amincissement de l'épiderme ;
- La formation de taches pigmentaires ;
- Une sécheresse et une rugosité de la peau ;
- Une perte d'éclat du teint ;
- La formation de rides d'expression et ridules ;
- La perte d'élasticité et de tonicité ;
- Une pâleur cutanée.

Les mécanismes de vieillissement ayant été décrits, il s'agit maintenant de parler des moyens dont dispose déjà le corps et ensuite des moyens de la dermocosmétologie pour lutter contre l'ensemble de ces phénomènes.

Etude du vieillissement de la peau de 30 à 70 ans

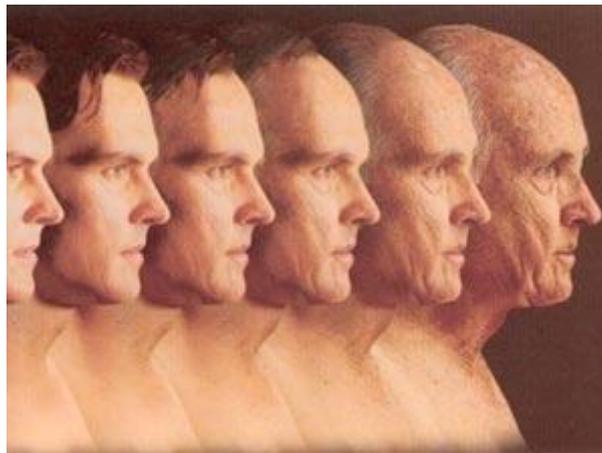


VIEILLISSEMENT



Source : CNRS Laboratoire de tribologie et dynamique des systèmes

Etude du vieillissement de la peau de 30 à 70 ans (118).



Évolution des rides avec l'âge (120).

LES SYSTÈMES DE DÉFENSE DE NOTRE CORPS

Face aux agressions, la peau humaine dispose de mécanismes de défense et d'adaptation qui lui permettront, pendant un certain temps du moins, de les combattre.

LA BARRIÈRE CORNÉE

La couche cornée constitue la première barrière, empêchant la pénétration des rayons UV mais aussi des polluants. Les UV sont arrêtés par trois mécanismes :

I. LA RÉFLEXION DES PHOTONS

La réflexion des photons du spectre visible et infrarouge par les filaments de kératine, kératine retrouvée dans les poils et la chevelure, ceux-ci protégeant également la peau du soleil en la recouvrant comme un vêtement.

II. L'ABSORPTION DES PHOTONS UVB

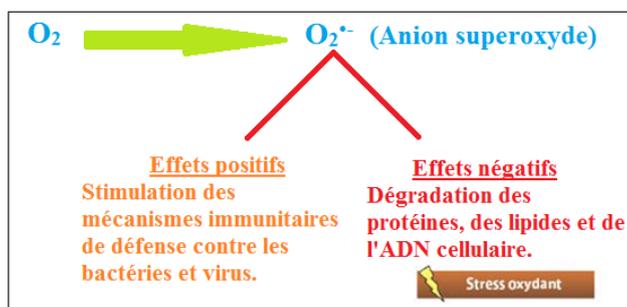
L'absorption des photons UVB par les lipides de surface constituants du sébum, par l'acide urocanique présent dans la sueur et par les acides aminés de la kératine.

III. LA DIFFRACTION DES RAYONS

La diffraction des rayons est due à une différence d'indice de réfraction. Comme nous l'avons vu plus haut, l'épiderme est avant tout une barrière assurée par une cohésion très forte entre ses cellules par les jonctions intercellulaires et le ciment intercellulaire. Donc la peau par sa structure et composition épidermique est une barrière efficace vis-à-vis des agents pathogènes extérieurs comme les bactéries ou vis-à-vis des allergènes. De plus, le film hydrolipidique par son acidité freine la prolifération microbienne à la surface de la peau. La flore saprophyte, quant à elle, l'empêche grâce à un mécanisme compétitif direct. Plus loin dans l'épiderme, les cellules de Langerhans sont mobilisables et jouent un rôle essentiel en interceptant les petites molécules néfastes qui pénètrent dans la peau. La peau est sans cesse soumise aux agressions mécaniques telles que les chocs, les coupures, les piqûres..., autant de microtraumatismes répétés tout au long de la vie et qui fragilise notre peau. Donc, les différents étages cutanés jouent un rôle dans la protection mécanique en amortissant et en absorbant les chocs.

LA PROTECTION ANTIRADICALAIRE

Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'espèces réactives de l'oxygène. Lorsque les systèmes de défense antioxydante endogènes s'avèrent insuffisants, il en résulte des lésions cellulaires impliquées dans le vieillissement mais également dans certains processus pathologiques.



Les radicaux libres sont à la fois bénéfiques et néfastes (17).

Il existe trois grandes classes de système de protection.

- Les systèmes enzymatiques.

- Les petites molécules, en particulier le glutathion : ces molécules agissent en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire, les transformant en molécules ou ions stables. Ces molécules piègeuses vont devenir un radical, puis seront soit détruites soit régénérées par un autre système ; ce type d'antioxydant est appelé piégeur ou *scavenger*.

- Et le piégeage des ions métalliques, c'est-à-dire la protection contre l'activation des peroxydes et de O₂^{•-}/H₂O₂.

Parallèlement, il existe des systèmes dits de réparation dont la fonction est d'éliminer les dommages que les systèmes de défense n'ont pas réussi à éviter. Il faut savoir que les différents systèmes mis à la disposition de la cellule sont synergiques et étroitement liés les uns aux autres, il existe une interdépendance réelle entre les antioxydants endogènes, la déficience de l'un provoquera une moindre efficacité de l'autre.

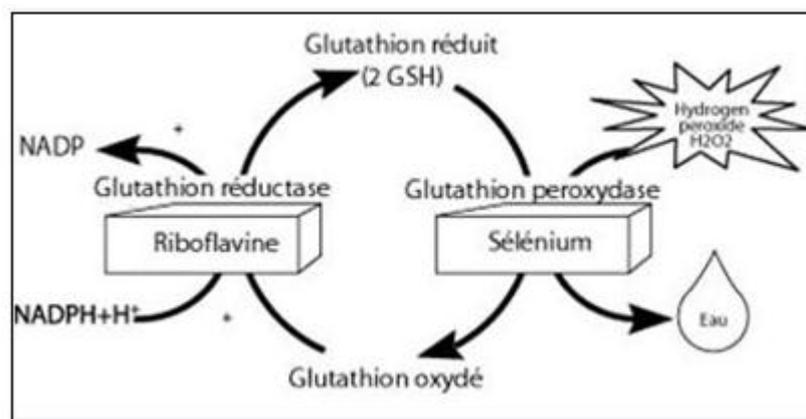
I. PROTECTION PAR LES ENZYMES

A. Les supersoxydes dismutases

Les supersoxydes dismutases (SOD) sont particulièrement exprimées au niveau de la peau ; ce sont des enzymes antioxydantes qui nous permettent de lutter contre les déchets toxiques de l'oxygène. Elles catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en liant deux de ces ions à deux protons pour produire de l'oxygène moléculaire et de l'eau oxygénée, neutres et moins toxiques : $2\text{O}_2^{\bullet-} + 2\text{H}^+ - \text{SOD} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$.

Les deux glutathions oxydés s'associent au niveau de leurs cystéines en formant un pont disulfure : $GS-SG + NADPH + H^+ - \text{glutathion réductase} \rightarrow 2 \text{ GSH} + NADP^+$. De même avec les peroxydes organiques : $2 \text{ GSH} + R-OOH - GSHPx \rightarrow GS-SG + ROH + H_2O$, ici il se forme un alcool. Ces peroxydes résultent de la réaction entre les dérivés actifs de l'oxygène et les acides gras insaturés de la membrane cytoplasmique.

Alors, le rôle principal de ces enzymes est d'éliminer les peroxydes lipidiques résultant de l'effet du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés et le peroxyde d'hydrogène en transformant ces molécules toxiques en molécules assimilables : eau ou un alcool. L'activité de ces enzymes est très dépendante de l'apport nutritionnel en sélénium ce qui explique l'importance du rôle antioxydant bien connu du sélénium à partir de 60 µg/litre. Les vertus protectrices de la glutathion peroxydase sont donc augmentées par l'apport de sélénium exogène (Na_2SeO_3). La cytotoxicité induite par les UVA est fortement réduite avec diminution de la peroxydation lipidique par cette enzyme.

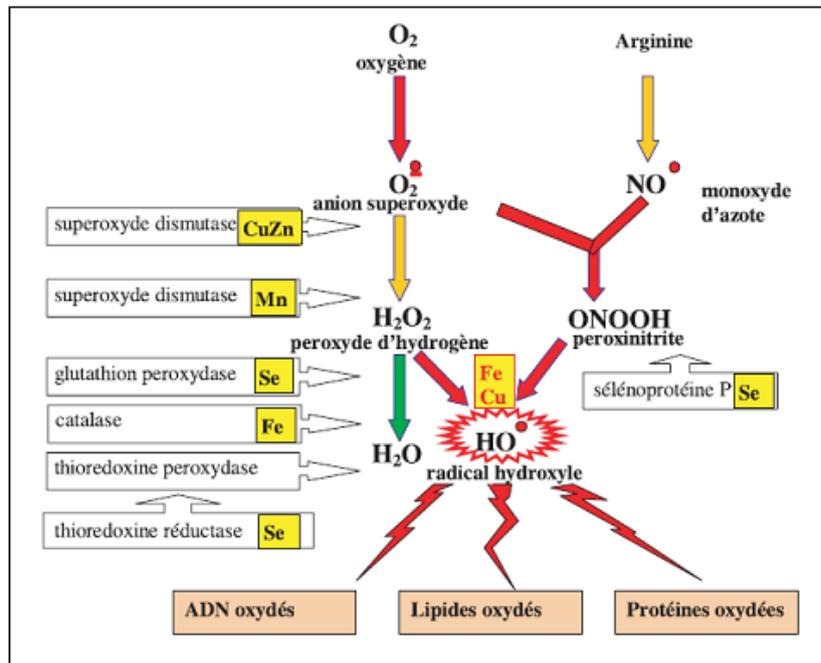


Cycle d'oxydoréduction du glutathion (17).

C. La catalase

La catalase est une protéine à structure hémique qui comporte quatre atomes de fer ; présente dans les hématies au niveau du peroxydosome, c'est une chromoprotéine fer dépendante. Elle est l'une des deux principales enzymes, avec la glutathion peroxydase, capables de détruire le peroxyde d'hydrogène. Elle catalyse donc la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène : $2 \text{ H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{ H}_2\text{O} + \text{O}_2$. Pour catalyser la réaction, l'atome de fer du groupement hème joue le rôle de cofacteur, il réalise une coupure hétérolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène, créant de ce fait une molécule d'eau et un groupement hautement oxydant ; ce dernier peut ensuite oxyder une autre molécule de peroxyde d'hydrogène pour donner du dioxygène. Elle assure donc l'élimination du peroxyde d'hydrogène empêchant ainsi la formation du radical hydroxyle en présence de Fe_2^+ (réaction de Fenton). La catalase est sensible à l'irradiation UV et inactivée par les UVA.

Ces enzymes sont complémentaires car une bonne protection ne peut être obtenue par une enzyme seule. Il existe de nombreuses autres enzymes antioxydantes comme les peroxy-redoxines, l'hème oxygénase, la glutathion transférase, les thioredoxines réductases ou les thioredoxines peroxydases... La plupart des enzymes vont utiliser un donneur de proton, le NADPH, qui constitue avec le glutathion les plaques tournantes de la défense antioxydante.



Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (16).

II. PROTECTION PAR LES PETITES MOLÉCULES

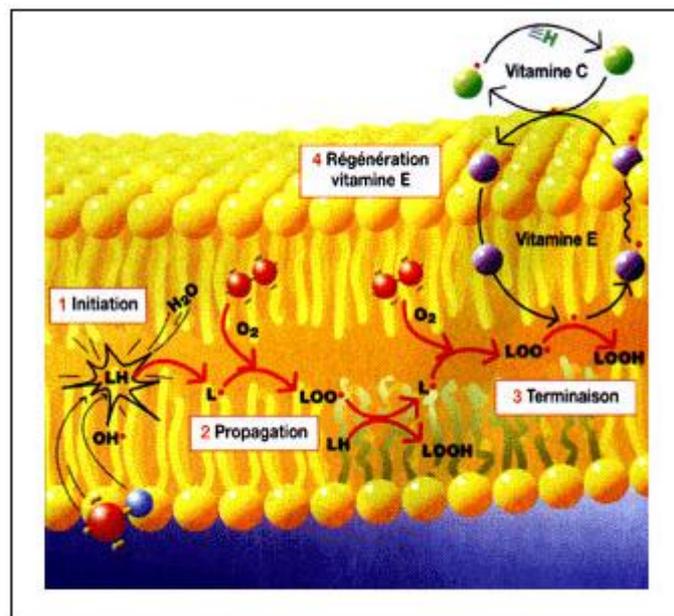
Un grand nombre de molécules antioxydantes sont apportées par notre alimentation. Ces antioxydants jouent un rôle important, leur mécanisme d'action varie d'un agent à l'autre, ils peuvent intervenir à plusieurs stades de la réaction radicalaire. La plupart sont des composés doués d'activité réductrice, mais un certain nombre sont des cofacteurs des enzymes produites par nos cellules. Les principaux sont la vitamine E, la vitamine C et les caroténoïdes. Ils peuvent intercepter ou désactiver les états excités ou radicalaires.

Les sels minéraux peuvent aussi être des molécules oxydantes puisque le zinc, le cuivre, le manganèse sont des constituants de la superoxyde dismutase (SOD), le fer de la catalase, le sélénium, lui, de la glutathion peroxydase.

A. La vitamine E

Sous le terme de vitamine E est regroupée la famille des tocophérols ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$). C'est une vitamine lipophile présente en grande quantité dans les huiles végétales et possédant une activité antioxydante en conjugaison avec la vitamine C et le glutathion. Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire où elle empêche la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. Elle protège également au sein des membranes les lipoprotéines, protéines membranaires indispensables à la communication intercellulaire et au transport de différentes molécules ou nutriments. Elle est par conséquent indispensable à une bonne stabilisation des membranes cellulaires et ralentit par la même le vieillissement cellulaire. Par ailleurs, la vitamine E apparaît comme un protecteur indispensable du système immunitaire, qui, nous l'avons vu, joue lui aussi un rôle non négligeable dans le vieillissement cutané. De tous les tocophérols, ce sont les α et γ qui possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes,

en effet la vitamine E est un puissant réducteur dans le sens où elle possède la faculté de donner un atome d'hydrogène dans le but de désactiver les radicaux libres. La vitamine E est un piègeur de radicaux libres. Elle agit en piégeant les radicaux et en captant l'électron célibataire grâce à son radical hydroxyl qui lui donne la fonction de donneuse d'hydrogène ; et transforme ainsi les radicaux en molécules ou ions stables, des hydroperoxydes. La vitamine piégeuse va devenir un radical, puis sera soit détruite soit régénérée par un autre système. La vitamine E est régénérée par la vitamine C qui est elle-même régénérée par des enzymes, les ascorbates réductases. Ce type d'antioxydant est appelé piègeur ou éboueur. Rappelons que les acides gras polyinsaturés des phospholipides constitutifs des membranes cellulaires sont des molécules très fragiles du fait de la présence de doubles liaisons. Suite à une attaque par des radicaux libres, les lipides sont peroxydés et cette peroxydation entraîne des phénomènes de polymérisation, altérant ainsi les propriétés biochimiques et mécaniques des cellules. La vitamine E, par ses propriétés antiradicalaires, va être capable d'interrompre les réactions en chaîne qui se déroulent au sein des membranes cellulaires, la peroxydation des lipides membranaires. Elle peut donc bloquer les phases d'initiation et de propagation de cette réaction en chaîne. La vitamine E est présente dans les huiles végétales, principalement dans les huiles de germe de blé, de tournesol, de soja, d'arachide et d'olive. On la trouve aussi en moindre quantité dans les céréales, les amandes, les légumes verts, le beurre, la margarine, les poissons gras, le jaune d'œuf, les foies d'animaux. Les apports conseillés pour une bonne activité sont de 3 à 10 mg par jour pour l'enfant et de 12 mg par jour pour l'adolescent et l'adulte. C'est une vitamine stable à la chaleur, à la lumière et en milieu acide. Sa fonction de puissant réducteur la rend très sensible à l'oxydation et au milieu basique.

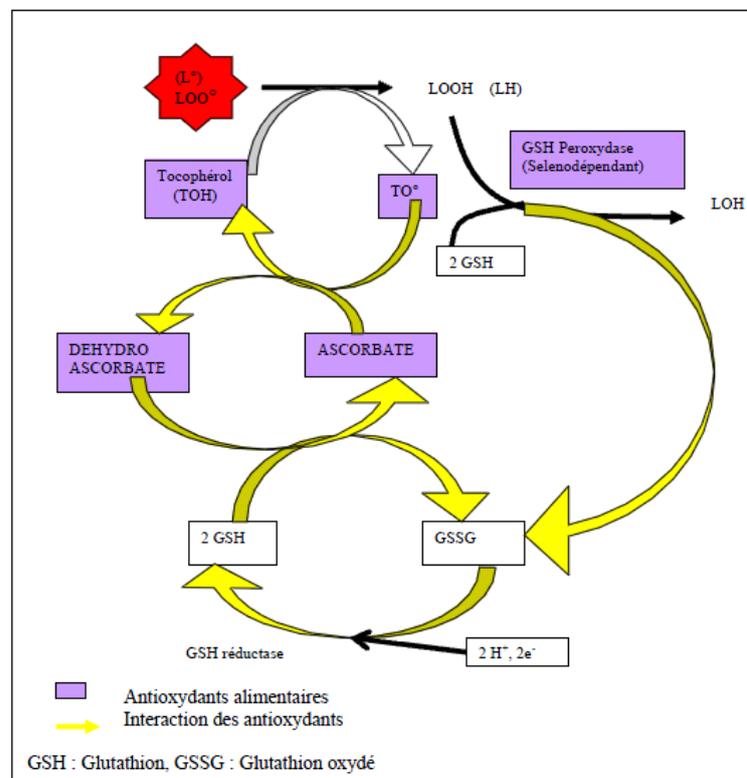


Action antioxydante de la vitamine E et de la vitamine C contre l'attaque radicalaire au niveau des lipides membranaires (17).

B. La vitamine C

C'est une vitamine hydrosoluble sensible à la chaleur et aux rayons UV. Elle est impliquée dans de nombreux métabolismes tels que la production de glucocorticostéroïdes ou de certains neurotransmetteurs. Elle intervient également dans la synthèse du collagène et dans la neutralisation des radicaux libres. Chimiquement parlant, il s'agit de l'acide L-ascorbique et de ses sels, les ascorbates – les plus courants étant les ascorbates de sodium et de calcium. Alors que la plupart des mammifères sont capables de la synthétiser dans leur foie ou dans leurs reins, la majorité des primates, dont l'être humain, en sont incapables. Cela est le résultat d'une mutation génétique, survenue il y a 40 millions d'années, bloquant la transformation du glucose en acide ascorbique. Les animaux dépourvus de cette capacité de synthèse de la vitamine C doivent donc la puiser dans leur alimentation. Sa concentration plasmatique dépend fortement de l'alimentation et des modifications de flux hépatique.

La vitamine C est très facilement oxydable, c'est une vitamine réductrice. Elle réagit avec l'anion radical superoxyde et le radical hydroxyle mais son rôle majeur réside dans la réduction du radical issu de la vitamine E assurant ainsi une régénération de celle-ci. Lors de l'interaction des radicaux avec la vitamine E, celle-ci est transformée en radical tocophéryl (vitamine E oxydée). La vitamine C permet la formation en vitamine E active. Ainsi, la vitamine E est régénérée par la vitamine C qui est elle-même régénérée par des enzymes, les ascorbates réductases. Du fait de cette action conjuguée, la vitamine C apporterait un meilleur rendement à la vitamine E dans la lutte antiradicalaire.



Action synergique des principaux antioxydants (17).

Le rôle de la vitamine C est néanmoins complexe dans la mesure où elle peut présenter des propriétés pro-oxydantes en réduisant les ions ferriques Fe^{3+} en ions ferreux Fe^{2+} et contribue donc à la production de radicaux libres par la réaction de Fenton. Les apports conseillés sont de 35 à 60 mg par jour pour l'enfant, et de 60 à 100 mg par jour pour l'adolescent et l'adulte. Les fumeurs ont besoin de doses quotidiennes plus élevées (environ 120 mg par jour), car la fumée de cigarette génère un grand nombre de radicaux libres. Les principales sources alimentaires sont les fruits et les légumes crus.

C. La vitamine A

Elle s'appelle également rétinol parce qu'elle a été trouvée dans la rétine. Dans l'organisme, elle existe sous forme de rétinol, de rétinal, d'acide rétinoïque et de rétinyl phosphate. La vitamine A est apportée à l'organisme sous forme de provitamine A, le bêta-carotène, qui est transformé au niveau de l'intestin en vitamine A. Ces molécules sont altérées par l'oxygène de l'air, altérations accélérées par la lumière et la chaleur. Avec la vitamine A acide, le turnover épidermique s'accroît et permet le retour à une structure épidermique nouvelle c'est-à-dire une couche cornée peu importante, un épiderme épaissi et une répartition normale du pigment. L'acide rétinoïque accroît le nombre et l'activité des fibroblastes. Ces fibroblastes hyperactifs ont un cytoplasme riche en réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et mitochondries, donc sont signes d'une synthèse de collagène intense. La vitamine A prouve ainsi son action bénéfique dans l'atténuation des manifestations du vieillissement. Les aliments d'origine animale, viandes, notamment le foie, contiennent du rétinol et des esters de rétinol alors que les végétaux contiennent essentiellement des carotènes qui sont des précurseurs du rétinol. Les apports conseillés sont de 800 µg par jour de vitamine A pour les enfants et les personnes âgées, de 1000 µg pour les adolescents et les adultes. La vitamine A s'oxyde facilement à l'air et à la lumière, elle craint la cuisson. On la retrouve dans le lait, le beurre, les fruits et de nombreux légumes.

D. Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Leur fonction principale semble être la coloration des plantes (au-delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaïnes). Présents dans le lait, le beurre, les fruits et de nombreux légumes, les caroténoïdes sont des précurseurs de la vitamine A. Ils sont connus principalement pour leur activité antioxydante : ce sont des réducteurs. En effet, outre ses propriétés vitaminiques A, le bêta-carotène possède une activité antioxydante propre, au niveau plasmatique, mais aussi, par sa nature lipophile, au niveau membranaire. Sa configuration spatiale lui permet également de se refermer sur lui-même, piégeant et inactivant ainsi les radicaux libres.

E. Le glutathion

Le glutathion est un tripeptide composé de trois acides aminés, la cystéine, l'acide glutamique et la glycine. Il existe dans une forme réduite (GSH) et dans une forme oxydée (GSSG), les deux étant en équilibre l'une avec l'autre. Le glutathion est le principal antioxydant hydrosoluble du cytosol et participe directement à la destruction des composés oxygénés réactifs. L'essentiel de son activité antioxydante provient du fait qu'il est un excellent réducteur et donc donneur d'hydrogène à partir de son groupement -SH. Le glutathion peut ainsi participer à la régénération des vitamines C et E. Il joue donc un rôle clé dans le réseau antioxydant en recyclant les formes oxydées, restaurant ainsi leur pouvoir

antioxydant. Il peut également agir comme cofacteur dans des réactions enzymatiques de défense antiradicalaire.

F. Les protéines thiols

La plupart de ces protéines possèdent un groupement -SH qui réagit facilement avec les espèces oxygénées activées. Étant donné sa concentration, l'albumine peut être considérée comme un antioxydant majeur du plasma car elle est riche en groupements -SH.

G. Les minéraux sélénium, zinc et silicium

Un apport suffisant d'oligoéléments est indispensable à l'homéostasie de la peau et à la prévention de son vieillissement. Ils sont contenus dans le corps humain en faible quantité, seulement 0,1 % du poids total.

1. L'activité antioxydante du sélénium

Elle s'exprime par le biais de la glutathion peroxydase dont il est le site actif. Cette enzyme est sélénodépendante, composée de quatre sous-unités, chacune contenant un atome de sélénium. Le sélénium joue le rôle de coenzyme. S'il est déficient, l'activité de la glutathion peroxydase est abaissée et les radicaux libres s'accumulent. Le sélénium a également la propriété de s'incorporer dans les ponts disulfures de la kératine et participe ainsi à la stabilité de sa structure.

2. Le zinc

Le zinc joue un rôle important dans l'activité et le maintien de la structure de la superoxyde dismutase, qui est un piègeur capital. Il permet également de stabiliser les membranes. Le zinc est indispensable dans la protection et la réparation de la cellule vis-à-vis des radicaux libres ; intervenant dans la croissance et la multiplication cellulaires, il favorise la prolifération et la différenciation kératinocytaires ; une carence en zinc a pour résultat une atrophie cutanée. Ainsi il permet le maintien de la bonne trophicité du derme car il participe à l'élaboration du collagène et de l'élastine en stimulant la prolifération fibroblastique.

Une diminution du silicium entraîne une déstructuration des tissus conjonctifs. Par contre, un apport de cet élément permet de régénérer ces tissus perturbés. Il contribue à la prolifération et à la différenciation kératinocytaires, stimule la synthèse fibroblastique, en découle une production d'élastine, de collagène, de protéoglycanes et de glycoprotéines de structure ; c'est un élément constitutif de la peau contribuant à son architecture et à son élasticité. Le silicium est lié à la kératine avec le soufre. C'est également un élément constitutif des complexes protéines-glycosaminoglycanes. Il aide la peau à mieux se défendre contre les agressions extérieures et contre le vieillissement. Il n'a pas de rôle antiradicalaire propre.

3. Le manganèse

Il est indispensable au fonctionnement des enzymes participant à la synthèse du collagène. Il augmente la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes et joue de ce fait un rôle dans la cicatrisation. Il joue également un rôle antiradicalaire en activant la superoxyde dismutase manganèse dépendante.

4. Le cuivre

Le cuivre est le cofacteur essentiel d'un grand nombre d'enzymes comme la superoxyde dismutase cuivre/zinc dépendante, d'où son action antioxydante. Il augmente également la synthèse de collagène dermique. D'autre part, il intervient dans la synthèse de la kératine par oxydation des groupements sulfhydriles.

Ici encore, il s'agit d'éléments indispensables qui ne peuvent être amenés, tout comme les vitamines et oligoéléments, que par l'apport alimentaire, d'où l'importance d'une alimentation équilibrée.

III. LE PIÉGEAGE DES IONS MÉTALLIQUES

Les ions métalliques jouent un rôle dans le développement du stress oxydatif s'ils sont seuls dans la cellule. Il convient donc de les piéger et de les stocker pour diminuer leur toxicité cellulaire. De ce fait, toutes les molécules capables de piéger les ions métalliques conduisent à une protection. La séquestration des ions métalliques est assurée par des protéines spécifiques de transport telles que la céruléoplasmine pour le cuivre et la transferrine pour le fer. Dans les cellules, la ferritine assure le stockage du fer. Pour le stockage du cuivre ou d'autres métaux lourds, c'est la métallothionine qui assure le stockage. L'hème oxygénase peut être, elle aussi, considérée comme protectrice. De plus, c'est elle qui permet le catabolisme de l'hème en monoxyde de carbone, biliverdine et fer. Une fois formée, la biliverdine se transforme en bilirubine qui possède de puissantes activités antioxydantes. Par ailleurs, le fer produit lors de la dégradation provoque l'augmentation de synthèse de la ferritine qui est également impliquée dans la lutte contre les radicaux libres en assurant le piégeage du fer.

LA PROTECTION CONTRE LE SOLEIL

I. LA PROTECTION MÉLANIQUE

La barrière de mélanocytes est le dispositif le plus important et le plus efficace dans la photoprotection naturelle. La mélanine est un pigment naturel brun foncé qui, suite à une irradiation par les rayons solaires, colore la peau, c'est le phénomène du bronzage. Après expositions répétées aux UVB, on observe une augmentation des mélanocytes, une augmentation de leur dendricité et une augmentation de la mélanine produite par les mélanocytes. Le bronzage correspond à une propagation de la mélanine au niveau épidermique. Ce filtre naturel a pour but de protéger l'information génétique des cellules cutanées en empêchant la dégradation de l'ADN par les rayons UV. La mélanine ainsi synthétisée joue un rôle de filtre chimique des rayonnements ultraviolets nocifs, absorbant et réfléchissant plus de 70 % des rayons ayant franchi la barrière cornée. La couleur de la peau ne dépend pas du nombre de mélanocytes mais de la qualité de ceux-ci. La mélanine a un rôle direct de filtre solaire inerte : au contact des radiations solaires, les mélanosomes supranucléaires protègent l'ADN et absorbent les rayonnements de 200 à 2000 nm, cela se traduit par un dégagement de chaleur.

Deux mécanismes expliquent cette augmentation de mélanine :

- Suite à un rayonnement UV, on a une augmentation de l'expression des récepteur MSH. La MSH étant une hormone stimulant la pigmentation, elle oriente la production de mélanine dans un sens eumélanique.

- Une augmentation de l'expression de la tyrosinase : par action directe des photons UV sur les membranes plasmiques, on observe une activation de la phospholipase A2 avec relargage d'acide arachidonique et clivage du diacylglycérol. Ce clivage entraîne l'activation de la protéine kinase C qui active à son tour la tyrosinase par phosphorylation. La tyrosinase polymérise la tyrosine pour former les mélanines qui sont des polymères de tyrosine. De plus, après une irradiation UV, les dimères de thymine, qui sont des photoproduits de l'ADN, sont responsables de la production d'ARNm tyrosinase. À cet événement s'ajoute l'augmentation de fixation de MSH à la surface de mélanocytes.

Rappelons-le, il existe deux pigments :

- Les phéomélanines, qui absorbent les rayons UV et le rayonnement visible dans le domaine du bleu vert, ce qui leur confère une couleur rouge.

- Les eumélanines qui absorbent quasi complètement la lumière visible et les rayons UV. Elles sont responsables de l'aspect plus ou moins sombre de l'épiderme.

La couleur de la peau est due au mélange de phaeomélanine et d'eumélanine dont les rapports quantitatifs respectifs sont déterminés génétiquement ; mais la couleur de la peau dépend également du type de rayonnement reçu et de la quantité d'énergie, des hormones sexuelles (ex. du masque de grossesse) et de l'âge (diminution de 10 % des mélanocytes tous les 10 ans). De ce fait, le bronzage est photoprotecteur (par un facteur 2 à 5 selon le déterminisme génétique individuel). En effet, il faut préciser que l'eumélanine, mélanine des sujets plutôt bruns, est beaucoup plus efficace que la phaeomélanine (rencontrée essentiellement chez les sujets blond ou roux). C'est pourquoi les individus à peau noire ne présentent qu'exceptionnellement des cancers cutanés. Mais il faut rester prudent : cette protection est loin d'être complète et diffère d'une personne à l'autre. Le bronzage offre aussi une meilleure protection si les expositions ont été progressives. On a pu établir cependant que les mélanines, par réaction de photosensibilisation, génèrent des radicaux libres. Les photoproduits induisant les cassures de brin d'ADN sont plus nombreux avec les phéomélanines qu'avec les eumélanines et cela à mesure que la longueur d'onde évolue vers le domaine des UVA. En effet, les phéomélanines produisent des métabolites cystéinyl DOPA chimiquement instables après irradiation aux UV de longueur d'onde supérieure à 300 nm. Les radicaux cystéinyl, en présence d'ADN, forment alors des complexes. Des ruptures simples brins de l'ADN sont induites avec toutes les conséquences prévisibles telles que cancers cutanés ou mélanomes malins.

II. LA PROTECTION PAR LA COUCHE CORNÉE

Cette protection mélanique est majorée par le doublement de l'épaisseur de l'épiderme, conséquence de la vague mitotique des kératinocytes à l'agression par les UVB. La multiplication kératinocytaire aboutit à une hyperplasie épidermique et donc contribue à la diffusion et l'absorption des UVB avant qu'ils n'atteignent la couche basale de l'épiderme.

Plus l'hyperkératose est importante, meilleure est la protection. Malheureusement, avec le temps, et au fur et à mesure des expositions, cet épaissement est de plus en plus limité et l'exposition solaire chronique finit par provoquer une atrophie cutanée.

III. LA PROTECTION PAR LE FILM HYDROLIPIDIQUE DE SURFACE

Le film hydrolipidique de surface renferme de l'acide urocanique, molécule entrant dans la composition de la sueur. Cet acide a un effet de filtre vis-à-vis des rayons UVB. Plus la sudation est importante, plus cette molécule est concentrée dans la sueur et donc dans le film hydrolipidique, et meilleure est la protection.

Bronzage, hyperplasie épidermique et film hydrolipidique sont donc des réponses de défense de la peau à l'agression des UV. L'aptitude au bronzage et l'inégalité des individus face aux agressions du soleil dépendent entre autres, comme nous l'avons déjà vu, du type et de la qualité de la mélanine naturellement produite par les mélanocytes, de la production de sueur et de la capacité mitotique de la peau. Il ne faut bien sûr pas oublier le rôle de la pilosité qui protège particulièrement le crâne contre les rayonnements intenses. Il faut bien entendu rester très vigilant puisque cette faculté qu'a la peau est très limitée, efficace pour de faibles expositions, mais certainement pas pour des expositions prolongées ni pour les personnes qui travaillent à l'extérieur. C'est pourquoi il est indispensable d'apporter une photoprotection artificielle.

Il est important de rappeler que pour retarder au maximum l'apparition des rides, la prévention est indispensable. À notre époque, les produits cosmétiques occupent une place très importante dans la vie quotidienne. Pour répondre aux exigences croissantes des consommateurs, les marques proposent des produits toujours plus performants basés sur des concepts innovants. Il existe tellement de produits différents anti-âge sur le marché aujourd'hui qu'il est parfois difficile de déterminer le produit idéal pour notre peau. Une bonne façon de reconnaître les meilleurs produits anti-âge est de se familiariser avec les ingrédients liés à la lutte contre le vieillissement. Nous allons donc vous éclairer sur les principes actifs utilisés dans ces produits. Pour cela, nous aborderons tout d'abord les produits qui agissent sur la relance de synthèse au niveau cellulaire, puis ceux qui agissent sur le vieillissement extrinsèque.

PRÉVENTION DU VIEILLISSEMENT

LUTTE CONTRE LE VIEILLISSEMENT PAR RELANCE DE SYNTHÈSE

Le vieillissement chronologique correspond à un vieillissement contre lequel il est difficile de lutter dans le sens où il est inscrit dans nos gènes ou tout au moins dû à l'épuisement progressif du capital cellulaire, ainsi que du métabolisme et des contrôles dans les cellules cutanées.

I. LES PRODUITS À ACTION CYTOSTIMULANTE

A. La vitamine A, ses précurseurs et dérivés

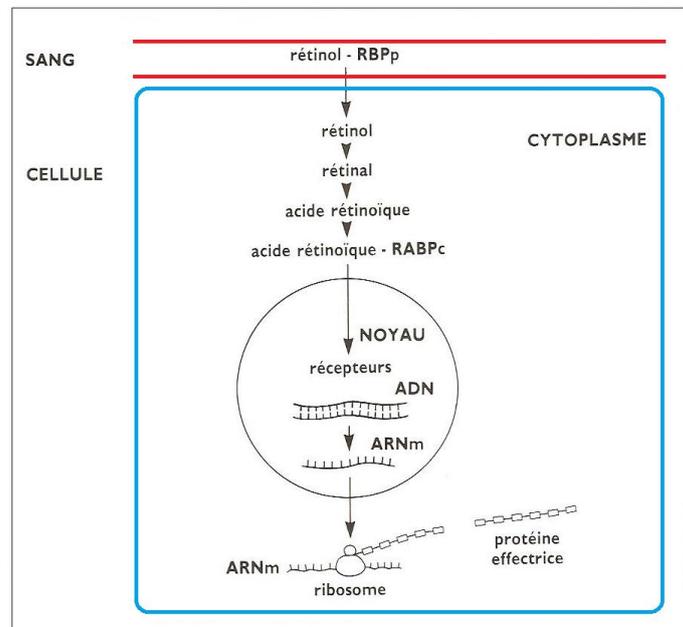
La vitamine A ou rétinol est rarement utilisée telle quelle parce que le rétinol est un actif difficile à stabiliser car sensible à la lumière, à l'oxygène ou encore à la chaleur. Il nécessite donc un processus de fabrication et un conditionnement tout particuliers. Esters, (rétinyl palmitate), précurseurs et métabolites seront donc utilisés dans la composition des produits cosmétiques, avec une stabilité bien meilleure que la vitamine A pure et moins d'effets secondaires. Son précurseur le β -carotène ou provitamine A est une source abondante de vitamine A, mais une étape d'activation est alors nécessaire pour obtenir la vitamine. Le rétinaldéhyde est le métabolite de la vitamine A : au niveau intracellulaire, le rétinol est transformé en rétinaldéhyde par une alcool-déshydrogénase puis en acide rétinoïque ou vitamine A acide par la rétinaldéhyde déshydrogénase de type 1. L'acide rétinoïque topique est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de l'acné. L'observation par Kligman, au début des années 1980, d'une amélioration des signes d'héliodermie chez des patients adultes acnéiques traités par acide rétinoïque topique a ouvert des perspectives tout à fait intéressantes qui ont depuis été largement confirmées par de nombreux travaux. L'acide rétinoïque topique est à l'heure actuelle la molécule de référence dans le traitement médical de l'héliodermie. La mise en évidence d'une réversibilité du processus d'héliodermie sous rétinoïdes topiques a constitué une avancée importante dans la prise en charge médicale du vieillissement cutané. Les rétinoïdes topiques présentent également une action bénéfique dans la sénescence intrinsèque mais à un degré moindre.

1. L'héliodermie

Rappelons que lors du vieillissement photo-induit l'expression de gènes impliqués dans la différenciation des kératinocytes est diminuée. Les fibroblastes expriment de grandes quantités d'acide ribonucléique messager (ARNm) d'élastine. Les UV et les radicaux oxygénés stimulent l'expression du gène codant pour l'élastine. Les UV stimulent également

les gènes codants pour la synthèse des métalloprotéinases, dont la collagénase, responsable de la dégradation du collagène dermique. De ce fait, au niveau du derme, l'élément prédominant est la présence de masses élastiques amorphes parfois très abondantes, occupant le derme réticulaire et parfois s'étendant en profondeur. Ces masses sont constituées de fibres élastiques dystrophiques et d'un matériel amorphe. Le collagène perd ses propriétés avec diminution de sa production. Les capillaires dermiques sont raréfiés. L'élastine, la fibrilline et les glycosaminoglycanes sont abondants. Le *stratum corneum* apparaît hétérogène. L'épiderme est épaissi dans son ensemble. Un certain degré de dyskératose est couramment observé avec atypies nucléaires. La densité mélanocytaire est accrue et la pigmentation irrégulière. La peau héliodermique est dans l'ensemble épaissie, terne, rugueuse, jaunâtre (peau citréine). L'élastose se manifeste par l'apparition de ridules et de rides plus profondes. Divers troubles pigmentaires caractérisent la peau héliodermique, principalement des macules hyperpigmentées de couleur variable (lentigos séniles).

2. Mécanismes d'action



Mécanisme d'action de l'acide rétinoïque (65).

La vitamine A est indispensable au bon fonctionnement des cellules. L'acide rétinoïque tout-trans (trétinoïne) est le métabolite actif du rétinol (vitamine A naturelle). Le rétinaldéhyde est le métabolite intermédiaire. Le kératinocyte est capable de transformer le rétinol en rétinaldéhyde de manière réversible, puis le rétinaldéhyde en acide rétinoïque grâce à une déshydrogénase. L'acide rétinoïque est dégradé par une mono-oxygénase dépendant du cytochrome P450 (CYP26) en métabolites moins actifs. Deux protéines cytosoliques lient l'acide rétinoïque intracellulaire, les CRABP (Cellular Retinoic Acid Binding Protein : CRABP I et CRABP II) qui ont un rôle de transport vers le noyau cellulaire.

Une fois dans le noyau cellulaire, l'acide rétinoïque exerce son action pharmacologique par l'intermédiaire d'une liaison sélective à des récepteurs nucléaires, les RAR (récepteurs de l'acide rétinoïque). Ce sont des récepteurs aux stéroïdes, il en existe trois isoformes alpha, bêta, gamma. Le RAR gamma apparaît comme le principal récepteur au sein de l'épiderme. Le complexe trétinoïne-RAR s'associe avec un autre récepteur, le RXR (Retinoïd X Receptor). Puis la liaison acide rétinoïque-récepteurs entraîne une modulation transcriptionnelle de gènes cibles, influant ainsi sur la synthèse protéique, cette modulation pouvant se faire dans le sens d'une activation ou d'une inhibition du gène cible. Il s'agit en particulier des gènes de protéines jouant un rôle fondamental dans la croissance et la différenciation cellulaire.

Le vieillissement photo-induit cutané s'accompagne d'une modification de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire (sous-expression des gènes impliqués dans la différenciation, surexpression du gène codant pour l'élastine). Le mécanisme d'action de l'acide rétinoïque dans le traitement du vieillissement cutané passe par la modulation de l'expression de ces gènes, de plus le rayonnement solaire peut provoquer une hypovitaminose A locale avec toutes les conséquences que cela entraîne. De ce fait, la vitamine A et ses précurseurs ou dérivés sont en réalité essentiellement utilisés pour leurs qualités curatives et cela avant tout dans le traitement de l'héliodermie.

La vitamine A multiplie également les vaisseaux du derme, permettant ainsi une meilleure oxygénation, nutrition et élimination des déchets au niveau de la peau.

L'acide rétinoïque est également actif sur l'hyperpigmentation et est donc inclus dans le panel des traitements antipigmentants.

L'acide rétinoïque aide à la bonne régulation de la flore cutanée, diminue les réactions du stress oxydant et a un rôle de mini-filtre anti-UV.

3. Études chez l'animal et essais chez l'Homme

- Etudes chez l'animal (65):

L'équipe d'Albert Montgomery Kligman a développé un modèle murin reproductible d'héliodermie. L'irradiation par des UVB (trois fois par semaines) de souris sans poils (hairless) entraîne après 30 semaines des modifications dermo-épidermiques en tout point comparables à celles caractérisant, chez l'homme, l'héliodermie, notamment l'élastose dermique. L'application d'acide rétinoïque topique (0,05%) entraîne une réparation de ces modifications UV induites. On observe donc chez les souris traitées :

- un épaissement épidermique significatif ;
- la restauration de signes de différenciation épidermique (la couche granuleuse est bien structurée, le stratum corneum est bien compacté) ;
- l'apparition au sein de l'épiderme d'une substance amorphe d'allure mucineuse ;
- une nette réduction des nappes d'élastose dermique ;
- une normalisation de la microvascularisation du derme superficiel ;
- une accumulation de collagène III et de collagène VII.

- Essais chez l'Homme (65) :

Là encore c'est l'épique de Kligman qui mène l'étude. Des hommes présentant une héliodermie ont été traités par l'acide rétinoïque topique (0,05%, une fois par jour pendant 3 mois). À l'issue des trois mois, on observe chez tous les patients :

- Un épaissement épidermique significatif avec restauration d'un stratum granulosum et d'un stratum corneum compact et homogène ;
- Une réversibilité des atypies kératinocytaires et des troubles de l'architecture épidermique ;
- Une diminution de l'importance des masses élastosiques dermiques ;
- Une augmentation du taux de collagène dermique superficiel.

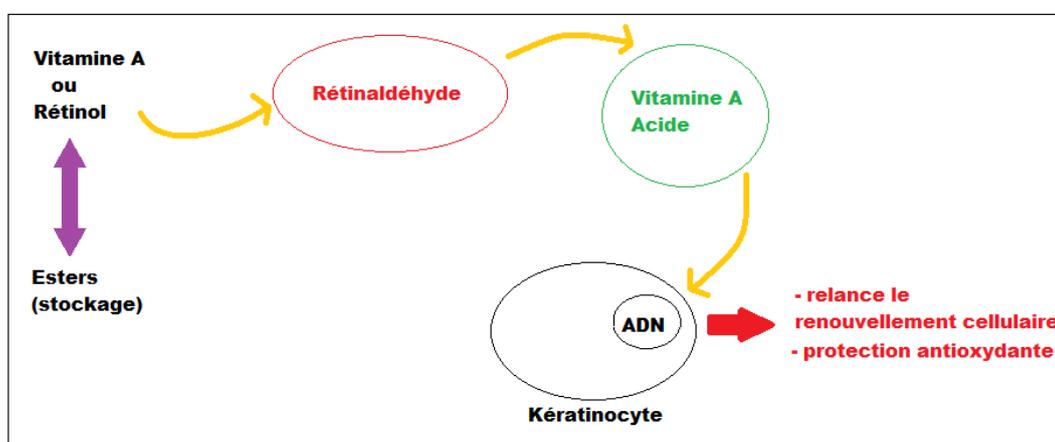
Plusieurs études randomisées, conduites en double insu ont par la suite confirmé les résultats de cette étude princeps et précisé les modalités d'action de l'acide rétinoïque topique dans l'héliodermie.

4. Effets pharmacologiques épidermiques

L'application d'acide rétinoïque entraîne :

- Un épaissement épidermique, l'index mitotique des kératinocytes apparaît plus élevé ;
- La stimulation de la synthèse de transforming growth factor (TGF) : le TGF- β stimule la synthèse de collagène et de fibronectine par le fibroblaste ;
- L'inhibition de la synthèse de collagénase par les kératinocytes ;
- L'inhibition de la mobilité ainsi que des propriétés d'adhésion et de croissance du mélanocyte, d'où son action dépigmentante et une moindre apparition des taches pigmentaires ;
- Une protection antioxydante des cellules épidermiques de l'agression UV.

Au total, les rétinoïdes topiques semblent donc à la fois induire la prolifération et la différenciation d'un épiderme héliodermique, de même que la synthèse par celui-ci de cytokines stimulant l'activité fibroblastique.

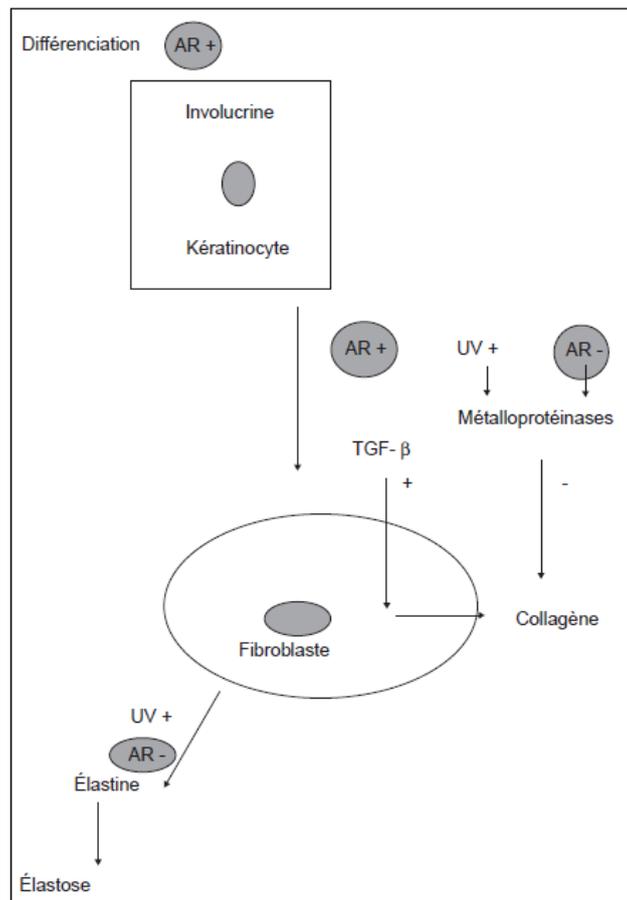


Action de la vitamine A sur les kératinocytes (67).

5. Effets pharmacologiques dermiques

L'acide rétinoïque stimule la synthèse de collagène. L'arrêt des applications s'accompagne d'une diminution progressive de la néosynthèse de collagène par les fibroblastes dermiques. L'action stimulante de l'acide rétinoïque repose sur un mécanisme indirect, la stimulation de la synthèse de TGF- β par le kératinocyte, amplifiant elle-même la synthèse de collagène par les fibroblastes dermiques.

L'acide rétinoïque inhibe la dégradation du collagène. Les UV et les radicaux libres oxygénés stimulent l'expression des gènes codant pour la synthèse des métalloprotéinases dermo-épidermiques (collagénase, gélatinase, stromélysine I). Ces enzymes sont fortement impliquées dans la dégradation du collagène dermique caractérisant l'héliodermie. Par ailleurs, l'âge diminue l'activité des inhibiteurs naturels des métalloprotéinases. L'acide rétinoïque inhibe cette stimulation UV induite des métalloprotéinases (70 à 80 %), tant au niveau du derme que de l'épiderme, mais semble sans effet sur les taux d'inhibiteurs. Le mécanisme de cette action inhibitrice a été identifié, il s'agit de l'inhibition du facteur activating protein 1 (AP1) impliqué dans la transcription des gènes de la gélatinase, de la collagénase et de la stromélysine.



Mécanisme d'action pharmacologique de l'acide rétinoïque topique dans le traitement de l'héliodermie (65).

AR : Acide Rétinoïque ; UV : Ultraviolets ; TGF : « Transforming Growth Factor ».

6. Vieillessement cutané intrinsèque

Au niveau de l'élastine, l'accumulation d'un matériel élastosique dermique est l'élément pathologique qui caractérise l'héliodermie. L'acide rétinolique inhibe cette surexpression par les fibroblastes de fibres élastiques de mauvaise qualité induite par les UVB par un mécanisme transcriptionnel.

Au plan microscopique, après un traitement par vitamine A, on observe un épaissement épidermique, une augmentation de la densité et de l'homogénéité kératinocytaire, une diminution de la vacuolisation mélanocytaire, une amélioration du réseau vasculaire dermique superficiel, une augmentation du nombre des fibroblastes et de leur activité et une augmentation de la teneur en collagène, en élastine, en fibrilles d'ancrage.

7. Chronologie de l'amélioration

Les premières modifications objectives apparaissent dès la fin de la première semaine de traitement avec un aspect plus rosé, plus lisse, plus brillant de la peau (« coup d'éclat »). Cet aspect est la traduction des modifications épidermiques ; grâce à un épaissement épidermique, un affinage et une homogénéisation du *stratum corneum* et la sécrétion d'un matériel mucineux par l'épiderme.

À 6 mois, l'amélioration porte principalement sur les ridules qui sont moins profondes ; la surface cutanée est moins terne, moins rugueuse. L'amélioration est beaucoup plus faible concernant les rides profondes et la perte d'élasticité, même si les fibroblastes apparaissent augmentés en nombre et présentent des signes d'activité métabolique et que les fibres collagènes sont mieux structurées et plus denses. La jonction dermo-épidermique apparaît épaissie, plus uniforme, moins affaissée ; on a noté un doublement du nombre des fibrilles d'ancrage (collagène VII) à la jonction dermo-épidermique.

8. Effets secondaires et conseils d'utilisation

L'acide rétinolique topique entraîne des effets secondaires de type érythème, desquamation, sensation de brûlures superficielles, parfois prurit. Le traitement provoque également une sécheresse intense de la peau du visage et des lèvres. Par le phénomène de néo-angiogénèse, il y a également risque de couperose. Ces manifestations, dose dépendantes, surviennent principalement aux phases initiales du traitement et s'améliorent avec le temps. L'intensité est en règle modérée, conduisant à l'arrêt du traitement dans 5 % des cas environ. Ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement. On note une susceptibilité individuelle en fonction du phototype avec une intensité plus grande des réactions d'irritation chez les phototypes clairs. La survenue d'une irritation doit entraîner un espacement du rythme des applications ou le passage à une concentration plus faible d'acide rétinolique topique. L'utilisation de crèmes émoullientes atténue les symptômes. On évite enfin l'application à proximité des zones orificielles.

Des études pharmacocinétiques ont montré que le passage transcutané d'acide rétinolique topique était très faible, ce qui limite les effets indésirables aux zones externes traitées ; cependant, compte tenu du caractère tératogène des rétinoïdes, l'acide rétinolique topique est formellement contre-indiqué au cours de la grossesse.

L'acide rétinolique diminue la couche cornée qui absorbe 40 % des UV. De ce fait, on évitera d'appliquer l'acide rétinolique topique en période ensoleillée car il existe un risque de

photosensibilisation. On recommande même de stopper tout traitement par acide rétinoïque 3 semaines avant une exposition. La peau étant déjà fragilisée et irritée, une protection contre d'éventuelles agressions extérieures supplémentaires est la bienvenue.

Il est important d'expliquer le caractère progressif de l'amélioration et donc la nécessité d'un traitement long (minimum 12 mois de traitement pour voir les premiers résultats apparaître), régulier, et le rôle impératif d'une photoprotection parallèle au traitement.

Enfin, la conduite à tenir en cas d'effets secondaires doit être clairement expliquée sous peine d'arrêts intempestifs.

À titre indicatif, on peut proposer :

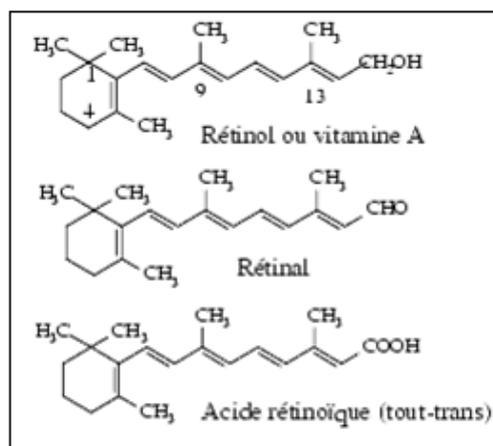
- Un début de traitement à des concentrations faibles tous les soirs pendant 1 mois ;
- En l'absence d'intolérance, le passage à la concentration supérieure (0,05 %) un soir sur deux pendant 1 mois, puis tous les soirs jusqu'à 1 an de traitement ;
- À l'issue de la première année, un espacement progressif avec maintien d'un traitement d'entretien à raison d'une à trois applications par semaine de la concentration à 0,05 % ;
- L'application se fait de préférence le soir, en débutant idéalement au niveau du front avec extension progressive à l'ensemble des zones à traiter ;
- On évite les applications au niveau des lèvres, des commissures, des paupières (risque d'irritation majeure).

Les traitements associés ne doivent pas être négligés :

- Écran solaire le matin, renouvelé dans la journée en période ensoleillée ;
- Crèmes hydratantes, émollientes, pour lutter contre l'irritation et la sécheresse observées au cours des premières phases de traitement.

Les topiques irritants ou potentiellement photosensibilisants sont à éviter, de même que les traitements généraux photosensibilisants.

9. Les dérivés de la vitamine A



Formules chimiques du rétinol, du rétinal et de l'acide rétinoïque (39).

Comme la vitamine A acide est efficace mais que sa tolérance n'est pas très bonne, les laboratoires utilisent des métabolites intermédiaires de la vitamine A. On peut citer :

- Le rétinaldéhyde

Le rétinaldéhyde est un aldéhyde qui dérive du rétinol et qui est considéré comme un stade intermédiaire dans le métabolisme de la vitamine A par les kératinocytes. Il présente donc une activité vitaminique A tout en étant très bien toléré. Il faut savoir que dans une peau jeune, les transformations du rétinol s'effectuent sans problèmes ; par contre, dans une peau vieillie, les kératinocytes vont être confrontés à une étape limitante, la transformation du rétinol en rétinaldéhyde. C'est pourquoi il est intéressant d'apporter directement le rétinaldéhyde par voie topique, car la peau, même vieillie, pourra disposer de la quantité de vitamine A acide dont elle a besoin, sachant que le surplus sera stocké ou éliminé. L'amélioration porte sur les paramètres suivants : profondeur des ridules, des rides, rougeurs et télangiectasies, éclat cutané, uniformité du relief cutané, souplesse ; on constate une amélioration significative des paramètres profilométriques. La tolérance est bonne. Le rétinaldéhyde est dans l'ensemble mieux toléré que l'acide rétinoïque.

- Le rétinol

Le rétinol est capable de se transformer en acide rétinoïque. Il faut cependant considérer l'étape limitante du passage par la forme rétinaldéhyde et le fait qu'il ne soit que moyennement toléré sur le plan cutané : picotements, rougeurs... Cependant, les formulations actuelles utilisent une concentration optimale de manière à minimiser ces effets néfastes. Il est par ailleurs très instable et va donc être utilisé sous forme d'émulsion multiple qui va lui permettre de pénétrer dans les cellules et le protéger de la lumière, de la température et de l'oxygène de l'air.

- Les esters de rétinol

Ces molécules sont également utilisées et ont fait preuve d'efficacité, mais ce sont de grosses molécules qu'il est difficile de faire pénétrer dans le tissu cutané.

Le rétinol pur est à la base de toute la gamme anti-âge des laboratoires RoC, comme par exemple :

- RETIN-OX® qui réactive la production de collagène pour combler les rides de l'intérieur ;

- RETIN-OX® Illuminateur qui est associé à des pigments réflecteurs de lumière pour repousser les rides de l'intérieur et unifier le teint.

- RETIN-OX® Multi-Correxion qui favorise le renouvellement cellulaire, stimule la synthèse de collagène pour raviver le teint et agir sur les multiples signes cutanés de l'âge.

- RETINOL ACE®

Ces produits à base de vitamine A pure sont plutôt à utiliser le soir puisque la vitamine A est sensible à la lumière.

Le rétinol est également présent dans certains produits de la gamme corps de RoC pour son action sur l'aspect cellulite et les vergetures.

Les produits de la gamme Avène, YSTHEAL® et ELUAGE®, sont eux à base de rétinaldéhyde.

Le rétinyl palmitate est retrouvé dans la composition des produits suivants : SENSI-RIDES® (Eucerin), HYDRACID-C® Anti-âge prévention antirides (SVR), HYDRACID-C® Anti-âge prévention antirides (SVR), ISOLIFT® (Uriage), MESOLIFT® anti-âge éclat (Liérac), SÉRUM-7® (Boots), LIFTACTIV® Retinol AH (Vichy), SELENIUM-ACE® soin anti-âge vitamine crème (Merck médication familiale), REVITALIFT® (l'Oréal), SENSIPHASE® régénérante (A-derma)...

B. Les alpha-hydroxyacides

Si les bénéfices cliniques de la vitamine A acide sont réels, l'existence d'effets secondaires et de contre-indications a incité les cosmétologues à poursuivre leurs efforts et à trouver des composants efficaces, mais bien tolérés. La voie était ouverte aux alpha-hydroxyacides (AHA). Produits star dès la fin des années 80, ils ont connu une ascension fulgurante dans le domaine des actifs anti-âge. Les alpha-hydroxyacides ont une nature chimique complexe à l'origine de leurs activités biologiques. Leurs particularités chimiques impliquent toutefois un mode d'emploi précis afin d'optimiser leur efficacité et leur tolérance. Les AHA ne sont pas une découverte récente. Produits d'origine naturelle, ils sont connus et utilisés depuis l'Antiquité pour leurs propriétés hydratantes, adoucissantes et leurs effets sur le teint. On ne peut parler des AHA sans faire référence aux bains de lait d'ânesse de la reine Cléopâtre. Et tandis qu'en Égypte on préférait le bain, les Romaines découvraient les « masques » de beauté en s'appliquant sur le visage les résidus des jarres dans lesquelles vieillissait le vin. On ne compte plus, dès lors, les « recettes » de beauté à base de fruits ou de produits frais : jus de citron pour parfaire le teint, pulpe d'abricot pour le velouter, etc. Toutes ont pour fondement les propriétés des AHA, utilisés alors de manière empirique. Ce n'est que bien plus tard que les AHA sont identifiés comme composants du *natural moisturizing factor* (NMF), ensemble de substances capables de retenir l'eau dans la couche cornée, établissant ainsi leurs caractères hygroscopique et/ou plastifiant. Leurs origines endogène et exogène sont démontrées par la suite.

- D'origine exogène, ils sont apportés par l'alimentation ; présents dans de nombreux fruits (d'où leur surnom d'acides de fruits), ils sont aussi présents dans le miel, la canne à sucre, ou résultent de processus de fermentation (lait) ;

- D'origine endogènes, ils sont fabriqués par le corps humain (notamment au cours des exercices musculaires) et leur activité est contrôlée par la présence d'antagonistes, les alpha-acétoxyacides ; ils sont présents dans la peau (couche cornée, film hydrolipidique).

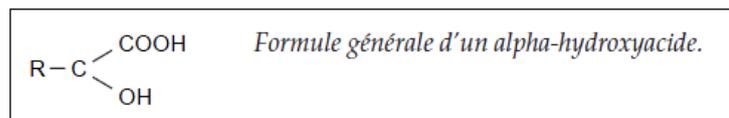
Cette présence n'est pas seulement liée à leurs propriétés hydratantes car les AHA possèdent d'autres activités plus récemment mises en évidence et responsables de l'intérêt qu'ils suscitent en dermatologie, leurs propriétés kératorégulatrices.

Capables de modifier la cohésion des cornéocytes et ainsi d'accélérer le processus de desquamation, les AHA peuvent moduler le renouvellement épidermique. Bien plus, à fortes concentrations, ils peuvent provoquer une véritable épidermolyse. À partir de là, l'intérêt des

AHA est envisagé sous un angle bien plus vaste que la simple hydratation : leur champ d'application s'élargit aux affections dermatologiques relevant d'un trouble de la kératinisation (ichtyoses, hyperkératoses, acné, etc.). Il n'y a plus qu'un pas à franchir pour passer des hyperkératoses pathologiques à un trouble de la kératinisation plus « physiologique », le vieillissement cutané. Les AHA élargissent ainsi le champ de leurs indications et se rapprochent de celles de la vitamine A acide. (70).

1. Nature chimique des alpha-hydroxyacides

Ces acides organiques possèdent comme base une fonction hydroxyle alcoolique (OH) et une fonction carboxyle (COOH) situées sur le même carbone, occupant la position 2 ou alpha. Ces acides-alcools sont aussi nommés acides alpha-hydroxylés, acides-2-hydroxylés, acides-alcool 1-2.



Formule générale d'un alpha-hydroxyacide (70).

À partir de cette base, le radical R peut être représenté par un ou plusieurs carbones, qui peuvent porter d'autres groupements carboxyles ou hydroxyles. Ces composants forment ainsi la famille des AHA. Les AHA peuvent ainsi contenir de 2 à 25 carbones. Le plus petit et le plus simple des AHA est l'acide glycolique, il ne contient que deux carbones. Par ailleurs, certains acides sont assimilés à des AHA du fait de leurs propriétés, bien qu'il s'agisse de variantes chimiques des AHA. L'acide pyruvique, par exemple, possède une fonction cétone à la place de la fonction OH résultant d'une modification de l'acide lactique (ces deux acides sont en constante balance physiologique). D'autres acides carboxyliques organiques possèdent, quant à eux, un radical hydroxyle sur un atome de carbone autre qu'en position alpha, comme l'acide tropique qui est en fait un bêta-hydroxyacide. Les bêta-hydroxyacides, moins irritants que les AHA, peuvent être également utilisés pour les mêmes propriétés ; ils sont assez doux pour être utilisés tous les jours. Ils sont efficaces même en utilisant un cinquième de la concentration que l'on trouve dans les produits à base d'AHA et moins irritants que les AHA.

Enfin les AHA peuvent se présenter sous plusieurs formes : libre, neutralisée ou estérifiée.

La neutralisation d'un AHA est obtenue en présence d'une base forte et conduit à la formation de sel et d'eau. Cette réaction est faiblement réversible. Elle a pour but de diminuer la présence de formes libres acides, plus irritantes et donc moins bien tolérées. Dans la même optique, l'estérification des AHA permet de diminuer les effets potentiellement irritants sans perdre d'efficacité, cette réaction étant réversible. Au total, la proportion des formes libres, salifiées ou estérifiées des AHA est à prendre en compte pour obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance.

Enfin, la structure chimique des AHA a une influence sur leur activité ainsi que le montrent les études in vitro : la longueur de la chaîne carbonée est importante pour l'effet plastifiant des AHA, ainsi que pour leur pénétration au travers de la barrière cutanée ; le nombre et la place des radicaux hydroxyles modulent le rôle kératorégulateur des AHA.

Les 5 types d'acides alpha-hydroxylés que l'on trouve le plus fréquemment dans l'industrie cosmétique sont :

- L'acide glycolique, extrait de la canne à sucre ;
- L'acide lactique, extrait du lait ;
- L'acide malique, extrait de la pomme ;
- L'acide citrique, extrait du citron ;
- L'acide tartrique, extrait du raisin.

Ces paramètres sont à prendre en compte dans le choix des AHA et des formulations qui les contiennent.

| Acides | Forme | Formules |
|--|-------|--|
| Glycolique C ₂ H ₄ O ₃ | alpha | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ |
| Lactique C ₃ H ₆ O ₃ | alpha | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ |
| Malique C ₄ H ₆ O ₅ | alpha | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ |
| Tartrique C ₄ H ₆ O ₆ | alpha | $\begin{array}{c} \text{COOH} \quad \text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{CH} - \text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{OH} \end{array}$ |
| Citrique C ₆ H ₈ O ₈ | alpha | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ |
| Gluconique C ₆ H ₁₂ O ₇ | alpha | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH} - \text{CH} \\ \quad \quad \quad \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ |
| Mandélique C ₈ H ₈ O ₃ | alpha | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$ |
| Benzylique C ₁₄ H ₁₂ O ₃ | alpha | $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ |
| Pyruvique C ₃ H ₄ O ₃ | kéto | $\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$ |
| Ascorbique C ₆ H ₈ O ₆ | alpha | $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{CH}_2\text{OH} - \text{CHOH} - \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{HO} \quad \quad \text{OH} \end{array}$ |

Exemples d'alpha-hydroxyacide et assimilés (70).

2. Action au niveau de l'épiderme

- Influence alpha-hydroxyacides sur l'hydratation et la cohésion cellulaires

Les AHA agissent sur l'hydratation et la cohésion cellulaires grâce à plusieurs mécanismes.

Les forces de liaison entre les cornéocytes sont sous la dépendance de plusieurs mécanismes exercés d'une part par les cornéocytes eux-mêmes, d'autre part par les composants du ciment intercornéocyttaire.

Les cornéocytes sont porteurs de charges ioniques positives, portées par les groupes amines des acides aminés basiques constitutifs de leurs membranes cellulaires, et de charges négatives liées à des groupements phosphates et sulfates, également membranaires. Des forces d'attraction s'établissent entre ces charges opposées. Leur importance est liée à la densité de ces charges électriques, à la distance existant entre ces charges et à la constance électrique du milieu qui les sépare. Ainsi, dans la peau hydratée, la distance intercornéocyttaire permet de maintenir les forces de cohésion relatives avec une desquamation régulière et physiologique. Par contre, lorsque la peau se déshydrate, la distance intercornéocyttaire diminue de moitié, et les forces de cohésions vont être multipliées par quatre, ce qui empêche la desquamation normale des cellules superficielles : la couche cornée devient épaisse et compacte. Les AHA interviennent en modifiant les forces de liaisons ioniques intercornéocyttaires à trois niveaux :

- Les AHA diminuent l'électronégativité des cornéocytes. Ils entrent en compétition avec les enzymes phosphotransférase, sulfate transférase et kinase, dont le rôle est de fixer les groupements sulfates et phosphates à la surface des cellules cornées. En se substituant à ces enzymes, les AHA empêchent la fixation de ces groupements. Il en résulte une diminution de leur densité, conduisant à une chute de l'électronégativité. Les forces de cohésion étant affaiblies, la desquamation est facilitée.

- Les AHA participent à la régulation de l'hydratation. Ils sont, en effet, hydratants grâce à leurs capacités hygroscopiques et plastifiants en s'absorbant sur les groupes polaires de la kératine. Ces propriétés s'exercent différemment selon la forme chimique des AHA (acide ou sel). Ainsi, l'acide lactique, par exemple, ne modifie pas la capacité de rétention d'eau de l'épiderme, mais joue sur la flexibilité de la kératine, alors que sa forme sel (lactate de sodium) possède de véritables propriétés de fixation de l'eau (d'où la présence au sein du NMF d'AHA sous forme salifiée). Grâce à leur pouvoir hydratant, les AHA modifient là encore les liaisons ioniques intercornéocyttaires car lorsque le *stratum corneum* est hydraté, la distance entre les cornéocytes est augmentée. Les forces de cohésion sont, de ce fait, diminuées.

- Les AHA influent sur le milieu. Ils influencent la composition de l'espace séparant les cornéocytes. Du fait de leur pH acide, les AHA contribuent à la dissolution des desmosomes, ponts d'attache entre les cellules. Par ailleurs, le pH est susceptible, en modifiant l'environnement des kératinocytes, de stimuler leur prolifération, donc le renouvellement cellulaire.

Ainsi, les alpha-hydroxyacides débarrassent la peau des cellules mortes excédentaires grâce à l'exfoliation, et favorise, de ce fait, le renouvellement cellulaire.

- Autres actions au niveau épidermique

D'autres propriétés ont été démontrées à d'autres niveaux épidermiques. Il s'agit d'une production de glycoaminoglycanes (GAG) par les kératinocytes du *stratum spinosum* sous l'action des AHA. L'acide glycolique pourrait également augmenter le nombre de cellules de Langerhans. On observe aussi un effet dépigmentant, ce qui amène à penser que les AHA pourraient avoir une action sur les mélanocytes. Il a été également observé une diminution des amas de mélanine et une répartition plus homogène de cette mélanine sur les peaux traitées par les AHA. À un autre niveau, l'effet *peeling* de surface des AHA conduit à une diminution de l'épaisseur de la couche cornée, s'accompagnant d'une augmentation d'épaisseur de l'épiderme « vivant » et d'une accélération du renouvellement épidermique, observée surtout en début de traitement. Enfin, les AHA augmentent le taux des céramides épidermiques, ils possèdent une action antioxydante et pourraient également interférer avec la production des cytokines épidermiques.

Les AHA, du fait de la multiplicité de leurs actions, sont capables d'agir sur de nombreux paramètres du vieillissement :

- Diminution de l'hyperkératinisation de surface ;
- Accélération du renouvellement épidermique ;
- Flexibilité de la couche cornée
- Synthèse des GAG ;
- Contrôle de la pigmentation.

3. Actions au niveau du derme

Les études portant sur les actions des AHA au niveau dermique ont permis d'établir qu'ils agissent sur plusieurs composants du derme. Les effets bénéfiques des traitements AHA observés au cours du vieillissement sont donc à rapporter à l'ensemble des actions que ces molécules possèdent, à la fois au niveau épidermique et dermique.

- Alpha-hydroxyacides et substance fondamentale :

L'action des AHA sur la production des GAG dermiques est sans doute la mieux reconnue. Il s'agit d'un accroissement net des GAG révélé par coloration au fer colloïdal de Hale.

- Alpha-hydroxyacides et collagène

Les AHA stimulent la synthèse du collagène en augmentant le taux d'acide ribonucléique (ARN), messenger des chaînes protéiques. Par ailleurs, l'étude du métabolisme des fibroblastes, sous l'action des AHA, montre qu'une stimulation de leur activité est obtenue avec de l'acide lactique et de l'acide glycolique, générant l'adénosine triphosphate (ATP) nécessaire à la synthèse du collagène. Un traitement par AHA apporte une augmentation de la densité des fibres de collagène dans le derme papillaire.

- Alpha-hydroxyacides et fibres élastiques

Après traitement de 6 mois par des AHA en solution à 25 %, les fibres élastiques sont plus longues, plus épaisses et moins fragmentées chez les sujets traités, comparativement aux sujets contrôlés.

Les AHA semblent donc dotés de propriétés sur la majeure partie des constituants du derme. Ces effets sont cependant dépendants du choix des AHA et de leur concentration. Les mécanismes mis en jeu au niveau dermique par les AHA demeurent hypothétiques. En ajoutant à tous ces effets ceux observés sur la jonction dermo-épidermique ainsi que sur la vascularisation dermique, il apparaît clairement que les AHA sont des principes actifs intéressants pour moduler la croissance et le métabolisme épidermique et dermique face au vieillissement cutané.

L'activité cosmétique des AHA dépend de leur dosage :

- À faible dose (< 2 %), ils ont des effets hydratants ;
- À dose moyenne (2 à 5 %), ils présentent des effets exfoliant doux ;
- À dose forte (> 5 %), ce sont des effets kératolytique et dépigmentant qui sont observés.

4. Tolérance

La recherche d'efficacité d'un AHA ne doit pas se faire au détriment de sa tolérance. Or, plus une solution contenant des AHA est acide ou plus la concentration (à un pH donné) est élevée, plus le risque d'irritation augmente. C'est pour cette raison, et parce que le pH de la peau se situe entre 4,2 et 5,6, que l'on peut être amené à neutraliser partiellement un AHA ou à travailler dans une solution tampon. C'est également pour diminuer les risques d'intolérance que sont souvent utilisés des mélanges d'AHA sous forme libre et estérifiée. Par ailleurs, l'excipient de la formule joue un rôle non négligeable : s'il peut modifier la pénétration des principes actifs, il peut aussi améliorer la tolérance de la peau aux AHA. Enfin, la forme galénique d'un topique peut également intervenir : l'emploi d'une émulsion E/H par exemple permet à la phase dispersée aqueuse (contenant les AHA) d'être à pH très bas dans une phase dispersante continue huileuse. Les AHA n'entrent pas alors immédiatement et directement en contact avec la peau.

5. Étude

Une étude menée par Walter P. Smith (71) a montré que les AHA, même à faible concentration, pouvaient stimuler le turn-over épidermique grâce à leurs propriétés exfoliantes. Dans cette étude, les sujets dont l'âge variait de 35 à 50 ans ont une peau normale à sèche et ne connaissent aucun antécédent de peau sensible. Les patients ont appliqué une solution test d'acide lactique dosée soit à 5% soit à 12%, deux fois par jour sur tout le visage (sauf les paupières) pendant 16 semaines. Après l'application de la solution test les sujets devaient appliquer une crème hydratante (crème Nivea®). Il a été préconisé aux sujets d'éviter les expositions solaires sans protection solaire. Dix personnes ont suivi le protocole avec l'acide lactique 5% et quatorze avec l'acide lactique 12%. Les patients ont subi des examens de la peau au début de l'étude et après 4, 8, 12 et 16 semaines d'usage du produits. L'évaluation porte sur la douceur de la peau, la fermeté, les rides et l'irritation. Les résultats sont rendus à l'aide d'un ballistomètre qui mesure l'élasticité du derme et de l'épiderme. Les résultats de l'étude sont:

- Au niveau de la fermeté de la peau :
 - Acide lactique 5% : augmentation significative de la fermeté de la peau superficielle. (Après 4 semaines +11,2%, à 8 semaines +13%, à 12 semaines +14% et à 16 semaines +14,5%)
 - Acide lactique 12% : augmentation également significative de la fermeté de la peau. (A 4 semaines +15,3%, à 8 semaines +17,4%, à 12 semaines +20,6% et à 16 semaines +23,1%).
- Au niveau de l'épaisseur de la peau :
 - Acide lactique 5% : une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme de 4,6%, 6,4%, 8,2% et 9,1% après respectivement 4, 8, 12 et 16 semaines de traitement.
 - Acide lactique 12% : une augmentation de l'épaisseur à la fois du derme et de l'épiderme tout au long du traitement. (Épaisseur de l'épiderme +5,6%, +7,4%, +9,3%, et +12% après respectivement 4, 8, 12, et 16 semaines de traitement. L'épaisseur dermique a légèrement augmenté après 8 semaines (4,5%) et considérablement après 12 et 16 semaines de traitement (7,4% et 9%)).
- Au niveau de la texture de la peau : amélioration significative mais aucune différence entre les deux traitements.
- Au niveau de l'hydratation : amélioration significative sans aucune différence entre les deux traitements.
- Au niveau de l'irritation : des irritations ont été plus fréquemment rapportées dans le groupe utilisant le produit à 12%, mais les irritations n'étaient pas suffisamment grave pour se retirer de l'étude.
- Au niveau des rides et ridules :
 - Acide lactique 5% : amélioration de 18% à 4 semaines, et de 20% les semaines suivantes.
 - Acide lactique 12% : amélioration de 22% à 4 semaines puis de 29%, 38% et 45% à 8, 12 et 16 semaines.

Suivant la concentration des produits AHA utilisés, l'exfoliation est plus ou moins importante. Cette perte cellulaire déclenche un mécanisme de renouvellement cellulaire plus rapidement que dans des conditions physiologiques.

6. Exemples de produits

On retrouve entre-autres des AHA dans les produits Mésolift® et Cohérence® de Lierac, dans la game Isolift® de Uriage, dans la crème Prodigueuse® de Nuxe ainsi que dans sa crème Etincelante®

7. Alpha-hydroxyacides et rétinoïdes

Les rétinoïdes ayant longtemps été considérés comme la référence en matière d'efficacité dans le traitement du vieillissement cutané, il est intéressant de comparer leurs effets à ceux des AHA, en termes de mécanisme d'action, d'efficacité et de tolérance, et d'examiner les bénéfices potentiels de leur association (65, 70).

Il apparaît que les mécanismes d'action des AHA et des rétinoïdes sont différents sur la cohésion intercornéocytaire et sur le derme. Une étude ouverte de Piérard et al a évalué les effets de plusieurs préparations contenant de l'acide glycolique (6 %, 12 %, 25 %, 34 %, 45 %, 60 %, 70 %).

neutralisé ou non) comparativement à deux concentrations de trétinoïne (0,025 et 0,05 %). On en retiendra que l'acide glycolique provoque une desquamation plus importante et plus rapide que la vitamine A acide, mais que l'action de la trétinoïne est plus progressive et plus durable. Cette dernière semble agir moins intensément que les AHA sur la texture de la couche cornée ainsi que sur les signes d'hyperpigmentation actinique. En revanche, l'effet obtenu sur les ridules est plus marqué avec la trétinoïne qu'avec les AHA. L'association de ces deux composants semble bénéfique.

D'autres études (70) s'intéressent à la pénétration de la vitamine A (sous forme de palmitate) sous l'influence des AHA. Elles concluent à une action synergique des AHA et de la trétinoïne liée à une augmentation de la pénétration de la vitamine A sous l'action des AHA. On en conclut donc qu'un bénéfice peut être apporté par cette association.

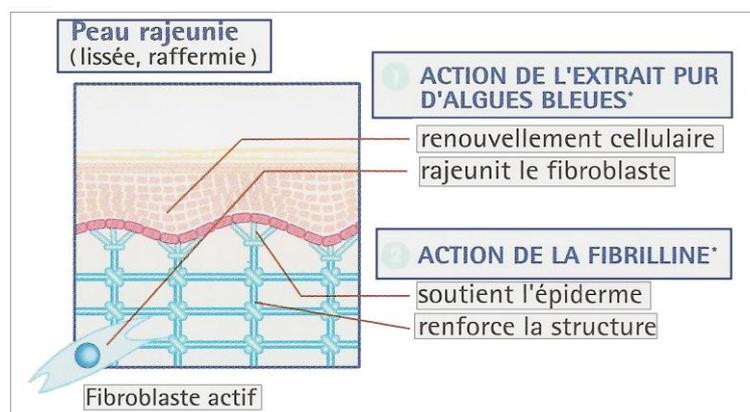
C. Les extraits d'algues bleues

Apparue il y a 3,5 milliards d'années, l'algue bleue d'eau douce issue de *Phormidium uncinatum*, est une véritable source de vie, elle est à l'origine du règne végétal. Effectivement, l'activité des cyanophycées, grâce à la photosynthèse et à l'oxygène qu'elles produisent, a participé à la création de la vie aérobie sur terre. Ces algues jouent partout un rôle fondamental dans l'équilibre des écosystèmes. Véritables concentrés d'énergie vitale, à très haut pouvoir de résistance, elles ont su s'adapter durant des millénaires aux conditions les plus rigoureuses et ont lutté jusqu'ici contre les effets du temps. (72).

Les algues bleues d'eau douce sont essentiellement connues pour leurs propriétés cicatrisantes, mais leurs propriétés cytoestimulantes leur confèrent une action dans la lutte contre le vieillissement de la peau et sa perte de fermeté. Leur exceptionnel pouvoir rajeunissant est lié à une fraction hautement active, le concentré pur d'algues bleues. Véritable source de vie rajeunissante, ce concentré a les propriétés suivantes :

- Il stimule le renouvellement cellulaire ce qui permet un rajeunissement de l'épiderme ;
- Il relance la production naturelle des fibres de soutien de la peau, le collagène et l'élastine ; activant le rajeunissement du derme, il freine également leur dégradation ;
- Il possède un pouvoir antioxydant hautement protecteur, en effet, par une double efficacité, il piège les radicaux libres et bloque leur propagation.

Les rides se comblent, la peau se raffermie et se retend naturellement en surface.



Actions sur la peau de l'extrait d'algues bleues (72).

Par cette triple action, l'extrait d'algues bleues est capable d'agir sur tous les facteurs responsables du vieillissement cutané. Les algues bleues équilibrent donc la cellule et lui donnent la capacité, à chaque fois qu'elle est déviée de son état d'équilibre, de revenir à un comportement normal. Elles se comportent comme un modulateur du métabolisme cellulaire selon les besoins du tissu cutané. Les effets sont rapidement visibles : les rides et les ridules s'effacent, la peau est plus ferme, plus dense et l'action est durable sur le vieillissement cutané. C'est ainsi que l'extrait pur d'algues bleues d'eau douce est utilisé dans la gamme OPHYCÉE® de Galénic associé à des microsphères d'acide hyaluronique qui, eux, ont une action immédiate. En effet, ces microsphères préservent l'acide hyaluronique déshydraté jusqu'au cœur de la ride et favorisent la pénétration de l'actif dans la peau. Une fois dans la peau, l'acide hyaluronique est réhydraté, augmentant ainsi de trente fois son volume, ce qui permet de repulper les rides immédiatement.

D. L'huile et les peptides d'argan

C'est aux portes du désert marocain que l'on trouve l'arganier (*Argania spinosa L.*), source de vie et arbre rebelle. Doté d'une vitalité exceptionnelle, cet arbre est entré dans la légende pour sa capacité à survivre pendant des siècles dans des conditions extrêmes et à repousser jour après jour les limites du désert. Surnommée « or du désert » à cause de sa couleur miellée comme le sable, l'huile d'argan, produite exclusivement au Maroc, est une huile miraculeuse. Obtenue à partir des amandes contenues dans les fruits de l'arganier, cette huile a des vertus cosmétiques exceptionnelles. Elle se compose de deux fractions : l'une est glycérique, l'autre insaponifiable. La partie glycérique est composée en grande partie d'acides gras essentiels indispensables au rôle de barrière protectrice de la peau et qui ne sont pas apportés par l'organisme. Ces acides gras essentiels notamment l'acide linoléique (omega 6), assurent le bon fonctionnement des cellules et la régulation des échanges membranaires ; ils jouent un rôle prépondérant dans la nutrition et la régénération de la peau. L'huile d'argan est riche en vitamine E, puissant antiradicalaire, et en stérols aux vertus revitalisantes qui lui confèrent d'exceptionnelles propriétés anti-âge. L'efficacité de l'huile d'argan est reconnue scientifiquement : elle lutte contre le dessèchement et le vieillissement physiologique de la peau, restaure le film hydrolipidique et augmente les apports nutritifs au niveau des cellules. Ses effets sont immédiats : plus de souplesse, de confort, de densité et plus d'éclat. Deux acides gras sont centraux dans l'huile d'argan, l'acide linoléique et l'acide oléique. Cependant, d'autres acides gras sont présents dans l'huile d'argan, notamment les acides palmitique, stéarique et linoléique. (73).



Arganier marocain et ses fruits et ses amandes riches en Huile précieuse.

(73)

Le rôle des acides gras de l'huile d'argan sur la peau (74) :

Ils ont au niveau de notre peau trois effets principaux intéressants. Les acides gras font partie des principaux lipides composant nos membranes biologiques. Ils ont un rôle structural au niveau de notre *stratum corneum*, sont présents dans la composition du film hydrolipidique protecteur et interviennent sur certaines de nos enzymes. Entrant dans la composition des phospholipides et des céramides, ils sont un élément essentiel de nos membranes cellulaires qu'ils rendent fluides et élastiques. Ces lipides sont les constituants principaux de nos membranes cellulaires. La présence de ces acides gras est essentielle à la fluidité membranaire et module ainsi l'action d'enzymes, de transporteurs et de récepteurs. Ces acides gras confèrent à l'huile d'argan des propriétés émoullientes. C'est au niveau de la couche cornée que l'effet des acides gras de l'huile d'argan est essentiel par rapport au vieillissement cutané. Ils vont garantir une bonne adhésion des cornéocytes entre eux et donc une bonne cohésion à l'intérieur même de la couche cornée. En effet, ils sont indispensables à la synthèse des céramides qui est la condensation de la sphingosine (aminoalcool aliphatique) à un acide gras. Ces céramides sont essentiels à la synthèse du ciment intercellulaire, garant d'une bonne cohésion des cornéocytes. Les acides gras vont donc conférer à la couche cornée une meilleure résistance aux agressions extérieures et aux effets du temps. Le *stratum corneum* est réellement reconstitué et la desquamation cutanée diminue.

Cette barrière lipidique est une barrière perméable qui va réguler le contenu en eau de la couche cornée. Elle a une fonction centrale puisque l'élasticité et la fermeté de la peau sont dépendantes de son contenu en eau. L'huile d'argan a donc la faculté de régénérer une peau carencée. Par conséquent, elle trouve un intérêt tout à fait justifié auprès des peaux sénescences qui sont très appauvries en acides gras. Ces acides gras ont également un rôle sur les protéases chargées de couper les protéines cornéodesmosales impliquées dans le processus de desquamation des cornéocytes. Il faut également noter que ces acides gras entrent dans la composition du sébum et donc du film hydrolipidique protecteur ; un apport de ces acides gras par l'huile d'argan est central dans la prévention de l'altération des couches supérieures de l'épiderme, car il est essentiel de maintenir efficace le film hydrolipidique pour une peau mieux protégée et résistante aux effets du temps.

Des études sur l'acide oléique ont donné des conclusions intéressantes sur le vieillissement cutané. L'acide oléique retrouvé dans l'huile d'argan possède une fonction qui lui est tout à fait spécifique : en plus d'être un composant à part entière des membranes biologiques et du film hydrolipidique, cet acide gras a un rôle direct au niveau des métalloprotéinases largement impliquées dans le processus de vieillissement cellulaire ; il va en effet, inhiber directement leur action en se fixant sur un domaine particulier de la plasmine qui est une enzyme protéolytique activatrice des MMP. L'activation des MMP étant alors diminuée, les collagénases et gélatinases responsables de la dégradation des fibres de collagène et d'élastine seront moins aptes à les dégrader. Le derme est ainsi préservé et peut maintenir son rôle de soutien de la peau, ce qui permet de lutter a fortiori contre le relâchement général de la peau, l'apparition de poches et la perte de fermeté.

Les premières conséquences d'une carence en acides gras essentiels sont la perte de souplesse et d'élasticité de la peau ainsi que l'apparition d'une atrophie et d'une sécheresse cutanée. Ces signes cliniques viennent appuyer ce que nous venons de voir sur le rôle central des acides gras dans le maintien de l'efficacité du réseau fibreux dermique ainsi que l'intégrité du film hydrolipidique protecteur.

Dans la partie insaponifiable, c'est-à-dire la fraction résiduelle insoluble dans l'eau après une réaction de saponification (soit 1 % de l'huile d'argan), on retrouve plusieurs types de molécules dont les effets antioxydants vont s'associer pour donner une synergie d'action. Cette synergie fait de l'huile d'argan un puissant antioxydant naturel. Cette partie renferme diverses molécules.

- Des hydrocarbures caroténoïdes :

Les carotènes sont des pigments oranges précurseurs de la vitamine A. Le β carotène ou provitamine A est un caroténoïde ayant un rôle essentiel au niveau cutané. Il stimule la croissance cellulaire et veille au maintien de l'intégrité de nos cellules. Une carence en β carotène entraîne un dessèchement cutané faisant suite à une atrophie des glandes sébacées et sudoripares. Cette atrophie entraîne un appauvrissement du film hydrolipidique essentiel à la protection cutanée et donc une sécheresse cutanée. On observe également dans ce cas, un épaissement de la couche cornée qui donne un toucher rêche à la peau. En outre, on sait que les caroténoïdes ont un rôle de piègeurs de radicaux libres au niveau de la peau. Le β carotène en tant que provitamine A a une action indirecte par l'intermédiaire de la vitamine A, dans la lutte contre les métalloprotéinase en inhibant la protéine AP1 inductrice de MMP. Leur tropisme cutané va leur permettre d'être efficaces lorsqu'ils seront incorporés dans une préparation. L'huile d'argan cosmétique va ainsi permettre de restaurer un taux cutané de caroténoïdes efficace, celui-ci étant largement diminué par l'irradiation UV.

- Des tocophérols :

L'huile d'argan en est riche. L'action des tocophérols est surtout une action antioxydante et antiradicalaire qui va se réaliser au niveau des membranes biologiques, et cela grâce à la lipophilie de la vitamine E. Le pouvoir antioxydant de l'huile d'argan est supérieur à celui de la vitamine E pure. Cette vitamine E a la capacité de réduire les réactions en chaîne produites par les radicaux libres oxygénés au niveau des lipides membranaires et donc de réduire la peroxydation lipidique membranaire. Cette peroxydation lipidique entraîne la formation de peroxydes toxiques qui activent certaines protéines kinases et collagénases qui vont contribuer à dégrader la matrice dermique. Une fois oxydée, la vitamine E ne constitue pas pour autant un élément oxydant agressif pour le milieu car elle reste stable et attend d'être de nouveau réduite ou couplée à une espèce neutre. Il existe également un autre effet de la vitamine E qui va contribuer à ralentir le vieillissement cellulaire. Cet effet concerne surtout les cellules avec un faible taux de renouvellement (cellules cardiaques, musculaires...); la vitamine E va ralentir le dépôt de certains pigments telle la lipofuscine. Ces dépôts sont le résultat de la dégradation des organites cellulaires; leur accumulation encombre la cellule et altère son fonctionnement, ce qui va considérablement augmenter le processus de vieillissement cellulaire. Ainsi, que ce soit par un effet antioxydant puissant ou par l'action de la vitamine E sur les déchets cellulaires, la fraction insaponifiable de l'huile d'argan permet clairement de ralentir le phénomène du vieillissement cellulaire et donc du vieillissement cutané.

- Des stérols :

Présents à 20 % dans l'huile d'argan, ils font partie des substances les plus représentées; les stérols de l'huile d'argan sont essentiellement des dérivés du stigmastane avec notamment la présence de schotténol et de spinastérol. Le schotténol et le spinastérol appartiennent aux δ 7-stérols qui ont une action importante dans la revitalisation et la protection anti-radicalaire de

l'épiderme. Ils ont également la capacité de relancer l'activité des fibroblastes et des kératinocytes. Ils rétablissent également l'ancrage derme/épiderme.

- Des triterpènes :

La fraction triterpénique de l'huile d'argan est également importante dans son activité. Elle est essentiellement constituée de tirucallol, de β -amyrine, de butyspermol et de lupéol. Le tirucallol a des propriétés cicatrisantes, la β -amyrine est un protecteur cutané et le lupéol est un désinfectant cutané. La présence de ces molécules vient accroître l'efficacité de l'huile d'argan.

- Des pigments et molécules diverses

Les spécialités proposées par le laboratoire Galénic sont enrichies en insaponifiables (4 % au lieu de 1 %), ce qui leur confère une action antiradicalaire plus importante.

Ainsi, l'huile d'argan n'a pas la prétention de synthétiser de nouveau nos structures cutanées abîmées par le temps, elle est essentiellement un remède préventif. Une synergie des effets de l'huile d'argan au niveau épidermique et cellulaire restaure la peau en profondeur : l'intégralité des membranes cellulaires est maintenue, les MMP inactivées, la cohésion du *stratum corneum* retrouvée et la peau redevient confortable.

E. Les peptides d'argan

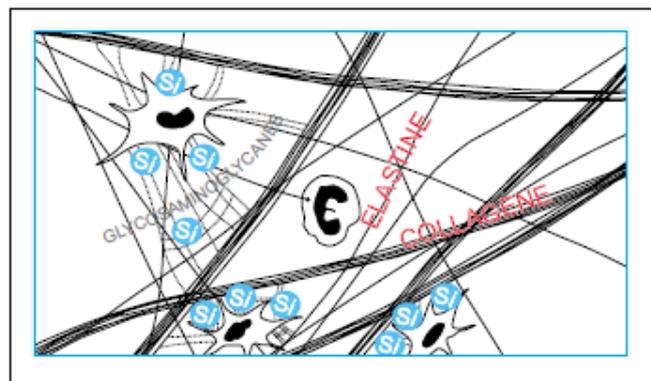
En réalisant l'extraction de l'huile, il reste une partie appelée tourteaux d'argan (issus de la chair des amandes, une fois l'huile recueillie) ; il s'agit d'une fraction composée de peptides végétaux reconnus pour leurs propriétés stimulantes cellulaires. Ils sont constitués de 44 % de protéines, 24 à 40% de lipides résiduels non extractibles, 15% de polysaccharides, de cendres et d'oligoéléments. Ils vont lutter contre le vieillissement du tissu conjonctif par stimulation de la prolifération cellulaire, par oxygénation des cellules (permettant une accélération du métabolisme) et par protection du collagène vis-à-vis des collagénases. Associés à l'huile d'argan au sein des formules de la gamme Argane, ils renforcent ses qualités anti-âge, nutritives et régénérantes. En effet, ces ensembles d'actifs vont avoir une action synergique lorsqu'ils sont associés et permettre ainsi une prolifération cellulaire et une protection efficace du tissu cutané. Ils vont réparer les dégâts déjà existants au niveau de la peau, et prévenir les effets à venir.

Les laboratoires Galénic ont mis au point un nouvel actif également issu du fruit de l'arganier, l'extrait de pulpe d'argan. Par son action protectrice anti-relâchement, il complète, renforce et prolonge l'action anti-âge redensifiante de l'huile d'argan. La peau retrouve plus vite et durablement densité et souplesse. Les traits sont resculptés, l'ovale du visage redessiné. (73, 74).

F. Le silicium et les silanols

Il faut savoir qu'entre notre naissance et l'âge adulte, notre réserve en silicium organique diminue régulièrement, alors qu'il s'agit d'un oligoélément indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. En effet, le silicium, même à l'état de traces, joue un rôle biologique important et doit être considéré comme un élément essentiel de la vie. Il est notamment nécessaire à une croissance normale pour de nombreuses espèces. En effet, il a

une action cytoestimulante rendant le renouvellement de la peau plus rapide ; il assure la cohésion cellulaire et améliore le relief cutané ; il aide à régénérer les fibroblastes vieillissants. De ce fait, il améliore l'élasticité de la peau en agissant sur la biosynthèse de l'élastine et du collagène. Le silicium redonne une bonne élasticité à l'ensemble de nos tissus qui retrouvent ainsi les fonctionnalités de leur jeunesse et leur souplesse. Il a aussi été démontré que le silicium intervenait dans la structuration des tissus conjonctifs en interagissant avec les glycosaminoglycannes et des protéines. C'est un des éléments constitutifs des complexes protéines-glycosaminoglycannes rencontrés dans la substance fondamentale de ces tissus. Le silicium interagit également avec les glycosaminoglycannes dans le développement des tissus cartilagineux. Le silicium et les silanols améliorent l'équilibre hydrique : en effet, de par leur structure, ils permettent la formation d'une sphère d'hydratation et offre donc à la peau une réserve d'eau disponible en permanence. Le silicium organique intervient également dans de nombreuses réactions chimiques et enzymatiques induisant de meilleures réactions d'auto-défense de notre organisme. (75, 76)



Silicium : un élément constitutif de la matrice extra-cellulaire.
(75)

Les jeunes plantules d'algue rouge (*Asparagopsis armata*) sont particulièrement riches en silicium intracellulaire ayant une activité stimulatrice sur la régénération cellulaire. Cette plante est utilisée par les laboratoires Nuxe.

Les silanols sont des molécules riches en silicium organique. Les silanols sont essentiellement connus pour leurs propriétés antiradicalaires et antiglycantes décrites plus loin. Cependant, ils prouvent ici encore leur intérêt dans la lutte contre le vieillissement cutané. En effet, les sérine-protéases, dont les élastases, sont contrôlées par des structures glycaniques riches en silicium. Donc, grâce à une analogie structurale, les silanols vont désactiver les élastases par fixation sur leur site d'action. Une fois de plus, on peut donc considérer les silanols comme un traitement de choix dans la lutte contre le vieillissement de la peau.

G. Le matricium®

La peau est un écosystème, elle vit en relation avec un milieu et évolue avec le temps. Elle se modifie donc avec l'âge. En effet, elle perd en matière fondamentale, en nutriments essentiels et en énergie vitale.

Matricium® des laboratoires Bioderma est un dispositif médical stérile qui recrée un véritable milieu de vie cellulaire composé de 63 actifs, permettant d'améliorer le

renouvellement cellulaire des kératinocytes et des fibroblastes. Ce microenvironnement bénéficie d'un brevet mondial et agit comme un véritable régénérateur tissulaire biomimétique ; il aide ainsi le processus de renouvellement tissulaire de la peau et contribue à la création de l'environnement optimal pour la régénération épidermique. Les cellules, grâce à ce micro-environnement, retrouvent leur pleine fonctionnalité ce qui assure la régulation du stress oxydatif et permet de réactiver la synthèse des fibres de soutien de la peau. (77)

Matricium® est composé d'éléments présents à l'état naturel au niveau de la peau, acides aminés, sels minéraux, vitamines, nucléotides, acide hyaluronique, qui participent à la création de l'environnement optimal nécessaire à une véritable régénération tissulaire. Les peptides stimulent le métabolisme cutané, les acides aminés sont indispensables à la division cellulaire (arginine, thréonine, valine...), les sels minéraux participent à l'équilibre osmotique, les oligoéléments sont cofacteurs de nombreuses enzymes, les vitamines (acide ascorbique, thiamine...) stimulent la division cellulaire et sont protectrices vis-à-vis des radicaux libres, les sucres (mannitol, glucose,...) sont source d'énergie, l'acide hyaluronique maintient la densité dermique, la fermeté de la peau et son hydratation, et enfin les nucléotides (adénosine, guanine...) et leurs composants participent à la division cellulaire.

L'originalité de ce produit est d'être un dispositif médical, il s'agit d'une micronutrition topique revendiquant une indication médicale, réversion de l'indice mitotique et absorption du stress oxydatif, dont la mise au point s'appuie sur plusieurs études médicales. Ce milieu de culture cellulaire peut donc être appliqué directement sur la peau, permettant ainsi d'assurer la viabilité et la croissance cellulaire.

Matricium® trouve des applications dans plusieurs domaines.

- Le vieillissement cutané : Matricium® contribue au renouvellement cellulaire et aide le processus de régénération naturelle des tissus cutanés pour une action anti-âge inédite et révolutionnaire.

- La réparation de la peau dans les irritations cutanées localisées causées par des agents tels que le soleil, le vent, le froid ou les troubles hormonaux reconnus comme pouvant entraîner des désordres cutanés de type sécheresse et irritation.

- En relais des actes esthétiques : il aide à la régénération tissulaire des peaux altérées en cas de lésions cutanées superficielles non sanglantes et non suintantes dues à des interventions.

Matricium® est présent en tant qu'actif dans quatre soins anti-âge, Matriciane sérum, Matriciane multi-défense, Matriciane rides et Matriciane fermeté.

Matricium® s'adresse à tous les types de peau, quels que soient l'âge (dès 30 ans) et les soins cosmétiques habituellement utilisés. Il peut être conseillé aux sujets souffrant d'intolérance cutanée puisqu'il se présente sous la forme de doses stériles, sans aucun adjuvant étranger à la biologie cutanée.

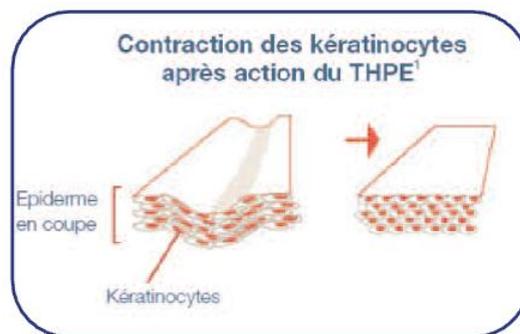
Appliquer chaque soir le contenu d'une unidose sur l'intégralité du visage, contour des yeux compris, et du cou. Matricium® peut être utilisé seul ou combiné à tout type de soin cosmétique. Les unidoses doivent être conservées au maximum 12 heures après ouverture. Ce soin s'utilise en cures de trente jours, idéalement quatre fois par an (aux changements de saison).

II. LES PRODUITS À ACTION RAFFERMISSANTE

A. Le THPE

Les kératinocytes constituent 80 % de l'épiderme. Ils maintiennent sa cohésion. Mais avec le vieillissement ces cellules de l'épiderme se raréfient, elles se désorganisent et n'assurent plus le maintien de l'épiderme. Résultat, la peau perd de sa fermeté et se relâche.

Le THPE, tétrahydroxypropyl-éthylènediamine, est une molécule issue de la recherche et du développement Roc, qui ont mis en avant ses propriétés anti-âge par son action raffermissante. En effet, le THPE intervient sur la contraction des kératinocytes. Il stimule leur microcontraction pour retendre la surface de la peau et augmenter sa fermeté. Sous l'effet du THPE, chaque kératinocyte se contracte individuellement et reprend son volume initial. Grâce à cette performance, leur superficie diminue et réduit ainsi la surface de la peau, les traits du visage « remontent », la fermeté de la peau augmente. La peau est comme retendue, plus ferme et plus dense. (78).



Contraction des kératinocytes après action du THPE (78).

Le THPE agit également sur l'hydratation de la peau en augmentant le taux de NMF dans les couches supérieures de l'épiderme. La peau est hydratée intensément.

Ses propriétés raffermissantes font du THPE un actif également intéressant dans la lutte contre l'aspect cellulitique et pour raffermir les tissus cellulaires.

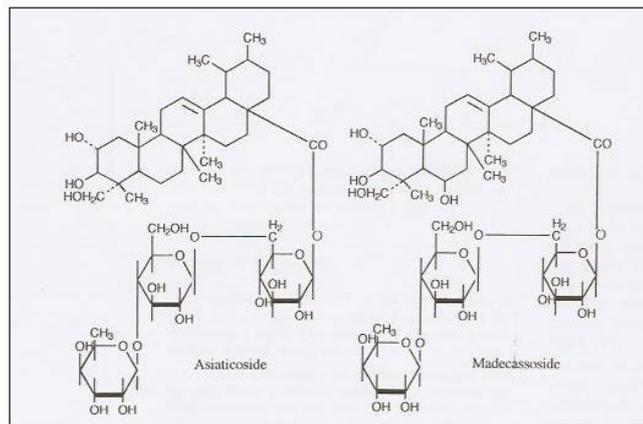
Le THPE est présent dans la gamme CompleteLift® et Anticellulite® des laboratoires RoC, où grâce à son action raffermissante il permet de retendre la peau.

B. Les isoflavones à action hormonale

Centella asiatica (ou herbe du tigre, gotu kola, hydrocotyle asiatique ou indien) est originaire des régions d'Asie subtropicale. Cette plante est connue depuis très longtemps pour ses propriétés cicatrisantes. D'après une légende ancienne, les tigres blessés se roulaient dans *Centella asiatica* pour faciliter le processus de cicatrisation. C'est d'ailleurs pour cela qu'on surnomme la plante « herbe du tigre ». L'extrait d'hydrocotyle de *Centella asiatica* utilisé est un mélange d'asiaticosides, d'acide asiatique et de madécossides et présente des vertus régénératrices, antioxydatives et anti-âge. Ce sont des isoflavones appartenant à la grande famille des phytoestrogènes. En outre, il favorise la cicatrisation et aide à réduire les vergetures. En effet, une action synergique de ses divers principes actifs contenus dans la plante lui confère des propriétés antirides et cicatrisantes puisqu'il favorise la production de

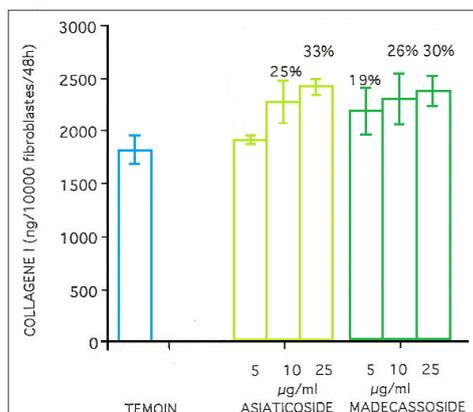
fibres de collagène dans le derme. De plus, les dérivés triterpéniques présentent des propriétés antioxydantes. (79).

Rappelons qu'au cours du vieillissement on observe une diminution du taux global de collagène cutané par diminution avec l'âge de l'expression des gènes codants pour ce collagène (I et III). Sachant que la néosynthèse de collagène est un phénomène apparaissant lors des processus de cicatrisation, l'activité d'un mélange de triterpène (acide asiatique, acide madécasside et asiaticoside) pourrait concourir à une meilleure trophicité du tissu conjonctif.

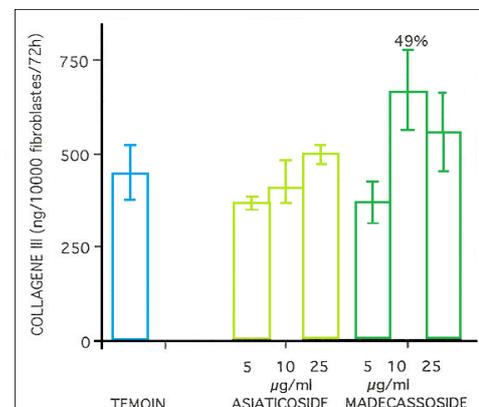


Structure de l'asiaticoside et du madecassoside (79).

Une étude (79) a permis de mesurer l'activité, sur les fibroblastes dermiques humains, de ces deux saponines à squelette ursénoïque de structures très voisines a été comparée. Des cultures de fibroblastes ont été établies par la méthode des explants, à partir d'un prélèvement de peau caucasienne saine provenant d'une femme de 50 ans. La quantité de collagène I ou III sécrétée dans le milieu après incubation avec ou sans les produits a été déterminée à l'aide d'un test ELISA (Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay). Des anti-corps de lapin anti-collagène I ou anti-collagène III humain sont alors utilisés. Puis des anticorps de chèvres anti-IgG de lapin conjugués à une phosphatase alcaline vont permettre le dosage. En effet ces derniers en présence du phosphate de paranitrophenyl produiront du paranitrophenol absorbant à 405nm. Les densités optiques obtenues sont converties en ng de collagène grâce à une courbe d'étalonnage.



Sécrétion de collagène I avec et sans traitement (79).



Sécrétion de collagène III avec et sans traitement (79).

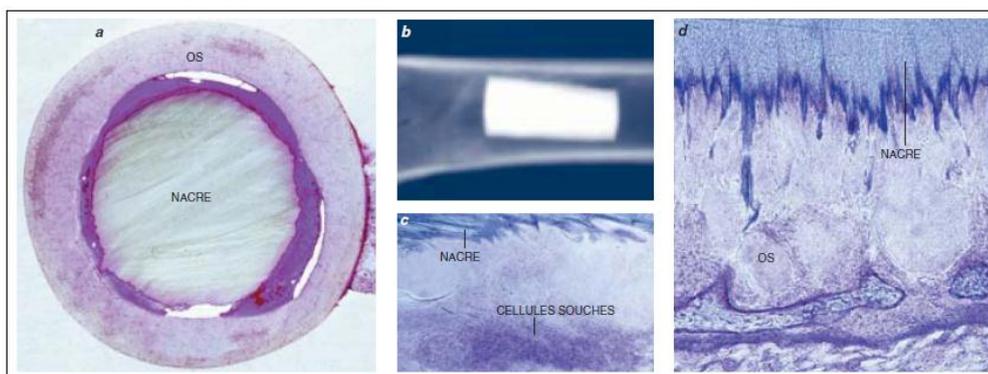
On en conclue que l'asiaticoside et le madécassoside augmentent la synthèse de collagène I. Par contre, seul le madécassoside semble stimuler la synthèse de collagène III.

On retrouve cette plante dans FADIAMONE® crème soin vieillissement cutané. Dans FADIAMONE®, on retrouve également des isoflavones de soja, qui permettrait de stimuler la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines vont alors stimuler les fibroblastes du derme qui vont produire du collagène neuf et augmenter l'activité des collagénases qui vont permettre le remodelage complet du derme. Ces préparations s'opposent donc aux premiers signes du vieillissement cutané hormonal.

C. Le cytonacre

Le cytonacre est une molécule d'origine naturelle, c'est la fraction active et assimilable par voie cutanée extraite de la nacre d'une huître perlière géante, *Pinctada maxima*, que l'on trouve en mer de Chine et au nord de l'Australie. Cette substance irisée qui tapisse les coquillages possède diverses propriétés : elle protège la peau et fortifie l'organisme. Elle est spécifique de la lutte du vieillissement hormonal. En effet, comme notre peau, la nacre possède un fabuleux pouvoir de renouvellement, de réparation et de régulation. Cette substance permet à l'huître de réparer sa propre coquille lorsque celle-ci est altérée.

Les cellules productrices de nacre qui recouvrent le corps mou de l'huître sont capables, comme les cellules osseuses, de fabriquer une matrice organique et d'en assurer ensuite la minéralisation. Cette espèce d'huître est capable de réparer sa coquille cassée grâce aux cellules de son manteau, de la même manière qu'un os humain se ressoude après une fracture. Elle peut aussi stimuler les cellules formatrices d'os de l'homme : on a observé que des fragments de nacre d'une *Pinctada maxima* polynésienne, mis en présence de cellules osseuses humaines (ostéoblastes), libèrent des messagers chimiques qui attirent et activent les cellules formatrices d'os et agissent sur leurs précurseurs. (80).



Implantation de nacre dans un fémur de mouton (80).

Une pièce cylindrique de nacre est implantée dans la cavité médullaire du fémur d'un mouton (a). Après dix mois, la radiographie (b) de l'os montre la parfaite compatibilité de la nacre et de l'os : la prothèse n'a fait l'objet d'aucun rejet et a conservé sa forme d'origine. L'étude des mécanismes de l'ancrage révèle (c) que les cellules souches des os, contenues dans la moelle osseuse, sont stimulées et attirées par la nacre.

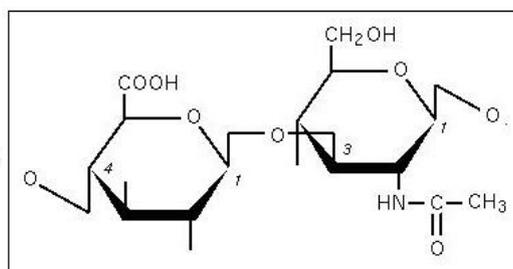
Dans un second temps, de l'os se forme à l'endroit où ces cellules activées se sont accumulées (d). Les ostéoclastes détruisent en permanence l'os et agissent aussi sur la nacre. Simultanément, les cellules souches se différencient en ostéoblastes, les cellules qui reconstruisent l'os ; elles fabriquent de l'os qui colonise la surface de la nacre érodée par les ostéoclastes.

Les chercheurs se sont alors intéressés à l'action de ces molécules sur la peau. Le mode de formation de la nacre présente de grandes analogies avec celui de la peau : il y a production et stock dans la matrice extracellulaire de protéines d'adhésion, de cytokines... Les chercheurs ont constaté que l'utilisation d'un mélange donné de protéines actives extraites de la nacre stimule les cellules du derme, conduit à une régénération de l'épiderme et à un ancrage plus solide de l'épiderme sur le derme, caractéristiques physiologiques conférant une meilleure protection, une meilleure élasticité et une plus grande souplesse à la peau. Ces protéines réinstaurent un « dialogue » entre épiderme et derme en aidant à lutter contre le vieillissement: le derme se redensifie en rendant à la peau fermeté et meilleure tenue.

Le cytonacre est composé de nombreux oligoéléments (zinc, magnésium, sélénium) et de biocristaux d'aragonite, riches en protéines de type cytokines et facteurs de croissance, proches de ceux retrouvés dans notre peau. Ces protéines vont passer la barrière cutanée, stimuler la division cellulaire et favoriser la synthèse de collagène, d'élastine et d'acide hyaluronique qui vont recréer les volumes dermique et épidermique de la peau d'antan avant amélioration de l'hydratation cutanée et régulation de la pigmentation. Le cytonacre a un effet « hormone-like » qui corrige les méfaits du temps et préviendrait ceux à venir.

D. L'acide hyaluronique

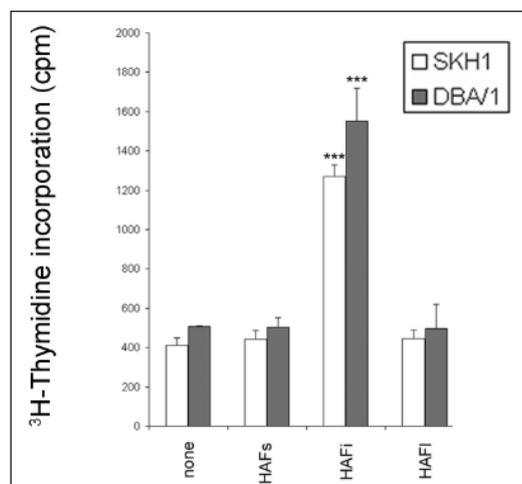
L'acide hyaluronique est un mucopolysaccharide. Il représente le composant principal de la substance fondamentale des tissus conjonctifs et du derme. Il joue un rôle important dans la matrice cutanée extracellulaire où il attire l'eau et se lie à elle. Une molécule d'acide hyaluronique est capable d'attirer et de fixer jusqu'à 1 000 fois son poids en eau. Super-éponge, il regonfle, repulpe, redensifie et redonne un supervolume aux tissus. Il a également une fonction structurante importante qui en fait un élément clé pour le maintien de la densité dermique et donc de la fermeté de la peau. C'est une molécule indispensable à l'hydratation de la peau. Une peau jeune est douce et élastique parce qu'elle contient une quantité importante d'acide hyaluronique qui aide la peau à avoir un aspect sain. Avec les années, la capacité de la peau à produire de l'acide hyaluronique diminue et, celui-ci liant l'eau, la capacité de la peau à retenir l'eau diminue elle aussi. On estime qu'à 50 ans le corps a perdu la moitié de l'acide hyaluronique qu'il possédait dans l'enfance. La peau devient alors plus fine, plus sèche et moins capable de se restaurer elle-même. Les rides se creusent, la peau vieillit. Des études cellulaires ont montré que l'acide hyaluronique favorise la prolifération des fibroblastes et, par suite, la synthèse du collagène et de l'élastine. Pour son utilisation cosmétique, l'acide hyaluronique était à l'origine extrait de crêtes de coq. L'obtention de 5 g de la substance nécessitait 5 kg de crêtes de coq. Aujourd'hui, il est plus souvent obtenu par biotechnologie, c'est-à-dire par synthèse bactérienne à partir d'un substrat saccharidique. (81).



Structure de l'acide hyaluronique (81) :

c'est un polymère disaccharidique composés d'acide D-glucuronique et D-N-acetylglucosamine, liés entre eux par des liaisons glycosidiques alternées bêta-1,4 et bêta-1,3.

Pour élucider le mécanisme par lequel l'acide hyaluronique pourrait induire la prolifération des kératinocytes mais aussi pour déterminer la réponse de l'épiderme à son application in vivo, une étude (82) menée par l'équipe du service de Dermatologie de l'Université de Genève a examiné l'effet in vitro de l'acide hyaluronique fractionné de taille variable sur des kératinocytes de souris en culture. Pour mesurer une prolifération on utilise de la thymidine marquée et les résultats sont exploitables après la mesure de la quantité de thymidine incorporée. Les observations indiquent que les HAF de 50 000-400 000 Da, définie comme taille intermédiaire HAF (Hafi), induisent la prolifération des kératinocytes et une hyperplasie cutanée par un mécanisme dépendant du CD44 qui exige l'activation protéolytique de l'HB-EGF et l'engagement des ErbB1. Les fragments les plus petits (HAFs: < 50 000Da) et les plus grands (HAFI : 400 000Da) ne possèdent pas ces propriétés. La réponse cellulaire induite par l'acide hyaluronique dépendra à la fois de la taille de l'acide hyaluronique utilisé mais aussi du type de cellules.



Quantité de thymidine incorporée en fonction de la grosseur du fractionnement de l'acide hyaluronique (82). SKH1 représente les souris avec une peau normale, DBA/1 représente les souris sans poils.

L'utilisation de l'acide hyaluronique en cosmétique :

- **Pour une action de surface et un effet repulpant**

L'acide hyaluronique le plus couramment utilisé est le plus « gros », du même poids que celui de la peau. Cette molécule est trop grosse pour franchir la couche cornée. Immobilisée en surface, elle attire l'eau et fait office de pansement hydratant. Elle est donc utilisée comme un « petit manteau hydratant » qui reste à la surface de la peau. Les formulateurs s'en servent aussi pour sa texture soyeuse. On le retrouve entre autres actifs anti-âge dans ces formules de soins : SÉRUM RE-PLASTY® de Helena Rubinstein, CONCENTRÉ MESOLIFT® de Liérac, DERMA GENÈSE® de L'Oréal Paris, EXPERT LIFT® de Nivea, HYALURON FILLER® d'Eucerin.

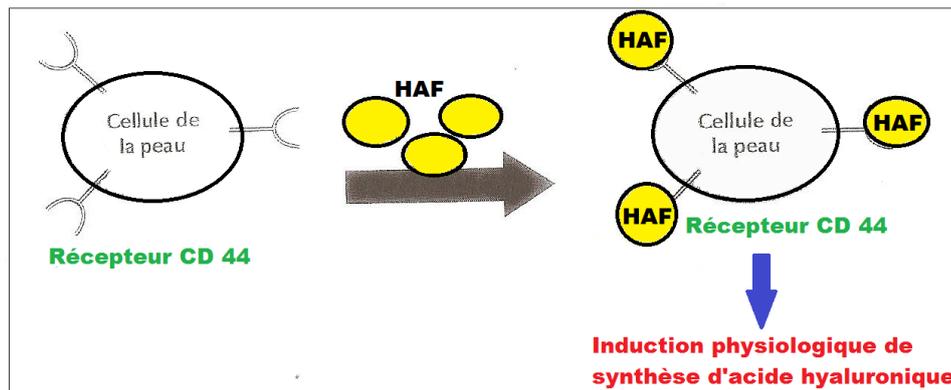
- **Pour une action revitalisante plus profonde**

Le deuxième acide hyaluronique, lui aussi de grosse taille, est capable de traverser l'épiderme grâce à un transporteur. La peau bénéficie ainsi d'une action hydratante et revitalisante profonde et d'une amélioration de la circulation cutanée. On retrouve ce deuxième acide dans MESO MASK® et MESO-C® de Filorga.

- Pour une action raffermissante à long terme

On utilise l'acide hyaluronique fractionné de moyen poids moléculaire. Ce sont les laboratoires Avène qui ont été les premiers à breveter la technique permettant de le découper. Ces fragments pénètrent jusqu'à la jonction épidermique d'où il réactive les sites responsables de la synthèse d'acide hyaluronique par les fibroblastes. C'est justement ce qui est nécessaire et suffisant pour recapitoner la peau de l'intérieur et à tous les niveaux. On le trouve dans ELUAGE® d'Avène et TIME ZONE® d'Estée Lauder.

C'est un actif de référence « à tout faire », à condition de savoir s'en servir. Il est souvent associé à de la vitamine C qui aide l'acide hyaluronique à mieux pénétrer dans le tissu conjonctif.



Action des Fragments d'Acide Hyaluronique (HAF) sur le derme (67).

De nombreuses marques l'incorporent dans leurs préparations anti-âge :

Chez Liérac, il tient une place de choix dans le nouveau Soins de Teint, un fond de teint anti-âge lissant. Boosté par un extrait de myrtille, l'acide hyaluronique lisse la peau en surface. Il redensifie les ridules tandis que des extraits végétaux stimulent en profondeur la production de collagène.

Chez Nuxe, il est encapsulé dans des sphères pour combler les rides à leur racine et lisser la peau avec une multitude d'actifs végétaux – graines d'hibiscus, d'aneth, extraits de souci, de cacao, de rosier muscat, huile de bourrache – et de vitamines A, C, et E pour restaurer les peaux matures dans les nouveaux soins AROMA-VAILLANCE.

La combinaison proxylane/acide hyaluronique explique le succès fracassant du SOIN CRÉATEUR DE JEUNESSE DERMA GENÈSE® de L'Oréal Paris, qui redonne à la peau son aspect juvénile et rebondi.

Il n'a pas été oublié dans le nouveau soin CONTOUR DES YEUX ET DES LÈVRES® d'Eucerin.

L'acide hyaluronique favorise également la guérison des blessures. En effet, il entre dans toutes les phases du processus de cicatrisation. Son action sur le tissu de granulation permet d'accélérer la cicatrisation et la réépithélialisation des lésions cutanées. Son pouvoir hygroscopique permet de maintenir un environnement humide favorable au processus de régénération tissulaire.

L'acide hyaluronique favorise également l'angiogenèse des tissus en phase de réparation. En médecine esthétique, il est utilisé en remplacement du collagène pour le comblement des rides. Il a l'avantage d'être moins allergisant que ce dernier et de produire un effet plus durable. Il est biodégradable, les injections doivent être renouvelées tous les 6 à 12 mois.

E. L'association rétinaldéhyde/acide hyaluronique

On a observé que l'acide hyaluronique, principal constituant de la matrice extracellulaire, diminue progressivement au cours du vieillissement. L'acide hyaluronique, en dehors de ses propriétés physiques participant à la visco-élasticité de la peau, est une molécule biologiquement active, induisant une signalisation intracellulaire suite à sa liaison avec un récepteur membranaire appelé CD44. Une étude (83) chez la souris a montré que les deux principales réponses biologiques résultant de l'activation du CD44 sont la régulation de la prolifération kératinocytaire et le contrôle de l'homéostasie locale de l'acide hyaluronique. Chez les patients atteints de vieillissement cutané, on peut observer une diminution des concentrations cutanées d'acide hyaluronique, de CD44, ainsi que des récepteurs erbB1 au facteur de croissance épidermique HB-EGF (*Heparin-binding epidermal growth factor*), résultant en une diminution de la prolifération kératinocytaire.

Les laboratoires Avène ont créé l'innovation avec l'association de fragments d'acide hyaluronique et de rétinaldéhyde, rencontrée dans les produits ELUAGE®. Cette association prouve qu'il existe un croisement pharmacologique des voies de signalisation entre ces deux molécules.

Après application de rétinaldéhyde seul, on remarque une augmentation :

- De l'acide hyaluronique dans l'épiderme et le derme ;
- Du nombre de CD44, récepteur de l'acide hyaluronique ;
- De HB-EGF, facteur de croissance épidermique liant l'héparine à son récepteur, erbB1-4 ;
- De ce récepteur erbB1-4 ;
- De la métalloprotéinase matricielle 7 (MMP7).

Les rétinoïdes topiques induisent une hyperplasie épidermique en activant la voie de signalisation dépendante de l'HB-EGF. En effet, CD44 régule la prolifération des kératinocytes et contrôle l'homéostasie locale d'acide hyaluronique. Cela est effectif uniquement en présence de métalloprotéinase, du facteur de croissance et de son récepteur. L'acide hyaluronique en fragments moyens induit l'expression des ARNm des acide hyaluronique synthases. Ces fragments ont un poids moléculaire idéal de 360 kdaltons qui permet de les lier au mieux au récepteur CD44. En effet, l'apport cutané d'acide hyaluronique entier est inutile car son poids moléculaire élevé empêche toute absorption cutanée.

L'administration topique de rétinoïdes sur la peau de souris induit une hyperplasie de l'épiderme mais aussi une augmentation accrue de l'expression des gènes du récepteurs CD44 et de l'acide hyaluronique synthétase et de ce fait une augmentation de la quantité d'acide hyaluronique au niveau de la peau.

Une étude menée par l'équipe de Cordero A (84) a mesuré l'efficacité de l'association RAL-HA dans la correction du photovieillissement cutané. Pour cela 1462 sujets ont appliqués quotidiennement des mélanges pendant 90 jours. Le premier groupe a reçu

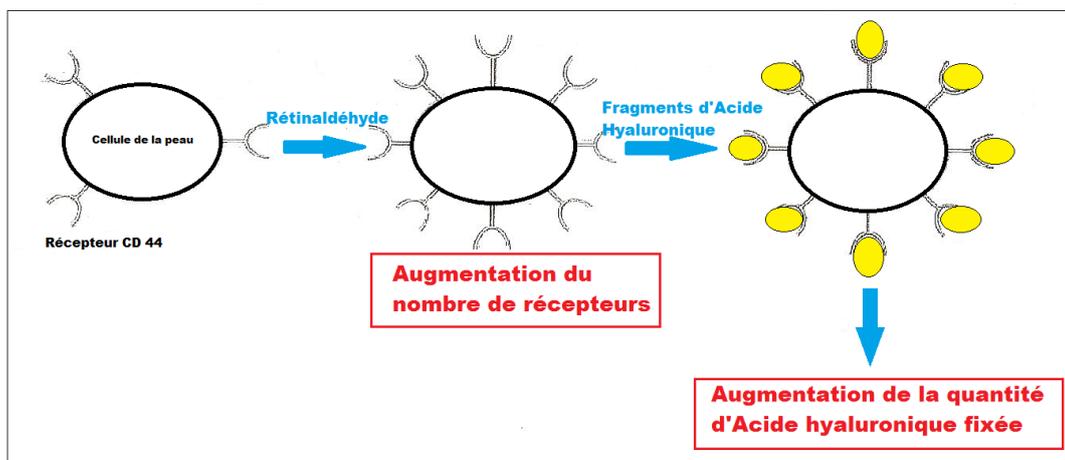
l'Eluage® crème soit 0,05% de RAL et 0,5% HA fractionné, le second l'Eluage® concentré antirides soit 0,05% de RAL et 1% de HA fractionné, le troisième groupe a reçu les deux produits. La gravité du photovieilissement a été évaluée dans les trois groupes par des dermatologues à J0, J30 et J90 basée sur l'échelle de Larnier. Les rides, les sillons et les signes cliniques du vieillissement ont été évalués en utilisant une échelle de 4 points. Le microrelief de la peau au niveau de la patte d'oie est évalué par profilométrie optique. Les résultats ont conclu en une amélioration significative du photovieilissement global par baisse du score de Larnier dans les trois groupes ($p < 0,001$). Une amélioration significative des rides a été montrée dans les groupes 2 et 3 :

- rides du front (-19% et -10% respectivement, $p < 0,001$),
- les sillons nasogéniens (-20% et -16%, $P < 0,001$),
- les rides péribuccales (-34% et -23%, $P < 0,001$).

Les signes cliniques de photovieilissement sur l'ensemble du visage sont améliorés de façon significative dans les groupes 1 et 3 :

- L'élasticité (-32% et -33% respectivement, $p < 0,001$),
- L'hyperpigmentation (-34% et -31%, $P < 0,001$).

Conclusion: Cette étude clinique a montré l'efficacité de la combinaison RAL-HA fractionné dans la gestion du vieillissement cutané dans une large cohorte de patients.



Synergie d'action du rétinaldéhyde et de l'acide hyaluronique (67).

En conclusion, ces deux molécules développent une synergie d'action lorsqu'elles sont utilisées ensemble. Cela s'explique par leur mode d'action étroitement lié au CD44. Ainsi, la liaison des fragments d'acide hyaluronique sur son récepteur CD44 déclenche la synthèse physiologique d'acide hyaluronique par les cellules. L'action est donc celle retrouvée à l'état naturel, il en découle :

- Une hydratation, par la structure hygroscopique de l'acide hyaluronique ;
- Une prolifération des fibroblastes et la synthèse des fibres de soutien dermique ;
- Une prolifération des kératinocytes et la restauration de l'épiderme.

De plus, la présence de rétinaldéhyde multiplie le nombre de ces récepteurs CD44, augmentant ainsi indirectement la fixation des fragments d'acide hyaluronique.

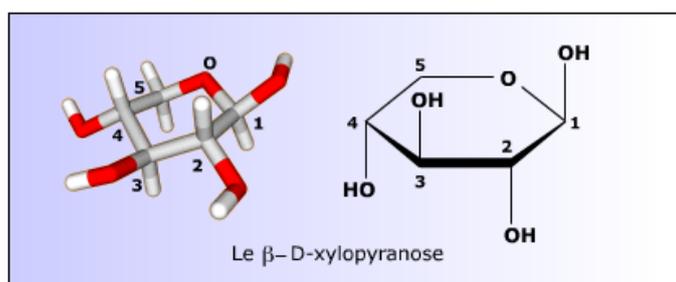
F. Le D-Xylose et ses esters

Le xylose (aussi appelé sucre de bois) est l'un des composants majeurs de l'hémicellulose qui sert de liant à la cellulose dans les plantes. Le xylose est un sucre simple constitué d'une chaîne de 5 carbones associée à une fonction aldéhyde (C₅H₁₀O₅), c'est un aldose. En cosmétique on utilise la forme Dextrogyre.

Le D-xylose, ses esters ainsi que les oligosaccharides contenant du xylose permettent de stimuler de manière importante et significative la synthèse et la sécrétion des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes par les fibroblastes humains. De ce fait, le D-xylose peut être aussi utilisés pour prévenir ou traiter les effets du vieillissement cutané, en particulier les effets sur le derme qui est le siège d'un fort déclin de la teneur en protéoglycanes et en GAG avec l'âge.

Les compositions à base de xylose, grâce à leur action stimulante de la synthèse des PG et des GAG, peuvent aussi être utilisées dans des compositions à usage topique cosmétiques afin de favoriser l'hydratation de la peau.

Une étude in-vitro, menée par Bonte (85), a mis en culture des kératinocytes humains en présence de D-Xylose, dans un milieu contenant deux traceurs radioactifs qui s'incorporent dans la chaîne osidique des protéoglycanes et glycosaminoglycanes lors de la synthèse de ces molécules. Ces traceurs permettent de mesurer la quantité de PG et GAG. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation importante et significative des GAG radioactifs sécrétés dans les cultures traitées par la D-xylose par comparaison avec les cultures témoins. On voit ainsi que le D-xylose stimule très fortement la synthèse, ainsi que la sécrétion extracellulaire, des protéoglycanes et glycoaminoglycanes par les kératinocytes de l'épiderme humain. Le D-xylose apparaît comme un agent particulièrement intéressant en cosmétique permettant d'obtenir une restauration de l'hydratation de l'épiderme et du volume de la peau.



Structure cyclique du D-Xylose (85).

Les laboratoires La Roche Posay et Vichy proposent donc un actif original et breveté, le Pro-Xylane®. Cette molécule est construite à partir de ce sucre naturel. Ce Pro-Xylane possède donc les propriétés du xylose, il est donc capable de retenir plusieurs fois son poids en eau et en nutriments afin de renforcer la substance fondamentale. Le Pro-Xylane® stimulerait la synthèse de glycosaminoglycanes et de collagène, mais également celle des fibres d'ancrage nécessaires à une bonne cohésion de la jonction dermo-épidermique. Il reconstruit la matrice cutanée pour redonner à la peau volume, densité et fermeté.

Chez Vichy, Néovadiol associe le Pro-Xylane® au Phyto-Complex de Soja®, complexe exclusif à l'action densifiante, et à l'Isobioline®, un actif agissant sur la lipostructure pour restaurer les fonctions de maintien de la peau. Grâce à cette double action densifiante intensive et lipo-restructurante, les courbes du visage se refontent.

Chez la Roche Posay, le Pro-Xylane® est associé à l'arginine et la sérine, qui permettent une hydratation optimale car il s'agit d'acides aminés entrant dans la composition des facteurs naturels d'hydratation (NMF), mais aussi au beurre de karité pour la nutrition et au Mécoryl XL® pour une protection contre les UVA et UVB.

G. Les vecteurs accélérateurs de collagène III

Le collagène entre dans la composition de nombreux tissus auxquels il confère résistance et souplesse. Cette protéine fabriquée par les fibroblastes du derme est la plus abondante du corps. Malheureusement, dès 25 ans, les fibres de collagène se dégradent et ne jouent plus correctement leur rôle de maintien. Les tissus glissent vers le bas du visage, les volumes se creusent, les ongles et les cheveux subissent des altérations.

Parmi les 19 types de collagène, deux sont majoritaires au sein du derme, ceux de type I et III.

Le collagène de type I forme des fibres épaisses qui constituent les gros faisceaux de collagène du derme profond. Il participe à la rigidité et à la résistance des tissus. Avec l'âge, il est de plus en plus prédominant (plus de 80 %), les fibres deviennent plus rigides et moins souples, ce qui entraîne une perte de fermeté de la peau.

Le collagène de type III est constitué de fibres fines, hydrosolubles. Abondamment synthétisé pendant la vie fœtale et l'adolescence, il donne à la peau des enfants cet aspect doux, velouté et rebondi. Il apporte souplesse et tonicité à la peau. Avec l'âge, le collagène III diminue au profit du collagène I. La peau perd ses qualités premières. Ce collagène III correspond au collagène de la jeunesse, il est donc important de chercher à le restaurer et à le maintenir pour ne pas laisser s'installer les effets du temps.

Pour relancer la production de collagène III, il faut donner des ordres au derme et l'obliger à produire davantage de collagène. La communication intercellulaire au sein de la peau fait intervenir des messagers spécifiques sous la forme de très petites molécules, les cytokines. Informées des événements qui se produisent à la surface de la peau, elles réagissent et donnent des ordres très spécifiques aux cellules comme se multiplier et plus particulièrement fabriquer du collagène. Avec l'âge ces cytokines deviennent moins performantes, il faut donc les redynamiser.

L'idée est donc de trouver une molécule capable de reprogrammer la synthèse de ce collagène précieux. Il s'agit des vecteurs de collagène III. Ce sont des structures de forme polygonale à structure liposomique, composées d'un lipoaminacide particulier qui agit comme un émetteur en reproduisant exactement l'activité de la cytokine, la protéine spécifique assurant les communications inter et intracellulaires responsables de la stimulation de synthèse du collagène III. L'activation de cette synthèse permet de retrouver la cohésion et les particularités structurales d'une peau jeune, sans provoquer de prolifération qui appauvrirait le capital cellulaire. Ces vecteurs de collagène III modulent donc leur action selon les besoins cutanés et préviennent par conséquent le vieillissement de la peau.

Les soins de la ligne COHÉRENCE® de Liérac apportent une réponse magistrale au vieillissement cutané et à la perte de fermeté de la quarantaine, grâce à l'action ciblée des vecteurs accélérateurs de collagène III. Ces vecteurs permettent de reprogrammer la synthèse du collagène III et assurent une peau lisse et ferme et des contours parfaitement redessinés. La

présence d'agents ultra-hydratants et d'un complexe multivitaminé assure une peau souple et tonique pour toute la journée. Jour après jour, la peau est comme liftée, plus tendue et plus ferme au toucher elle devient visiblement plus lisse et l'ovale se redessine. Les produits de la gamme COHÉRENCE® sont composés de vecteurs accélérateurs de collagène III à 4 %, de microémulsions de vitamines C, B5, B6, E, du gamma-orizanol et d'une base ultraprotectrice antidéshydratante. Les vecteurs accélérateurs de collagène III renforcent jour après jour le maillage et l'architecture de la peau. (86).

H. Le palmitoyl pentapeptide-3

Cette micro-protéine d'origine biotechnologique qui répond au nom commercial de Matrixyl® appartient à la famille des matrikines, fragments peptidiques messagers du processus naturel de réparation des tissus. Le palmitoyl pentapeptide-3 est composé d'une séquence de cinq acides aminés biomimétiques, c'est-à-dire reproduisant de façon naturelle la partie terminale du collagène I, associé au palmitoyl. C'est donc palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser. Il stimule les fibroblastes, les cellules responsables de la synthèse des fibres de collagène et d'élastine, pour reconstituer la matrice extracellulaire de la peau. Le Matrixyl® active de ce fait la synthèse des collagènes I, IV et VII, des fibronectines et des glycosaminoglycanes pour véritablement retisser la peau là où les rides se sont installées. Il agit naturellement au cœur de l'épiderme en réveillant les cellules et en stimulant la synthèse des structures principales de soutien du derme et de l'épiderme. Il contribue à la reconstitution naturelle de la matrice extracellulaire. La jonction derme-épiderme est redressée, la peau se « remuscle » elle-même de l'intérieur, elle est plus douce, les rides sont estompées. (87).

On retrouve ce Matrixyl® dans les produits de la gamme AROMA-VAILLANCE® de Nuxe. Dans ce produit, le Matrixyl® est associé au siegesbeckia, ils font l'objet d'un brevet exclusif NUXE. Le siegesbeckia est une plante originaire de Madagascar, surnommée « colle-colle », traditionnellement utilisée pour son action réparatrice sur les blessures. Elle a un rôle de protection des fibres de collagène.

III. LES PRODUITS RELANÇANT LA SYNTHÈSE DES HSP

L'extrait d'Opuntia

La croissance et la prolifération des organismes vivants supposent une grande autonomie non seulement pour restaurer le matériel génétique, garant de la pérennité de l'espèce, mais aussi pour réparer les lésions de leur corps, afin de préserver leur intégrité. Ces deux nécessités font appel à des systèmes biologiques complémentaires.

Effectivement, les conditions de stress ou d'agression sont de nature à altérer la qualité de la synthèse des protéines. Il existe des plantes particulièrement adaptées aux conditions climatiques sévères et stressantes, c'est notamment le cas des plantes vivant dans les zones arides des déserts chauds ou froids ou dans les zones d'altitude. Ces plantes possèdent un métabolisme chlorophyllien particulier faisant intervenir un cycle du carbone, appelé CAM (« Crassulaceae Acid Metabolism »). Les plantes de la famille des Cactacées, des Crassulacées et des Saxifragacées sont bien adaptées à ces conditions de stress thermique, elles possèdent ce métabolisme CAM. Le fruit de ces plantes est particulièrement sensible aux conditions climatiques. Il y a tout lieu de penser qu'il dispose de moyens pour protéger ses

synthèses protéiques. En effet, il existe un système activant ou amplifiant la synthèse de substances biologiques protectrice : les protéines de choc thermique. Elles sont surtout abondantes dans le fruit lors de sa formation.

Ces molécules, appelés également HSP (heat shock protein), sont des protéines chargées de protéger la cellule. Elles vont être capables de restructurer puis de protéger le tissu cutané qui subit des agressions. Leur fonction est d'amener à maturation les autres protéines indispensables en les faisant passer d'une forme linéaire inactive à une forme tridimensionnelle spécifique active. Elles sont donc essentielles à l'intégrité des cellules et à leur survie en cas de stress. Elles sont, de par leur fonction, aussi appelées molécules chaperonnes. Ces protéines sont également physiologiquement synthétisées par l'organisme humain. La peau du jeune adulte humain est particulièrement bien adaptée pour répondre rapidement à l'agression car elle est capable de synthétiser de grandes quantités de protéines de choc thermique pour protéger la conformation des protéines au cours de la synthèse. Mais il a été démontré que le taux de production des protéines de stress chutait avec le temps, et que par conséquent la peau était moins bien protégée et ce qui fait que l'aptitude à répondre à une agression est de moins en moins adaptée. Ceci a pour conséquence la mort de nombreuses cellules, le défaut de protection, et une diminution du capital cellulaire, qui se traduit, notamment au niveau de la peau, par la diminution du nombre de kératinocytes disponibles pour protéger le derme. Et donc la peau vieillit plus vite.

Le terme de stress doit être pris au sens large : il comprend des stress de diverses origines, qu'il s'agisse d'élévation de température (d'où le nom de protéines de choc thermique), de stress oxydatifs, d'irradiations aux UV, d'infections virales ou bactériennes, ou de stress consécutifs à divers stimuli tels qu'une privation nutritionnelle, une agression mécanique ou un choc métabolique. C'est pourquoi, les protéines de choc thermique sont synthétisées par les cellules pour répondre aussi bien aux agressions d'origine chimique (poisons, ...), physique (rayonnements ionisants, osmolarité, pH, ...), biologique (cytokines), ou mécanique.

Il existe des HSP constitutives, c'est-à-dire présentes en permanence dans les tissus pour accompagner la synthèse et le repliement des protéines, en évitant la formation d'agrégats anormaux (rôle dans le vieillissement intrinsèque), et des HSP inductibles qui vont être produites lors d'un stress, permettant aux cellules de diminuer les lésions, de réparer les cellules endommagées et d'éliminer les molécules abimées (rôle dans le vieillissement extrinsèque). Avec l'âge, la production des HSP constitutives va considérablement diminuer, ce qui implique une désorganisation de l'architecture cutanée puisque les protéines vont être mal formées et s'accumuler, et les HSP inductibles seront moins exprimées face à un stress.

Les Cactacées constituent une famille de plantes dicotylédones, communément appelées cactus, appréciées pour leurs formes curieuses et leurs fleurs brillamment colorées. Un des genres les plus répandus de la famille des Cactacées est constitué par les Opuntias. On utilise la peau du fruit d'Opuntia, plus spécifiquement celui du figuier de Barbarie, puisque les substances à activité biologique extraites de la peau de ce fruit manifestent des propriétés pharmacologiques très intéressantes, notamment sur le métabolisme des HSP, et trouvent de ce fait un emploi en thérapeutique et en cosmétique. Ces substances agissent sur les cellules des êtres vivants en accélérant et en amplifiant la synthèse des protéines de choc thermique. Elles sont destinées à aider les cellules des êtres vivants, pour améliorer leur résistance à un stress ou pour prévenir et traiter les conséquences de diverses agressions.

Dans une étude, la substance étudiée provient d'un extrait alcoolique obtenu à partir de la peau de fruits d'*Opuntia ficus-indica* ou figue de Barbarie. Cette substance est dénommée par la suite d'extrait d'*Opuntia*. L'étude porte sur une culture de kératinocytes mise en contact avec l'extrait d'*Opuntia*. Les HSP sont révélés par immunofluorescence indirecte, ils apparaissent entre 10 et 20 mn après incubation dans la culture de kératinocytes en présence d'extrait de Cactacées alors que dans les milieux de culture contenant des cellules non incubées avec l'extrait d'*Opuntia*, les HSP n'arrivent qu'une à deux heures plus tard. Ainsi, la présence d'extrait d'*Opuntia* dans le milieu de culture permet une activation du processus de synthèse d'HSP par rapport à ce que développe la cellule non traitée. La synthèse est amplifiée et est activée plus rapidement. (90).



Opuntia ou Figuier de Barbarie et ses fruits (122).

La stimulation de la synthèse de molécules telles que les HSP paraît donc être évidente dans le cadre de la prévention du vieillissement cutané et dans le maintien des structures de la peau. L'extrait du figuier de Barbarie est présent dans la crème RELANCE® de Lierac sous le nom d'*Opuntia G.* (89).

LUTTE CONTRE LE VIEILLISSEMENT INDUIT

Parallèlement au vieillissement intrinsèque qui touche chacun d'entre nous quel que soit son mode de vie, s'ajoute, comme on l'a déjà vu, le vieillissement extrinsèque fortement dépendant de nos habitudes de vie. À ce niveau, la différence interindividuelle est énorme, en effet, suivant les risques pris par chacun, la peau vieillit différemment. Notre peau supporte les effets physique, chimique, biologique et psychosociologique du monde qui nous entoure mais ces réactions changent le cours de la génétique sans être elles-mêmes génétiquement programmées. Rappelons-le, ce vieillissement extrinsèque est en relation avec des phénomènes oxydatifs et de glycosylation qui contribuent à modifier l'apparence. On étudiera donc la lutte contre les méfaits du stress oxydatif et de la glycation, ainsi que la lutte contre la peau sèche, le vieillissement actinique, tabagique, hormonal et celui lié au stress.

Il faut savoir que les laboratoires, suite à des recherches complexes, sortent leurs propres produits antiradicalaires, en font leur concept spécifique, et l'incorporent alors dans toute leur gamme anti-âge.

I. LUTTE CONTRE LE STRESS OXYDATIF

Comme nous l'avons vu plus haut, l'organisme dispose d'un ensemble de moyens endogènes de défense contre les radicaux libres. Ils lui permettent de combattre ou de retarder les effets délétères des agressions qui accélèrent le vieillissement chronologique. Ce système de protection antiradicalaire repose sur l'existence au sein de l'organisme de petites molécules piègeuses, de systèmes enzymatiques et de piègeurs d'ions métalliques. Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydantes et consomment beaucoup d'énergie pour contrôler leur niveau d'espèces réactives de l'oxygène. Et les systèmes de défense antioxydante endogènes peuvent parfois être débordés par l'existence d'un surplus de radicaux libres, il en résulte des lésions cellulaires impliquées dans le vieillissement. Il faut alors faire appel à des moyens exogènes de lutte contre le vieillissement cutané soit par voie orale soit par voie topique au moyen des cosmétiques. (91).

A. La défense antioxydative par voie orale via les compléments alimentaires

La supplémentation antioxydative par voie orale permet d'apporter à la peau des nutriments ayant la propriété de pouvoir neutraliser l'oxydation cellulaire pour assister la peau dans son rôle de défense antiradicalaire. Il s'agit essentiellement de vitamines et d'oligoéléments. Les effets sur la santé de vitamines antioxydantes et de minéraux dans l'alimentation humaine sont les plus controversées.

1. L'étude SU.VI.MAX 2 : comportement alimentaire et qualité du vieillissement

Au printemps 1994 une campagne nationale se déroule dans le but de recruter 13 017 personnes (des hommes entre 45 et 60 ans, et des femmes entre 35 et 60 ans) pour participer à

l'étude SU.VI.MAX 1 (SUpplémentation en VIamines et en Minéraux AntioXydants). L'objectif est d'étudier l'effet combiné de vitamines antioxydantes et de minéraux à des doses nutritionnelles sur la qualité de vie liée à la santé dans un échantillon d'adultes sains français. Cette étude, réalisée par l'équipe de Serge Hercberg le directeur de l'unité Inserm 557 «Epidémiologie nutritionnelle», a permis de tester l'impact d'un apport en micronutriments antioxydants à des doses nutritionnelles sur l'incidence des cancers, des cardiopathies ischémiques et sur la mortalité. L'essai a été randomisé en double aveugle. Le groupe expérimental a consommé 6mg de bêta-carotène, 120mg de vitamine C, 30mg de vitamine E, 20mg de Zinc et 100µg de sélénium par jour pendant 8 ans. Les principaux résultats de cette étude sont :

- La supplémentation en antioxydants n'a pas d'effet sur l'incidence des maladies cardiovasculaires ischémiques.
- La supplémentation en antioxydants a un effet sur l'incidence des cancers chez les hommes uniquement.
- La supplémentation a également un effet sur la mortalité chez les hommes uniquement.

Quatre ans après la fin de l'étude SU.VI.MAX, 7000 candidats ont accepté de continuer l'aventure. Pour l'étude SU.VI.MAX 2, il s'agit d'établir le rôle de l'alimentation sur la qualité du vieillissement et le développement de pathologies. L'objectif est de mieux comprendre l'impact de nos comportements alimentaires et de notre état nutritionnel sur la qualité du vieillissement. Grâce aux données récoltées depuis 13 ans, dans le cadre de la cohorte SU.VI.MAX, et grâce à de nouveaux bilans de santé réalisés à l'hôpital, le vieillissement de cette population va être étudié sous tous les angles : fonctions cognitives et troubles de l'audition, état osseux, troubles de l'équilibre, la mobilité et les performances physiques etc.

L'objectif principal des chercheurs de l'Inserm est d'étudier le lien entre les habitudes alimentaires (et/ou certains facteurs nutritionnels spécifiques) de ces personnes suivies depuis 1994, et la qualité globale du vieillissement évaluée 10 à 12 années plus tard. Un indicateur global du vieillissement sera mis au point par les chercheurs à partir de différentes composantes : fonctions cognitives, humeur, état nutritionnel, état osseux, troubles de l'équilibre, troubles sensoriels, santé ressentie, intégration sociale, mobilité et performances physiques, pathologies éventuelles.

Chacune des composantes fonctionnelles liées à la qualité du vieillissement, telles que les fonctions cognitives et dépression, le risque de sarcopénie (diminution de la masse musculaire) ou d'ostéoporose, l'insulino-résistance, la qualité de vie, les maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge) est également étudiée individuellement.

L'avantage pour ces 7000 personnes sélectionnées (3500 femmes et 3500 hommes de 55 à 72 ans), les données précises ont déjà été recueillies depuis 1994, concernant l'alimentation, l'activité physique, le suivi de l'état de santé, la qualité de vie, et certaines autres caractéristiques du mode de vie ainsi que de nombreuses données cliniques et biologiques. Ces personnes sont réparties dans toute la France.

Les contraintes socio-économiques, les préférences alimentaires, et le niveau d'activité physique a été pris en considération en tant que déterminants des comportements alimentaires, du statut nutritionnel et de la qualité du vieillissement.

Le déroulement de l'étude

Pour l'ensemble des volontaires, le suivi consiste d'une part à remplir des questionnaires alimentaires de manière régulière et d'autre part à réaliser un bilan de santé complet dans un centre gériatrique tous les 4 ans.

Des questionnaires sur les habitudes alimentaires :

Les données sur la consommation alimentaire sont recueillies tous les ans au moyen d'un questionnaire spécifiquement mis au point. Les apports nutritionnels (vitamines et oligoéléments antioxydants, acides gras polyinsaturés etc.) a été calculés très précisément par les chercheurs de l'Inserm.

Les questionnaires recensent également des données sur les conditions et autres habitudes de vie (consommation de tabac, activités pratiquées et réseau social, statut marital, niveau d'études, profession pratiquée), la prise régulière de médicaments, de compléments en vitamines et minéraux, de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause pour les femmes, les antécédents médicaux personnels et familiaux.

Le bilan de santé :

Puis les participants ont été convoqués dans un des 72 centres hospitaliers partenaires du projet pour une consultation en hospitalisation de jour. Au cours de cette consultation gériatrique un bilan complet de l'état de santé est réalisé afin d'évaluer 6 grandes composantes :

- l'état nutritionnel;
- les fonctions cognitives;
- l'humeur ;
- l'état clinique complet;
- les fonctions visuelles et auditives;
- l'état locomoteur, l'équilibre postural et le risque de fracture ostéoporotiques.

En marge de ces 6 grandes composantes, les chercheurs ont étudié également les douleurs ressenties, la qualité du sommeil (plainte, somnolence diurne, consommation régulière d'hypnotiques), et la conduite automobile (difficultés ressenties lors de la conduite automobile) de ces 7000 volontaires.

Un bilan neuropsychologique a permis de dépister des signes précoces du vieillissement cérébral. Un prélèvement sanguin a été, quant à lui, effectué lors de la consultation gériatrique afin de constituer une banque biologique.

Les principaux résultats de cette étude sont :

- La supplémentation est bénéfique pour une meilleure mémoire verbale et à un meilleur langage, ceux-ci étant particulièrement vulnérables au vieillissement cérébral et à la maladie d'Alzheimer. Il n'y a pas d'amélioration du fonctionnement exécutif.
- Une alimentation saine et une bonne qualité de vie permettent de maintenir le poids, le tour de taille, la géométrie et les fonctions cardiaques chez l'adulte vieillissant.
- Les pertes cognitives qui peut être des indicateurs précoces de déclin cognitif, sont moins fréquentes chez les personnes âgées qui consomment des acides gras à longue chaîne n-3 et/ou du poisson. Ceci grâce à leurs structures qui possèdent des propriétés anti-inflammatoire et anti-thrombotique.
- La consommation de fruits et légumes peut être associée à une diminution de pression artérielle et d'une plus faible augmentation au fil des ans un sujet sous placebo. Ceci peut avoir des implications pour la prévention de l'hypertension qui apparaît avec le vieillissement.

2. Apport de vitamines

Ces vitamines sont antioxydantes. Il est question essentiellement des vitamines A, C et E. Mais attention il ne s'agit pas de déséquilibrer l'apport d'une vitamine par rapport à une autre. Il est important de consommer toutes les vitamines dans des proportions raisonnables. (93).

La vitamine E est la vitamine antioxydante par excellence. Elle freine le processus de destruction des cellules provoqué par les radicaux libres. Elle participe de plus à la prévention du vieillissement cutané en protégeant la vitamine A et en améliorant la tolérance de la peau au soleil. On en retrouve dans PHYTOBRONZ® de Arkopharma, SÉLÉNIUM ACE® de Merck médication familiale, MÉNOLIFT ANTI-ÂGE® de Physcience...

La vitamine C participe à la défense contre les radicaux libres, mais aussi contre les infections. Elle favorise la cicatrisation des plaies. La vitamine C est, par ailleurs, indispensable à la formation du collagène. On en retrouve dans SÉLÉNIUM ACE®, MÉNOLIFT ANTI-ÂGE®, INNÉOV FERMETÉ® de l'Oréal...

La vitamine A joue un rôle dans la cicatrisation, assure la souplesse de la peau et renforce ses défenses naturelles. Une carence en vitamine A donne entre autres une sécheresse de la peau et des muqueuses, phénomènes qui favorisent le processus de vieillissement. La vitamine A est tératogène, on ne délivrera pas de compléments alimentaires à base de vitamine A à une femme enceinte. On en retrouve dans SÉLÉNIUM ACE®, MÉNOLIFT ANTI-ÂGE®, CONCENTRÉ JEUNESSE® des 3Chênes...

3. Apport d'oligoéléments

Nous l'avons vu, les oligoéléments tels que le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium, le silicium ou le fer sont des éléments essentiels au bon fonctionnement de certaines enzymes de détoxification cellulaire. Ils présentent par ailleurs un certain potentiel à participer à la différenciation cellulaire des kératinocytes et fibroblastes, et participent à la trophicité du derme et de l'épiderme. Leur présence est par conséquent indispensable dans l'organisme. (93).

Les apports nutritionnels conseillés sont de 3 mg par jour pour le cuivre, 15 mg par jour pour le zinc, 4 mg par jour pour le manganèse, 70 µg par jour pour le sélénium, 10 mg par jour pour le fer.

Le sélénium-A.C.E.® est un exemple des compléments antiradicalaires par voie orale. Ces complexes actifs réduisent les conséquences de l'agression actinique et sont indispensables à une prévention efficace du vieillissement cutané dû aux radicaux libres.

4. Apport d'acides gras

Les acides gras essentiels sont des acides gras polyinsaturés qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme mais qui lui sont indispensables. Ces acides gras jouent un rôle majeur au niveau de la peau car ils sont les constituants majeurs du film hydrolipidique qui permet de retenir l'eau à la surface de la peau pour éviter la déshydratation. La couche cornée d'une peau jeune contient environ 13 % d'eau et cette teneur diminue avec l'âge jusqu'à environ 7 %. Cette baisse de l'hydratation est responsable d'une diminution de la souplesse de la peau et donc de l'apparition de rides : la peau perd 2/3 de sa souplesse si on diminue de 25 % sa teneur en eau. Avec l'âge, la diminution de la cohésion de l'épiderme entraîne aussi des pertes d'eau et augmente cette sécheresse. Pour maintenir un bon état d'hydratation de la peau, l'intégrité des membranes des cellules cornées et du ciment intercellulaire qui solidarise les cornéocytes, la qualité du film hydrolipidique de surface sont essentielles ; les lipides font également partie de la composition des membranes cellulaires. Les deux familles, oméga-3 et

oméga-6, sont nécessaires au bon équilibre de la peau et à son intégrité. Leur carence entraîne des troubles de la kératinisation et de la fonction de barrière de la couche cornée. (93).

On va donc les retrouver dans les compléments alimentaires sous forme de capsules associées à de la vitamine E. Ces capsules participent à une hydratation cutanée de l'intérieur. Les acides gras rencontrés sont des acides gras polyinsaturés de la famille des n-3 (oméga-3), n-6 (oméga-6), n-7 et n-9. On en retrouve dans les produits suivants :

- Oméga-6 dans les gélules d'huile de bourrache d'ARKOGÉLULES®, gélules d'huiles d'onagre de ARKOGÉLULES®...
- Oméga-3 dans HYDRATANT ĆENOBIOL OMÉGA 3®...

5. Les autres substances antioxydantes

Nous l'avons vu, le bêta-carotène est le précurseur de la vitamine A, mais il possède également une activité antioxydante. On en retrouve par exemple dans PHYTOBRONZ®...

- La lutéine est l'un des trois pigments caroténoïdes se trouvant en très forte concentration dans la rétine et possédant des propriétés antioxydantes ; elle est intéressante dans les compléments alimentaires, par exemple ĆENOBIOL® ANTIRIDES, ĆENOBIOL® LIFTING... On la retrouve également dans les épinards et les brocolis.

- Le lycopène est un autre antioxydant de la famille des flavonoïdes utilisé dans ces compléments pour ses propriétés. Il est présent dans les tomates, goyaves et pamplemousses roses. On le retrouve dans ĆENOBIOL® SOLAIRE...

- Le pycnogénol est issu de l'écorce du pin maritime, c'est un antioxydant hydrophile qui protège le collagène et favorise sa régénération améliorant ainsi l'élasticité de la peau. Il recycle la vitamine C, indispensable à la synthèse du collagène. D'autre part il améliore la microcirculation cutanée, favorisant l'apport des nutriments au niveau de l'épiderme. On en retrouve dans les produits suivants : ADVANCED ANTIOXYDANT® gélules végétales, Evelle Pharma Nord...

- Les oligomères proanthocyanidiques sont retrouvés dans les légumes, fruits, céréales mais aussi dans les pépins de raisin et l'écorce de pin maritime. Ce sont des flavonoïdes, donc ils présentent des propriétés antioxydantes, ils renforcent également la microcirculation et protègent les fibres d'élastine et de collagène. On en retrouve dans EXPERT PEAU RIDES COMBLEUR COLLAGÈNE®, comprimés de Forte Pharma.

- Le resvératrol améliore l'élasticité, l'éclat et la tonicité de la peau. C'est un très bon antioxydant qui stimule le renouvellement cellulaire. Il est retrouvé dans ĆENOBIOL® FEMME 45 + ANTI-ÂGE, capsules.

- Les isoflavones de soja appartiennent à la famille des phyto-estrogènes ; naturellement présents dans les plantes, ils présentent une structure proche de l'estradiol, hormone sexuelle de la femme. Ils présentent des propriétés antioxydantes.

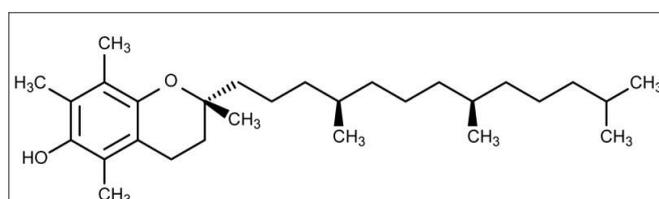
Les vitamines, oligoéléments, flavonoïdes ou acides gras retrouvés dans les compléments nutritionnels sont donc tous des éléments qui, pris par voie orale, agissent dans le tissu cutané. La cosmétique pourra les utiliser, mais les laboratoires pharmaceutiques ont également mis au point des molécules d'origine synthétique à propriétés antiradicalaires. (93).

B. La défense antioxydative par voie topique

Étant donné que les radicaux libres sont considérés comme une des causes du vieillissement tissulaire, en particulier en ce qui concerne l'apparition des rides de la peau, l'introduction d'antioxydants dans de nombreuses crèmes a pour objectif de combattre les effets de ces radicaux libres. Les fabricants de produits cosmétiques introduisent donc dans la plupart de leurs crèmes, et en particulier dans les crèmes solaires, des actifs antiradicaux libres. Les topiques cutanés ont pour but de remédier à l'excès radicalaire au niveau cutané. On ne peut, bien sûr, empêcher la sénescence cutanée, qui comme on l'a vu est inéluctable, mais on peut tenter de la retarder avec l'aide de cosmétiques et de bons conseils d'hygiène de vie. Vitamines, enzymes, oligoéléments, produits d'origine végétale... sont autant de principes actifs en tant que réducteurs incorporés dans les cosmétiques antirides pour leurs propriétés antiradicalaires. Ils vont donc pouvoir réagir avec un oxydant pour le neutraliser. Les produits seront utilisés au sein de vecteurs, pour agir dans des endroits précis, ou dans une formulation spécifique, afin d'optimiser l'action. Notons qu'il en est de même dans l'industrie alimentaire où le rôle des antioxydants consiste à réduire la dégradation des aliments durant l'entreposage. Il faut cependant rester prudent quant à l'efficacité des molécules antioxydantes utilisées en cosmétologie car les radicaux libres restent des molécules très labiles, ce qui signifie que les molécules utilisées doivent se trouver au bon endroit et au bon moment ; il faut donc que les applications soient régulières et utilisées de manière préventive. Il faut également savoir que les molécules antioxydantes doivent être utilisées avec précaution et à des concentrations très étudiées, car si elles ont des effets bénéfiques à petites concentrations, elles peuvent devenir pro-oxydantes à des concentrations plus élevées. (92).

1. Les vitamines

- **La vitamine E et apparentés** : rappelons-le, la vitamine E est un actif majeur dans la lutte antiradicalaire. On l'utilise dans les topiques cutanés sous sa forme active l' α -tocophérol, ou sous forme de précurseur, le pré-tocophéryl. La peau a un fort pouvoir d'absorption de la vitamine E. Il existe deux voies d'absorption de la vitamine E au niveau cutané : la première passe à travers la couche cornée, l'épiderme et la jonction dermo-épidermique, la deuxième passe par le canal pilo-sébacé et l'intérieur des follicules pileux. La vitamine E ralentit le vieillissement cutané en protégeant les membranes cellulaires, sa présence permet la conservation de l'intégrité des lipides membranaires. En effet, les membranes cellulaires sont constituées d'acides gras polyinsaturés, très sensibles à l'oxydation ; en inhibant la formation de radicaux lipoperoxyde au niveau de la cellule, la vitamine E protège également les constituants cellulaires comme les protéines et les acides nucléiques. Remarquons que, outre ses propriétés antiradicalaires au niveau cutané, la vitamine E est utilisée, à concentrations faibles (0,02 à 0,05 %), comme facteur de protection des corps gras oxydables et pour prévenir la formation de peroxydes lipidiques, de radicaux libres et de nitrosamines, au sein des produits cosmétiques, permettant ainsi de maintenir la stabilité des émulsions et de prolonger leur durée de conservation. (95).



Structure de l' α -tocophérol (40).

La vitamine E possède également des propriétés anti-inflammatoires ; en effet, la vitamine E en piégeant les radicaux libres, inhibe le mécanisme de peroxydation des lipides qui aboutit à la formation de prostaglandines, médiateurs physiologiques de l'inflammation. De nombreuses études pharmacologiques ont prouvé cette activité anti-inflammatoire par voie topique, en montrant que la vitamine E diminuait les érythèmes et les œdèmes. On retrouve de la vitamine E dans des produits comme BABYAPAISYL® crème rougeur du siège, Atoderm PO Zinc® crème peau sèche irritée constitutionnelle. La vitamine E a donc une action sur les coups de soleil, une fois formés. En effet, appliquée juste après l'exposition aux UV, la vitamine E réduit l'importance de l'érythème, diminue l'épaississement de l'épiderme et sa desquamation. La vitamine E rentre dans la composition de crèmes comme CALMOBRUL® crème apaisante brûlures et coups de soleil. L'effet anti-inflammatoire de la vitamine E est également initié par d'autres mécanismes comme l'inhibition de la libération d'histamine et la stabilisation des membranes lysosomiales. Les lysosomes, riches en lipides insaturés, sont très sensibles à la peroxydation et la vitamine E prévient leur rupture et empêche ainsi la libération d'enzymes et de médiateurs pro-inflammatoires.

On note également des propriétés protectrices de la vitamine E vis-à-vis des rayonnements UV. L'action protectrice de la vitamine E vis-à-vis des UV peut s'expliquer dans une moindre mesure par ses propriétés absorbantes dans les longueurs d'onde du domaine UVB. La vitamine E fait office de premier barrage protecteur contre le rayonnement solaire nocif, car elle est stockée dans la paroi cellulaire et peut donc arrêter les rayons UV avant que la cellule ne fasse jouer ses propres mécanismes de protection. La cause principale du vieillissement étant due aux effets des radiations UV, la vitamine E, en association avec des filtres solaires, constitue un élément indispensable dans la photoprotection et la lutte contre le vieillissement. Les laboratoires Avène, Vichy, Bergasol et bien d'autres l'incorporent d'ailleurs dans la formulation de leurs produits solaires.

Le derme constitue une cible privilégiée des attaques radicalaires des UV. L'application régulière de vitamine E aide au maintien de ce tissu conjonctif en limitant la formation de ponts entre les molécules de collagène et en inhibant l'hyperplasie des fibres élastiques.

En renforçant le film hydrolipidique de surface et les membranes cellulaires, la vitamine E améliore la fonction de barrière de la peau ; la perte insensible en eau est donc diminuée au fur et à mesure des applications. Les propriétés antirides de la vitamine E sont une conséquence de ses propriétés hydratantes. En augmentant la capacité de rétention d'eau de la peau, la vitamine E améliore son aspect de surface et diminue l'amplitude des rides ; la peau devient plus souple et plus douce.

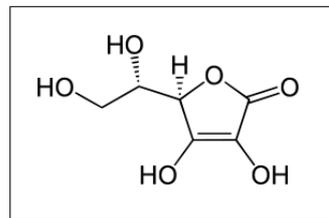
La stabilisation des membranes par la vitamine E, en particulier au niveau vasculaire, améliore la microcirculation cutanée, en facilitant les mouvements des vaisseaux. Cela permet un apport de nutriments augmenté au niveau de la peau et une meilleure évacuation des déchets, la peau retrouve son teint et ses qualités et sa dégradation au fil du temps est ralentie.

L'utilisation du pré-tocophéryl a révélé que cette molécule est plus stable et plus efficace et que sa pénétration au travers des différentes couches cutanées est plus facile que celle de la vitamine E. Localement ce précurseur sera activé en vitamine E par des enzymes.

La vitamine E est retrouvée dans la quasi-totalité des produits antirides (teneur : 0,5 à 5 %), on peut en citer quelques-uns comme DERM AOX® de La Roche Posay, COHERENCE® et

DERIDIUM® de chez Liérac, CELLEBIOTIC® de chez Vichy, NECTALYS® de Galénic, YSTHEAL® de chez Avène...

- **La vitamine C** : un des modes d'action de la vitamine C repose sur son action antiradicalaire, c'est un puissant antioxydant. La vitamine C a une action directe et indirecte en synergie avec la vitamine E. La vitamine C, molécule hydrosoluble, intervient en première ligne pour tenter de neutraliser les radicaux libres, dont la formation augmente avec l'exposition aux agents extérieurs comme le soleil. Les radicaux libres qui ne sont pas interceptés à ce stade vont tenter de s'attaquer aux lipides des membranes cellulaires, c'est là qu'intervient la vitamine E. Les soins réparateurs après-soleil font très souvent appel à des mélanges de vitamines antioxydantes ou antiradicalaires telles que les vitamines C et E. Un apport en antioxydants peut retarder le seuil d'apparition d'un érythème. Cette protection n'est pas sans limite puisqu'après un bain de soleil la concentration en antioxydants a tendance à diminuer dans le sang, donc cet apport complémentaire au niveau local en vitamine C et E pourrait permettre de restaurer l'arsenal défensif.



Structure de l'acide ascorbique (40).

La vitamine C est également nécessaire pour le fonctionnement optimal des hydrolases. En effet, la vitamine C est indispensable à la synthèse de l'hydroxyproline et de l'hydroxylysine, acides aminés spécifiques du collagène. Le rôle de la vitamine C serait de maintenir fonctionnelle la prolylhydroxylase par réduction du fer, cofacteur de l'enzyme. Cette enzyme est responsable de l'hydroxylation des acides aminés proline et lysine du collagène. Cette hydroxylation est indispensable à la formation en triple hélice des fibres de collagène qui permettent de maintenir la structure des tissus. La vitamine C intervient en tant qu'antioxydant. L'absence de vitamine C est responsable de scorbut, une maladie caractérisée dans sa phase initiale par une synthèse défectueuse de collagène liée à une activité réduite de la prolylhydroxylase. Par conséquent, la proline et la lysine manquent d'hydroxylation et donc la molécule de collagène est incapable de s'assembler en triple hélice.

Une étude (97) a été mise en place pour évaluer l'effet sur les cellules dermiques et épidermiques d'une préparation de vitamine C topique. Pour cela dix femmes ménopausées de 50 à 60 ans ont appliqué tous les soirs pendant 6 mois sur la face dorsale de l'avant bras d'un côté la préparation A contenant 5% de vitamine C et de l'autre la préparation P, le placebo. À la fin du traitement, des biopsies jusqu'à l'hypoderme ont été recueillies pour mesurer la quantité d'ARNm et du collagène. Des procédures de transcription inverse-PCR ont été utilisées pour mesurer l'activité de biosynthèse des cellules dans ces échantillons de tissus.

Les données présentées démontrent que l'application topique quotidienne d'une préparation contenant de l'acide L-ascorbique 5% augmente le taux d'ARNm de procollagène I et III et celui de leurs enzymes de maturation post-traductionnelle (la carboxy- et l'aminoprocollagène protéinase et la lysyloxydase), suggérant l'existence d'un mécanisme de régulation parallèle. Le niveau d'ARNm de la MMP (métalloprotéinase) responsable de la dégradation de la matrice extracellulaire n'est pas statistiquement modifié, tandis que le taux

de l'ARNm du TIMP1 (inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase matricielle 1), un inhibiteur physiologique de la MMP, lui, est augmenté ce qui suggère tout de même une moindre activité des MMP.

Les résultats de cette étude ont également montrés une augmentation de 30% de la quantité de collagène dans la peau sous traitement à l'acide ascorbique comparée à la peau traitée par le placebo. Dans cette étude, le taux d'ARNm de l'élastine et la fibrilline n'a pas été modifié par la vitamine C. La décorine est un petit protéoglycane étroitement associé avec les fibrilles de collagène. Le taux de son ARNm a également été augmenté par la vitamine C.

Les propriétés de la vitamine C sont utilisées dans des cosmétiques anti-âge. Puisqu'antioxydant d'exception, la vitamine C stimule la prolifération des fibroblastes et de ce fait la synthèse de fibres de soutien au niveau du derme, elle contribue au système immunitaire et protège les cellules des dégâts causés par les radicaux libres. La vitamine C a aussi une action sur la prolifération des kératinocytes. Cet effet de la vitamine C sur le derme modifie le microrelief cutané en réduisant les ridules et améliore l'ultrastructure de la peau. La vitamine C unifie le teint. Elle est donc idéale dans tous les soins anti-âge préventifs et curatifs et les soins éclaircissants, "éclat du teint" et antitaches...

Pour qu'une crème à la vitamine C soit efficace, il faut que cette dernière soit sous forme levogyre et qu'elle ne soit pas oxydée, c'est donc l'acide L-ascorbique et de ses sels, les ascorbates (les plus courants étant les ascorbates de sodium et de calcium) qui seront utilisés en cosmétique. Il est donc nécessaire, pour les industries de la cosmétique, de développer des excipients aptes à faire passer la vitamine C, hydrosoluble et instable en milieu aqueux dans cette configuration, au travers de la couche cornée lipophile, puis des autres couches de l'épiderme pour arriver au derme. C'est notamment le cas des polyols, tels que le glycérol ou le propylène glycol qui se comportent comme un système anhydre, tout en étant capable de traverser les lipides. Un pH plus acide, inférieur ou égal à 3,5, est également utile pour la stabilité de la vitamine C.

La teneur du derme en vitamine C diminue de façon quasiment linéaire avec l'âge, l'apport de vitamine C est donc utile dans le cadre du photovieillissement mais aussi du vieillissement cutané chronologique. L'utilisation de la forme topique de la vitamine C s'avère même plus intéressante que son utilisation par voie orale, car si l'apport oral est supérieur aux besoins quotidiens, l'absorption est diminuée et l'élimination augmentée, la vitamine arrive alors en faible quantité au niveau cutané. Par voie locale, elle peut être administrée à doses élevées et il y a une faible dilution de l'actif.

On retrouve la vitamine C associée à d'autres actifs, par exemple, dans les cosmétiques anti-âge suivants : NECTALYS® (Galénic), COHERENCE® (Liérac), MESOLIFT® (Liérac), REDERMIC® (La Roche Posay), RETINOL ACE® (RoC)...

2. Les activateurs et les mimes d'enzymes antiradicalaires

Les oligoéléments (cuivre, zinc, manganèse et sélénium) sont des dispositifs activateurs du système enzymatique endogène à visée antiradicalaire, en effet ce sont des cofacteurs de ces enzymes. Ils seront le plus souvent apportés par les eaux thermales utilisées dans la formulation des préparations, tels que les eaux thermales d'Avène, de La Roche Posay, de Vichy...

En effet, les enzymes antioxydantes ne peuvent pas être incorporées en tant que telles dans les préparations cosmétologiques puisqu'elles sont très instable et que leur poids moléculaire (ce sont des grosses protéines) les empêcherait de franchir la barrière cutanée. Par ailleurs, certains extraits végétaux présentent des propriétés similaires à la superoxyde dismutase, on appelle cela des propriétés *SOD-Like*. Il s'agit surtout de l'ail.

L'ail renferme de nombreux composés soufrés, ainsi que des oligoéléments et des vitamines. À partir de là, son activité antiradicalaire n'est plus à démontrer : les oligoéléments vont stimuler les enzymes intracellulaires antiradicalaires, les vitamines sont antioxydantes et les composés soufrés vont être capables de neutraliser les superoxydes ($O_2^{\cdot-}$), d'où leur activité *SOD-like*.

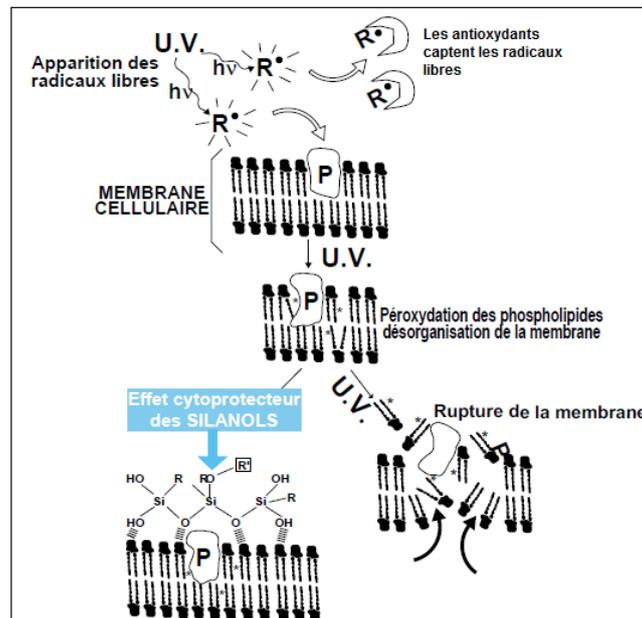
3. Le coenzyme Q10

Le coenzyme Q10 ou ubiquinone est une substance indispensable à nos cellules pour catalyser en énergie les nutriments venant de l'alimentation, il agit au cœur de toutes nos cellules et concerne donc toutes nos fonctions vitales. C'est un coenzyme des enzymes mitochondriales. Sans le Co-Q10, la chaîne de l'énergie cellulaire est rompue et décline. En absence totale de Co-Q10, le corps ne peut survivre. Il possède une double action, énergétique et antioxydante. Présent dans toutes nos cellules, le coenzyme Q10 est nécessaire à la production de 95 % de notre énergie. De ce fait, la peau est nourrie et hydratée. Une peau bien nourrie favorise le renouvellement cellulaire, stimule l'irrigation sanguine et la production de collagène. Le coenzyme Q10 agit comme un puissant antioxydant permettant de réduire l'action des radicaux libres et de ralentir le vieillissement. En piégeant les radicaux libres, son caractère lipophile lui permet de stabiliser les protéines mitochondriales permettant un apport régulier d'énergie. L'application de Co-Q10 sur une peau âgée a montré une diminution des ridules cutanées par l'augmentation de la synthèse de hyaluronate. Naturellement synthétisé par chacune des cellules de notre corps, le coenzyme Q10 diminue fortement avec l'âge, nous privant ainsi de cette défense naturelle contre le vieillissement et l'oxydation. Cela commence généralement vers l'âge de 30-35 ans. Le coenzyme Q10 rentre dans la composition de SENSIRIDES® de chez Eucerin, dans COENZYME Q10 PLUS® soin antiride de chez Nivea et dans PURETÉ THERMALE® lotion tonique Hydra-Apaisante de chez Vichy

4. Les silanols

Le silicium est un oligoélément particulier qui sera incorporé dans la structure générale de molécules synthétiques regroupées sous le nom de silanols. Les silanols sont très riches en fonctions hydroxyles et sont synthétisés en présence de différents radicaux donnant stabilité et spécificité au composé ; ils possèdent des activités biologiques qui leur sont propres, amplifiées pour certaines d'entre elles suivant la nature des radicaux. Les silanols sont solubles dans l'eau. Lorsqu'ils sont en contact les uns avec les autres, les silanols se condensent spontanément en polysiloxanes (ou silicones) inutilisables car insolubles dans l'eau et inactifs biologiquement. Pour une utilisation en cosmétique, il faut synthétiser des composés silanolés où les fonctions hydroxyles sont bloquées et ainsi assurer une stabilité et une action localisée de ces molécules. Tous les silanols montrent une activité antiradicalaire indirecte : leur site d'action privilégié est la membrane cellulaire, les silanols agissent sur sa restructuration, ils la rendent résistante à la peroxydation des phospholipides et à la formation des radicaux libres responsables de l'apparition d'endopéroxydes cytotoxiques. Ils permettent une formation de ponts silicium-silicium entre les macromolécules, ce qui renforce la

structure et la rend plus résistante. Cela implique une meilleure stabilité et par voie de conséquence une meilleure résistance face aux agressions radicalaires. (75, 76)



Action des Silanols au niveau la membrane cellulaire.
Ils la rendent résistante à la peroxydation des phospholipides (75).

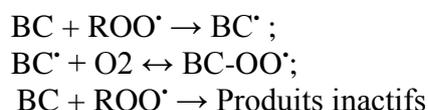
Le silicium rentre dans la composition des produits suivants : PHYTOCHOC® sérum liftant prévention anti-âge (Nuxe), LIFTAVIC® CORRECTEUR HOMME (Vichy), AROMA-VAILLANCE® (Nuxe), ALPHA-KM BIOCÉRAMIDES® soin anti-âge (Noreva), SKIN PLAST® crème soin comblement antirides (Dermagor), TONIFIC FERMÉTÉ® crème soin corporel raffermissant (Nuxe), BIOMATRIX® gel après-rasage antirides (Thetacosc),...

Le radical du silanol peut être l'acide manuronique, extrait d'algue brune (carraghénanes). Il agit de façon multidimensionnelle sur l'ensemble des signes du vieillissement et il associe des actions complémentaires, liées au silicium organique (élément constitutif naturel du tissu conjonctif) et de l'acide manuronique (ou acide alginique). En effet, ce silanol associe dans la lutte antiradicalaire un effet de piégeage radicalaire grâce à la présence de l'acide manuronique. De plus l'acide manuronique renforce les défenses immunitaires de la peau. On retrouve cette association sous le nom ALGISIUM-C® dans COUP D'ÉCLAT® crème confort du jour (ASEPTA), mais aussi dans les produits Dermagor comme PHASE ACTIVE® soin correcteur Antirides, crème au collagène et au silicium...

5. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont une grande famille qui regroupe plus de 600 molécules. Ils peuvent donc agir en tant qu'antioxydants selon plusieurs mécanismes.

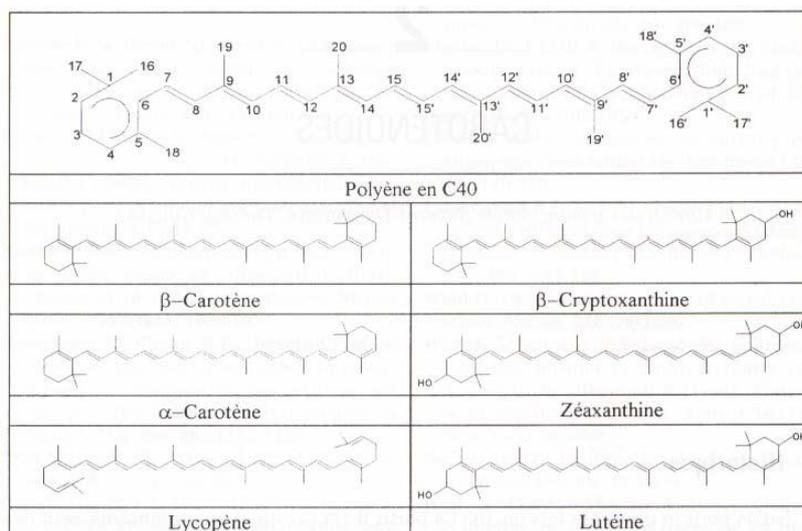
- Ils sont capables de bloquer les chaînes de réactions radicalaires, selon les équations suivantes (BC : β -carotène) :



- Ils empêchent l'initiation des réactions radicalaires en neutralisant l'oxygène singulet.

Néanmoins, tous les caroténoïdes n'ont pas la même efficacité pour inactiver l'oxygène singulet. Par ordre décroissant d'efficacité, on classe le lycopène puis le β -carotène et enfin la lutéine.

Comme la vitamine E, les caroténoïdes sont des molécules lipophiles. Ils sont localisés dans la membrane plasmique et participent donc à la protection et au maintien de l'intégrité cellulaire.



Structure des principaux caroténoïdes (92).

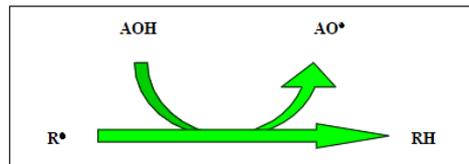
- L'huile de Rocou extraite des graines de rocou est riche en bêta-carotènes. L'huile de Rocou est donc utilisée pour aider à préparer la peau au bronzage et lui donner une très belle teinte. Elle agit donc comme un protecteur naturel contre les UV et possède également des propriétés adoucissantes et hydratantes.

- Le lycopène est un caroténoïde (pigment naturel rouge que l'on trouve dans la tomate). C'est un antioxydant puissant qui permet de réduire sensiblement la formation des radicaux libres.

On retrouve des caroténoïdes dans les produits Nuxe® RÊVE DE MIEL® et AROMA-VAILLANCE®, des lycopènes dans EPURE IT'S TIME® de chez Liérac, Soleil Prodigeux® de Nuxe, LIFTACTIV® Homme de Vichy...

6. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes (thé, raisin, cacao, blé, orge, maïs, fruits et légumes...). Il semble qu'ils jouent un rôle fonctionnel dans la plante vivante en contribuant à la réparation des lésions et en la protégeant contre les parasites et les maladies. Ils attirent l'attention depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxy. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices. Le polyphénol (AOH) cède un atome H aux radicaux libres. Sa forme oxydée (AO[•]) est stabilisée ensuite par résonance ou dimérisation.



Activité principale des flavonoïdes : le piégeage de radicaux libres (17).

- Les isoflavones

Les isoflavones de soja, les sojastéines, présentent des propriétés antioxydantes. De plus, elles inhibent les tyrosine-kinases et protègent par là même l'ADN du stress oxydatif provoqué par le rayonnement solaire. La génistéine agit sur la perte de densité. En stimulant les mécanismes du collagène natif, tout en inhibant les enzymes responsables de sa dégradation, la génistéine protège le contenu en collagène et en élastine de la peau pour permettre un remodelage du tissu dermique. On en retrouve dans FADIAMONE® crème soin vieillissement cutané, ce soin présente également des extraits de *Centella asiatica*, déjà citée, qui renforcent l'action des isoflavones dans la lutte anti-âge.

- Les oligo-proanthocyanidines (OPC) constituent une famille de composés flavonoïdes présents dans bon nombre de végétaux. C'est essentiellement pour leurs propriétés antioxydantes qu'on s'y intéresse. On estime que leur activité antioxydante est de 20 à 50 fois plus importante que celle des vitamines C et E. Contrairement à la vitamine C, hydrosoluble et donc active seulement en milieu aqueux et à la vitamine E, liposoluble et active seulement en milieu lipidique, les OPC sont actifs dans l'un et l'autre milieu.

Les OPC ont une affinité particulière avec le collagène qui forme l'essentiel des tissus conjonctifs de l'organisme, notamment la peau, les tendons, ligaments et cartilages, ainsi que la paroi interne des vaisseaux sanguins. Les OPC se lient au collagène et contribuent à préserver l'intégrité de la structure des tissus conjonctifs. Cela s'explique par leur activité antioxydante, mais également parce que les OPC inhibent la synthèse de certaines substances ayant pour effet de déclencher des réactions allergiques et inflammatoires.

Les produits à base d'OPC, actuellement présents dans le commerce, proviennent presque exclusivement d'extraits d'écorce de pin ou de pépins de raisin. Cependant, des chercheurs du monde entier travaillent actuellement sur une foule d'autres végétaux riches en OPC qui, sans être identiques aux premiers, possèdent une structure biochimique commune qui leur confère des vertus comparables. Ainsi, on s'intéresse aux OPC que renferment le cacao, le thé, l'aubépine, l'écorce d'orme, le riz rouge, le haricot de soya, le bleuet, la canneberge et la framboise.

Même si certains aliments, tels le raisin, la framboise, le cacao, l'écorce du riz rouge et l'enveloppe interne de l'arachide, renferment des OPC, il est peu probable qu'un apport alimentaire permette d'atteindre les dosages nécessaires pour obtenir des effets thérapeutiques.

- Dans l'extrait d'écorce de pin maritime, le pycnogénol est si puissant qu'il recycle la vitamine C oxydée et protège la vitamine E de l'oxydation. Il stimule la production d'enzymes antioxydantes à l'intérieur même des cellules, renforçant ainsi leur première ligne de défense contre les radicaux libres. Les constituants du pycnogénol ont une affinité spécifique pour le collagène et l'élastine ce qui inhibe leur dégradation par les enzymes lytiques et les radicaux libres et permet de garder une peau lisse et ferme.

Le pycnogénol améliore la microcirculation dans les capillaires cutanés favorisant une meilleure oxygénation de la peau, un meilleur apport de nutriments, une meilleure hydratation tout en stimulant l'élimination des déchets.

Grâce à son action anti-inflammatoire, le pycnogénol aide à protéger la peau des lésions provoquées par l'exposition aux UV solaires. L'exposition de la peau aux rayons du soleil entraîne la production de radicaux libres hautement réactifs qui endommagent les fibres de collagène et les cellules cutanées. Ces lésions débutent à la minute même où commence l'exposition de la peau aux UV et s'aggravent avec la durée de l'exposition et l'intensité du rayonnement donnant rougeurs et gonflements de la peau, en d'autres termes, un coup de soleil. L'effet protecteur du pycnogénol contre les dommages induits par l'exposition au soleil a été démontré. La supplémentation avec du pycnogénol réduit efficacement le photovieillissement de la peau.

Le pycnogénol rentre dans la composition des soins DERM-AOX® de La Roche Posay, dans l'ÉLIXIR ESSENTIEL® d'I-SENS...

- Dans les pépins de raisin sont retrouvés les procyanidols. Ces polyphénols sont de puissants antioxydants. Les polyphénols favorisent la synthèse du collagène et de l'élastine (pour agir sur la fermeté de la peau), stimulent la microcirculation (pour la beauté du teint) et préservent l'hydratation de l'épiderme (pour le confort et l'éclat). On les retrouve dans SÉRUM LIFTANT AU RESVÉRATROL® de chez Caudalie, CRÈME PRODIGIEUSE® soin anti-âge de Nuxe, CRÈME HYDRATANTE AUX PÉPINS DE RAISIN® de Caudalie, NIVEA VITAL® peau mature (Nivéa), CRÈME ANTI-ÂGE REDENSIFIANTE® (Embryolisse), COUP D'ÉCLAT FORCE LIFTING® (Aseptia), VINOPULP® soin complet lift'âge aux pépins de raisin (CAUDALIE)...

Remarquons que le raisin est riche en sucres directement assimilables, ainsi qu'en vitamines (C, A, B1, B2, B5, B6, B9, E, PP, P), en sels minéraux, en acides et en oligoéléments : phosphore, potassium, calcium, magnésium, soufre, chlore, silice, manganèse, fer, iode, zinc et cuivre. Cette richesse en fait un des meilleurs aliments énergétiques que nous propose la nature. La pulpe qui contient l'eau de raisin est ainsi très riche en oligoéléments. Elle est apaisante et hydratante. L'extrait de jus de raisin utilisé en cosmétologie contient une quantité importante de tanins, de vitamines et d'acides de fruits qui lui confèrent tout à la fois des actions exfoliante douce, éclaircissante et protectrice. On le trouve par exemple dans MASQUE AQUA-TONIC® au pur jus de raisin (Yves Rocher).

Autre remarque : la vinolevure, extraite de la levure de vin, à la fois apaisante et cicatrisante, renforce les défenses de notre peau. Elle est retrouvée dans VINOSUN® SOIN SOLAIRE ANTI-ÂGE ou VINEXPERT FLUIDE DE JOUR BONNE MINE® de chez CAUDALIE.

- De l'huile d'écorce de riz est extrait le γ -oryzanol, il possède comme les autres OPC une action antioxydante. On en retrouve dans SUPPLÉANCE® d'Uriage.

- Les feuilles de *Ginkgo biloba*, quant à elles, sont riches en flavonoïdes et en diterpènes (les ginkgolides). Les flavonoïdes sont des polyphénols dotés de propriétés antiradicalaires, ils neutralisent notamment les superoxydes, et de propriétés « vitamine P-like », c'est-à-dire qu'ils vont être activateurs de la microcirculation sanguine. La microcirculation est importante pour nourrir la peau, l'oxygéner et évacuer les déchets produits par celle-ci. Les ginkgolides sont des inhibiteurs du PAF (*Platelet-Activating Factor*), et réduisent par là même les

réactions inflammatoires cutanées. *Ginkgo biloba* rentre dans la composition de crème comme GINKOLIS® de Bioscreen, ou COUP D'ÉCLAT® crème nutri-oxygenante (Aseptia). (99).

- Après broyage et séchage des fèves de cacao, le laboratoire NUXE en a extrait 2 principaux actifs :

a) Les polyphénols de cacao, la catéchine et l'épicatéchine qui préviennent, grâce à leur action antiradicalaire reconnue, l'apparition des signes du vieillissement et agissent sur l'éclat du teint ;

b) Les protéines de cacao qui constituent un apport nutritif considérable pour les cellules et permettent d'activer la microcirculation cutanée ; elles ont un effet tenseur immédiat et visible. Le cacao fait parti de la composition de Phytochoc® prévention anti-âge de Nuxe, BIO PLANTE-SYSTEM® EXTREME LIFT (PLANTE SYSTEM)...

- L'extrait de fruit d'emblica (*Phyllanthus emblica* également connu sous le nom de groseille de l'Inde) est aussi un antioxydant. Il contient de grandes quantités de tanins (polyphénols) qui lui confèrent une large action antioxydante. Il réduit le stress oxydatif en enlevant les radicaux libres et en chélatant le fer et le cuivre ; il inhibe les métalloprotéases, enzymes responsables de la dégradation du collagène et de l'élastine. Cet extrait est associé à de la vitamine C, du *Ginkgo* et aux lipochromes-6 dans la Crème de Jour SÉRUM7® (Sérum7), pour une action synergique au niveau des radicaux libres.

7. Les xanthiques

Les feuilles de *Camellia sinensis*, thé vert de Chine, sont récoltées jeunes et sont rapidement séchées et roulées. Ce thé est non fermenté et donc riche en tanins qui sont des polyphénols voisins de ceux du raisin, aux propriétés astringentes. Ses principaux composants sont la théophylline et la théobromine. Le thé vert est aussi riche en caféine, théine et vitamine C. L'extrait végétal de thé vert utilisé par le laboratoire Nuxe a des propriétés stimulantes, tonifiantes, décongestionnantes et défatigantes. C'est aussi un antioxydant très puissant. On en retrouve dans CONTOUR DES YEUX PRODIGIEUX® de Nuxe, VEA® crème jour anti-âge, ISOLIFT® d'Uriage, NEOVADIOL® de Vichy, I-SENS® ÉLIXIR essentiel raffermissant...

8. Les acides phénols

- Mûres (*Morus alba*) et framboises (*Rubus chamaemorus*) sont des fruits aux propriétés antioxydantes qui contribuent à protéger la peau contre les effets dévastateurs des radicaux libres. En effet, leur forte teneur en antioxydants contribue à prévenir le vieillissement cutané. Certains de leurs composés intéressent les laboratoires.

La framboise et la mûre contiennent des quantités élevées d'acide ellagique et de l'acide gallique en moins grande proportion (la framboise noire en contient toutefois des quantités élevées). L'acide ellagique et l'acide gallique sont les principaux constituants des ellagitanins et des gallotanins, deux composés phénoliques de la famille des tanins (ce sont des acides phénols). Ils présentent donc les propriétés des tanins, ils sont antioxydants.

La framboise et la mûre contiennent des anthocyanines, un type de flavonoïdes qui donnent les pigments rouges et noirs à ces petits fruits. Les anthocyanines, comme plusieurs composés phénoliques (flavonoïdes) présents dans les végétaux, possèdent d'importantes propriétés

antioxydantes qui neutralisent les radicaux libres du corps et préviennent l'apparition de plusieurs maladies.

Ces deux fruits contiennent également d'autres composés phénoliques, mais les quantités peuvent varier substantiellement selon leur variété et leur culture. De plus, l'assimilation de ces composés phénoliques par l'organisme a été peu étudiée.

La framboise et la mûre sont des sources de vitamine C.

Elles sont également source de cuivre, de fer et de manganèse.

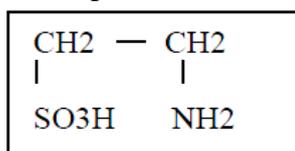
Des extraits de mûres et de framboises se sont révélés efficaces pour réduire les taux de certains marqueurs inflammatoires et augmenter la capacité antioxydante du sang. On retrouve de la mûre dans le complexe antioxydant breveté unique de Boots Laboratoires, associé à du ginseng et de la vitamine C dans le SÉRUM DE BEAUTE® de Sérum-7.

On retrouve la framboise dans RÊVE DE MIEL® de Nuxe, ÉLIXIR ESSENTIEL® Soin tonique raffermissant d'I-SENS, NATORIGIN® Crème antirides fermeté de Contapharm...

- Le ginseng (*Panax ginseng*) contient plusieurs antioxydants puissants qui contribuent à protéger la peau contre les effets dévastateurs des radicaux libres. Il y a essentiellement trois composés actifs dans la lutte antiradicalaire, le maltol (un hétérocycle issu de la réduction d'un ose), l'acide salicylique et l'acide vanillique (ces derniers sont des phénols acides). Ces substances ont la capacité de piéger les espèces réactives de l'oxygène. En effet, les polyphénols sont des composés très susceptibles d'autoxydation en présence de l'oxygène de l'air. Cette oxydation se traduit par une polymérisation des monomères tels les monomères de flavonoïdes pour donner des polymères de poids moléculaire élevé. Le ginseng renferme également de nombreuses vitamines (surtout C et E, les vitamines du groupe B) et sels minéraux (magnésium, phosphore, calcium, potassium, silicium, fer, cuivre) pour une synergie d'action. Cette activité antioxydante explique en partie l'action protectrice du ginseng contre le stress biologique ou environnemental. Le ginseng renforce également le système immunitaire pour une meilleure défense contre les agents extérieurs et améliore la circulation du sang pour une meilleure nutrition de la peau. Les saponosides retrouvés vont tonifier et dynamiser l'épiderme. Le ginseng rentre dans la composition du FLUIDE PRODIGIEUX® de Nuxe et dans le SÉRUM DE BEAUTÉ® de Sérum-7.

9. Les acides aminés

- La taurine (acide 2-aminoethanesulfonique) est un acide aminé soufré. La majeure partie de cette molécule se trouve soit dissoute dans le cytosol soit liée aux membranes cellulaires. Son action dans l'organisme est mal connue. Elle serait capable d'inactiver des radicaux libres. A côté de son rôle dans les défenses antioxydantes, c'est un neurotransmetteur, elle participerait aussi à la régulation de la pression osmotique cellulaire en modifiant les concentrations intracellulaires de calcium. On en retrouve dans la composition d'AQUAPRÉCIS® crème confort et fluide protecteur de chez Uriage.



Structure de la taurine (17).

L'ensemble de l'arsenal antioxydatif mis à notre disposition est donc de taille. Il nous permet de lutter contre le vieillissement en empêchant les destructions provoquées par les radicaux libres. Mais, un autre phénomène épigénétique contre lequel il faut lutter est la glycation protéique.

II. LA LUTTE CONTRE LA GLYCATION PROTÉIQUE

Facteur du vieillissement cutané, la glycation résulte d'une réaction chimique entre un sucre et une protéine. Le sucre se fixe sur les fibres de collagène et d'élastine. Ces liaisons conduisent à la formation de ponts rigides entre les hélices de collagène conduisant à une rigidification de l'ensemble du réseau. Cette réaction abîme progressivement tout le matelas dermique. Conséquence, la peau perd ainsi élasticité et fermeté, le matelas de soutien est de moins bonne qualité, les rides apparaissent et se marquent. La première mesure à prendre pour prévenir la glycation protéique non enzymatique est de l'ordre diététique. En effet, il faut limiter les pics d'hyperglycémie et restreindre l'apport calorique.

Au-delà de ces mesures, les cosmétiques apportent des molécules capables de limiter ce phénomène pour rompre le processus du vieillissement.

A. La carnosine

La carnosine (ou L-carnosine) est le dipeptide bêta-alanyl-L-histidine (combinaison de deux acides aminés). C'est une molécule naturelle trouvée dans le muscle squelettique et dans le cerveau. Elle se forme sous l'action de la carnosine synthétase qui réalise un pont entre les deux acides aminés alanine et histidine. Sa concentration dans les tissus résulte de l'équilibre entre sa synthèse par la carnosine synthétase et son inactivation par la carnisinase. Des taux élevés de carnosine sont présents dans les cellules à longue durée de vie telles que les neurones. La concentration de carnosine musculaire est corrélée positivement avec la longévité, ce qui en fait un biomarqueur potentiel du vieillissement. Sa concentration musculaire diminue avec l'âge, ce qui est fortement en faveur d'une supplémentation en carnosine au cours du vieillissement.

Son effet le plus important est l'antiglycation, en effet, elle empêche le surplus de sucre de se fixer sur les fibres. Pour cela, la carnosine réagit avec les sucres comme le glucose, le galactose et le dihydroxyacétone pour former de la carnosine glyquée. La carnosine pour réagir avec le sucre rentre en compétition avec d'autres sources d'acides aminés pour la glycation. De plus la carnosine inactive les protéines glyquées. Ainsi, la carnosine permet de réduire la glycation des protéines et la formation des AGE. La carnosine améliore la reconnaissance des AGE par leur récepteur macrophagique. Les fibres dermiques ne se lient donc pas entre elles de façon anarchique. La souplesse du matelas de soutien est ainsi préservée, l'apparition de nouvelles rides est retardée. La peau est plus résistante au temps. Les produits de glycation obtenus avec la lysine et l'arginine sont mutagéniques (promoteurs de cancer), alors que ceux obtenus avec l'histidine et la carnosine ne le sont pas. La carnosine glyquée est sans toxicité pour l'organisme qui est capable de l'éliminer.

La carnosine est un antioxydant qui protège et stabilise la membrane cellulaire, tout comme la vitamine E. D'ailleurs, la supplémentation en carnosine augmente le taux de vitamine E.

La carnosine stimule la maturation des cellules immunocompétentes et réduit l'inflammation. Elle favorise la cicatrisation des plaies et protège contre les dommages des radiations.

La carnosine prolonge la durée de vie des fibroblastes de la peau et revitalise les cellules avancées en sénescence qui ont une capacité de prolifération plus limitée avec l'âge.

La carnosine est retrouvée dans DERM-AOX® de la Roche Posay associée au pycnogéol et aux vitamines C et E pour leur action antioxydante et ainsi avoir une synergie d'action contre le vieillissement cutané. La carnosine rentre également dans la composition de MATRICIANE® de Bioderma.

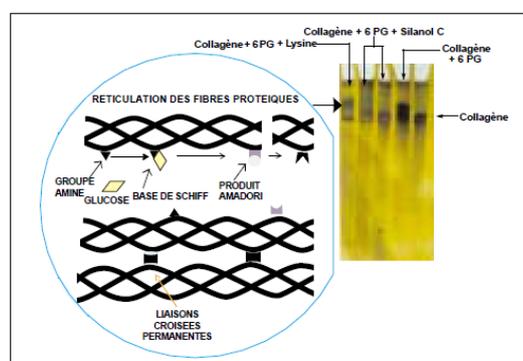
B. La L-arginine et la L-lysine

La L-arginine et la L-lysine peuvent être utiles dans la prévention de la glycosylation non-enzymatique. En effet, des données expérimentales indiquent que l'arginine inhibe l'accumulation de produits d'Amadori et d'AGE. Le mécanisme exact de cette activité n'a pas été complètement élucidé et il est généralement attribué au groupe guanidine de l'arginine. Ce dernier peut rivaliser avec les groupes amino des protéines pour s'associer aux sucres réducteurs au cours de la réaction de glycation. L'arginine est potentiellement capable de former des bases de Schiff avec des sucres pour aboutir à des produits terminaux de glycation. Ils agissent donc comme un leurre vis-à-vis des molécules de glucose responsables de la glycation des protéines dermiques. (100).

L'arginine se lie aux produits précoces de glycation en formant un composé aréactif, inapte à la réticulation. L'arginine rentre dans la composition RE-BALANCE® crème d'Eucerin, RILASTIL® Intensive Crème (Aneis pharma), NATORIGIN® Sérum liftant régénérant... Quant à la lysine, on la retrouve dans RENOPHASE® Gel rééquilibrant.

C. Les silanols

On a vu que les silanols sont des molécules complexes qui incorporent le silicium organique dans leur structure, ils présentent de multiples facettes d'activité. Ici les silanols préviennent les réactions chimiques de glycation en occupant certains sites protéiques et en réagissant avec les structures osidiques avant qu'elles ne se fixent sur ces mêmes protéines, ils empêchent donc la formation des liaisons anormales glucose-protéines, et par conséquent la formation de produits de glycation avancée. (75, 76)



Les Silanols évitent la réticulation irréversible des protéines (75).

Les Silanols sont connus pour leurs propriétés antiglycantes. Ils protègent certains sites spécifiques des protéines et interviennent sur les produits d'oxydation des sucres (glucose-6-phosphate).

Les silanols entrent dans la composition de nombreux produits dont PHASE ACTIVE® soin correcteur antirides (Dermagor), BEAUTÉ ANTIRIDES® des 3Chênes, COUP D'ÉCLAT® crème confort du jour, MESOLIFT® de Lierac,...

D. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des antioxydants naturels puissants ; il était donc intéressant de tester leurs effets sur la formation d'un produit de glycation avancée. Les résultats indiquent que la glycation des protéines a été accompagnée par des réactions d'oxydation. La capacité d'inhibition des flavonoïdes contre la glycation des protéines est remarquablement liée aux radicaux libres. Par conséquent, le mécanisme d'inhibition des flavonoïdes contre la glycation est dû, au moins en partie, à leurs propriétés antioxydantes. Les flavonoïdes réduisent la formation des protéines glyquées en fonction de leur concentration et de leur structure. Les oligomères procyanidiques de pépin de raisin sont plus actifs que ceux d'écorce de pin. En conclusion les flavonoïdes sont des inhibiteurs puissants de la formation de protéines glyquées dans les collagènes. L'action des flavonoïdes dans la glycation peut également s'expliquer par leur activité anti-inflammatoire et antiscélérosante.

III. LA NEUROCOSMÉTIQUE DERMODÉCONTRACTANTE

La peau est un organe dont l'innervation est très dense et va jusqu'aux couches les plus superficielles, mise à part la couche cornée. Longtemps négligées, les relations entre la peau et le système nerveux sont aujourd'hui un des grands champs d'activité de la biologie cutanée. Les connexions entre nerfs et peau sont très étroites. Les neuromédiateurs, synthétisés par les terminaisons nerveuses, mais aussi éventuellement par les cellules cutanées ou immunitaires, sont les médiateurs de l'échange d'informations entre peau et système nerveux. Les cellules cutanées expriment de nombreux récepteurs pour ces neurotransmetteurs. La liaison du neuromédiateur au récepteur induit la modulation des propriétés des cellules cutanées quelles qu'elles soient (kératinocytes, cellules de Langerhans, mélanocytes, cellules endothéliales, fibroblastes...). Toutes les grandes fonctions peuvent être ainsi contrôlées par le système nerveux : immunité, différenciation et prolifération des kératinocytes, pigmentation, etc. La peau est aussi capable de moduler l'activité et la croissance neuronale. Ainsi des neurocosmétiques sont capables d'agir sur le système nerveux, même en se limitant strictement au niveau épidermique.

Longtemps négligées, les relations entre la peau et le système nerveux sont aujourd'hui un des grands champs d'activité de la biologie cutanée.

Les différents stress rencontrés au quotidien provoquent des tensions, le visage est alors crispé. Avoir un visage toujours crispé peut favoriser l'apparition de rides précoces. Pour éviter ce vieillissement précoce et avoir une bonne mine, il est nécessaire de décontracter le visage chaque jour. Nous aborderons les produits à effet décontractant ; après leur application les traits sont détendus instantanément, les rides et ridules d'expression sont lissées intensément. Les cosmétiques rencontrés dans ce chapitre conviennent essentiellement aux « premières rides ».

A. *Nymphaea caerulea*

Nymphaea caerulea ou lotus bleu est une plante vivace aquatique appartenant à la famille des nymphéacées. Les graines de lotus bleu réduisent la libération d'acétylcholine, un des principaux neurotransmetteurs responsables de la contraction musculaire à l'origine des premières rides. Elles sont utilisées en association avec les graines de coquelicot pour un effet lissant et décontractant. Les graines de lotus bleu ainsi que le complexe graines de lotus bleu-graines de coquelicot ont fait l'objet d'un dépôt de brevet NUXE.

B. *Papaver rhoeas*

Papaver rhoeas, le coquelicot, était traditionnellement prescrit en tant que spasmolytique, calmant et adoucissant contre la toux, les bronchites... Associées aux graines de lotus bleu, les graines de coquelicot agissent en synergie et inhibent la libération d'acétylcholine, un des neurotransmetteurs fondamentaux responsable de la contraction des muscles faciaux. Les micro-tensions des tissus cutanés sont significativement réduites pour un effet lissant et décontractant spectaculaire. Le complexe graines de lotus bleu-graines de coquelicot a fait l'objet d'un dépôt de brevet NUXE.

C. La racine de guimauve

La racine de guimauve, *Althaea officinalis*, reconnue depuis la nuit des temps, était utilisée comme antitussif. La racine de guimauve inhibe la libération d'acétylcholine, un des neurotransmetteurs fondamentaux de la contraction musculaire. Les micro-tensions cutanées sont significativement réduites, les premières rides sont diminuées, leur formation est freinée.

D. La calmosensine®

La calmosensine® est un puissant dipeptide (tyrosine-arginine) qui stimule la synthèse naturelle de pré-endorphines, les fameuses molécules du bonheur, par les kératinocytes. Ce sont des neuromédiateurs opioïdes avec une activité analgésique. Cet euphorisant cutané limite les contractions musculaires responsables de l'apparition des rides. Elle agit auprès des différents messagers nerveux de la peau en stimulant les messagers de la relaxation d'une part, en atténuant les messagers de la contraction d'autre part. Profondément détendue, la peau est radieuse, resplendissante de beauté. Les sensations de picotement et de tiraillement sont également réduites par l'application de ce peptide.

Ces quatre actifs rentrent dans la composition de la CRÈME NIRVANESQUE® de Nuxe, les couches supérieures de l'épiderme sont défroissées, les premières rides sont atténuées.

E. *Acmella oleracea*

L'extrait d'*Acmella oleracea* induit une diminution réversible des contractions spontanées des cellules musculaires grâce à son action myorelaxante. Les micro-tensions cutanées sont ainsi réduites, l'apparition et l'installation des rides d'expression sont freinées. *Acmella* est retrouvée dans la gamme MERVEILLANCE de Nuxe.

F. Le magnésium

Le rôle du magnésium sur notre organisme est multiple et primordial dans notre équilibre nerveux. Il a une action régulatrice et équilibrante sur le système nerveux. C'est donc un élément majeur qui aide à moduler notre réactivité au stress. Par ailleurs, le magnésium contribue à combattre la fatigue musculaire et agit sur le processus de décontraction des muscles. Ainsi grâce à lui, le corps est plus détendu. Les produits contenant du magnésium pour son action décontractante sont ANTIRIDES HOMME® soin réparateur lissant Liérac, MULTI-CORREXION® crème anti-âge Roc, CHRONOLYS® premières rides SVR, GINKOLIS® crème antirides Bioscreen, AROMA-VAILLANCE® émulsion Nuxe,

L'aspartate de magnésium est une molécule composée de magnésium (oligoélément) et d'aspartate (sucre). Le magnésium (antistress) stimule le fonctionnement du métabolisme cellulaire, tandis que l'aspartate optimise cette action en facilitant l'assimilation du magnésium par l'organisme. Cette association constitue une nouvelle source d'énergie pour les cellules et procure une sensation de fraîcheur intense. Le laboratoire Nuxe a déposé un brevet sur l'aspartate de magnésium pour son action déstressante, défatigante et rafraîchissante, on en retrouve donc dans PHYTOCHOC® et la crème NIRVANESQUE®.

IV. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT ACTINIQUE

Bien entendu, le meilleur moyen de lutter contre les méfaits du soleil est de ne pas s'exposer. Or, s'il est possible de ne pas s'exposer volontairement, le soleil est présent parmi nous chaque jour, et les rayons ne sont pas toujours arrêtés, que ce soit par les nuages, les vitres ou même les vêtements. L'organisme humain a heureusement de nombreuses ressources et se défend naturellement du soleil par l'artifice qu'est le bronzage, comme nous l'avons vu plus haut, mais aussi grâce à l'hyperplasie cutanée et la production de sueur. Cependant, cette photoprotection naturelle a ses limites, et il faut alors faire appel à la photoprotection artificielle. Cette protection concerne l'ensemble des moyens extérieurs à l'organisme utilisés pour se protéger du soleil comme la protection par les vêtements, par une bonne attitude face au soleil, par les topiques cutanés et par la médication par voie orale.

A. Les conseils sur règles d'exposition

- Éviter les expositions solaires entre 12 heures et 16 heures en France métropolitaine pendant l'été, car ce sont les heures les plus chaudes, riches en rayons directs, perpendiculaires et moins filtrés par l'atmosphère. Une règle simple et efficace permet de distinguer les heures les plus dangereuses, celle de la taille de l'ombre. Lorsque le soleil est haut dans le ciel, c'est-à-dire lorsque l'ombre projetée est plus petite que l'individu, l'exposition est dangereuse ; lorsque l'ombre projetée est plus grande que l'individu, le matin et à partir de 16 heures, l'exposition solaire est moins risquée.

- Éviter d'appliquer parfum et eau de toilette avant l'exposition solaire car ils sont photosensibilisants. Attention également à certains médicaments dit photosensibilisants car ils peuvent faire apparaître des taches indélébiles sur la peau et donner des coups de soleil exagérés par rapport à la normale.

- Avoir des temps d'exposition solaire progressifs pour obtenir un bronzage protecteur graduellement, attention, le bronzage n'est pas immédiat. De plus un bronzage développé progressivement sans prendre de coup de soleil dure plus longtemps, particulièrement si une fois bronzé, on continue de se protéger.

- Éviter les expositions prolongées et en état d'immobilité, ne pas chercher un bronzage intense, mais privilégier une exposition raisonnable et sans risque.

- Se méfier des fausses sensations de sécurité, vent, fraîcheur en altitude, eau, nuages, parasol...

- Prendre garde à la réverbération : les surfaces claires, comme la neige, le sable et l'eau, augmentent fortement la quantité d'UV reçue.

- Rester à l'ombre autant que possible, sous un arbre, un parasol ou un auvent.

- Conserver le plus souvent des vêtements légers limitant les parties découvertes et porter un chapeau à bords assez larges de manière à protéger les yeux, le visage et le cou. Des lunettes de soleil enveloppantes (norme CE catégorie 3 ou 4) sont nécessaires.

- Se sécher soigneusement après chaque baignade pour éviter « l'effet loupe » des gouttelettes d'eau.

- Se montrer vigilant dès les premiers week-ends du printemps.

- Répéter l'application de protecteurs solaires toutes les 2 à 3 heures, mais aussi après chaque baignade et en cas de forte sudation.

Règles particulières pour les enfants :

- Les bébés de moins d'un an ne doivent pas être exposés du tout, leur peau et leurs yeux étant encore extrêmement fragiles. Les expositions solaires répétées dans l'enfance prédisposent aux cancers cutanés. Il est important de montrer le bon exemple à ses enfants.

- Les enfants ne doivent bénéficier que d'une exposition limitée et les zones ombragées doivent être privilégiées au maximum. Même à l'ombre, ils doivent porter des vêtements couvrants. Sont au moins nécessaires un tee-shirt, un chapeau et des lunettes de soleil. Les parents doivent s'assurer que leurs vêtements soient bien secs. En effet, un tee-shirt en coton voit ses mailles s'élargir lorsqu'il est mouillé, sa protection est alors nettement diminuée. Il existe dorénavant des vêtements en textile « anti-UV », pratiques pour les jeux d'eau car leurs fibres textiles sèchent facilement et s'écartent peu lorsqu'elles sont mouillées.

- Afin de prévenir la déshydratation et le coup de chaleur, il convient de leur donner régulièrement à boire.

B. Les conseils sur le port des vêtements

Les vêtements garantissent un moyen de protection efficace contre les UVA et les UVB. Cependant la matière des fibres, la technique de tissage et la couleur sont à l'origine de grandes variations au niveau de la protection assurée. Il faut savoir que plus le tissage est serré, plus les UV sont stoppés. Les tissus sombres transmettent moins les UV mais absorbent

plus les IR, ce qui les chauffent et les rendent inconfortables. Les tissus mouillés ou humides transmettent davantage les UV. La nature des fibres est importante à prendre en compte. En effet, le jean est le tissu qui laisse passer le moins d'UV, vient ensuite la soie, puis le polyester, puis le coton, la viscosse et enfin la laine.

Il faut porter un chapeau à bords larges pour protéger les zones sensibles comme la nuque et les oreilles, choisir des lunettes de soleil aux verres filtrants avec le marquage CE, de préférence de protection 3 ou 4 (attention, les verres teintés ne sont pas forcément filtrants !).

C. Les conseils sur les antisolaires

Les produits antisolaires sont des produits cosmétiques visant à protéger la peau contre les méfaits du rayonnement solaire. Ces écrans externes n'empêchent pas de bronzer. Ils permettent d'éviter les effets précoces de l'exposition au soleil, les coups de soleil, mais aussi ses effets retardés comme le vieillissement actinique du rayonnement solaire. Les produits antisolaires contiennent des substances actives comprises dans un excipient qui permettra une application adaptée à la peau du sujet. Ces molécules permettront de diminuer l'action néfaste des UV. Les photoprotecteurs externes sont répartis en deux classes, les écrans solaires et les filtres solaires. Ils se différencient par leur mode de fonctionnement.

1. Les écrans solaires

Les écrans solaires sont des poudres inertes opaques et blanches d'origine minérale. Ils ont la capacité de réfléchir et de diffracter les rayonnements solaires quelle qu'en soit la longueur d'onde, ce qui leur confère un spectre photoprotecteur assez étendu. Ils sont composés de petites particules de l'ordre du micromètre. Plus la taille des particules est petite, plus la longueur d'onde réfléchie sera courte ; plus la particule est grande, plus le spectre d'action s'étendra vers les IR et le visible, de cette façon les UVA pourront être arrêtés. Ces écrans minéraux sont de plus en plus utilisés car ils n'engendrent pas d'allergie ou de photoallergie de contact. Par contre, ils ont l'inconvénient de former un masque blanc particulièrement inesthétique dès que leur concentration dépasse les 5 %. Si on diminue leur concentration, l'aspect cosmétique est meilleur mais le coefficient de protection diminue. Pour pallier ce désagrément, la taille des particules a été fortement réduite. En effet, la réflexion de la lumière visible est moindre ce qui leur donne un effet plus transparent améliorant ainsi leur propriété cosmétique. Mais la réflexion des UVA est diminuée. C'est pourquoi les écrans sont utilisés préférentiellement dans les produits solaires de très haute protection, à une concentration de 3 à 10 %, associés à des filtres chimiques.

Les écrans solaires les plus utilisés sont :

- Le dioxyde de titane (TiO_2) utilisé sous forme micronisée de façon à décaler son spectre d'absorption vers les UVB et les UVA longs par rapport à la poudre classique. Les particules micronisées de TiO_2 ayant tendance à s'agglomérer, l'ajout d'émulsifiants, l'enrobage au stéarate d'aluminium ou encore la prédispersion des particules dans une solution huileuse, sont préconisés.

- L'oxyde de zinc (ZnO), souvent associé au TiO_2 afin d'en améliorer l'efficacité anti-UVA. Il est rendu ultrafin (200 nm) dans le but de diminuer l'effet « traces blanches ». Il n'a pas d'effet sur les IR.

- Les oxydes de fer, peu employés de nos jours, sont moins protecteurs que les deux écrans évoqués précédemment mais augmentent l'efficacité anti-UVA du TiO₂. Ils réfléchissent les IR.

- Les micatitanes, paillettes de mica enrobées d'oxyde de titane, réfléchissant aussi bien les UV que les IR. Ils sont souvent utilisés en association avec d'autres écrans.

- Le talc et le kaolin, sans vraiment appartenir à la famille des écrans, ont un pouvoir réfléchissant leur conférant une certaine aptitude à la photoprotection.

2. Les filtres solaires

Les filtres solaires sont des molécules synthétiques possédant un ou plusieurs cycles aromatiques qui leur permettent d'absorber les photons. Contrairement aux écrans, chaque filtre n'absorbant que certaines longueurs d'onde, ils ont un spectre d'action bien défini (absorption sélective) ; c'est pourquoi on les retrouve souvent associés pour obtenir une meilleure photostabilité mais aussi un spectre d'absorption maximal. Plus le nombre de doubles liaisons conjuguées est grand, plus le filtre absorbera les grandes longueurs d'onde, grâce à des transpositions électroniques. En passant d'un état stable à un état excité, les filtres solaires absorbent l'énergie à la surface de l'épiderme, empêchant ainsi les UV d'endommager fortement les tissus sous-jacents. En absorbant les UV, les filtres solaires vont petit à petit être détruits, ce qui explique que leur capacité de protection diminue au fil des heures passées au soleil. L'absorbance est proportionnelle à la concentration du filtre. Les filtres sont caractérisés par leur longueur d'onde au maximum d'absorption et par leur coefficient d'absorption. Notons que des filtres d'origine naturelle peuvent être associés à certains filtres chimiques ; de tels filtres se retrouvent essentiellement dans des huiles végétales : huiles d'olive, de coco, d'arachide, de coton, de sésame mais aussi dans des extraits de camomille ou d'aloès. L'ensemble des filtres ne doit cependant pas dépasser une concentration de 10 % dans la composition du produit solaire.

a. Les filtres à spectre étroit

Les cinnamates ont un fort coefficient d'absorption mais présentent une photostabilité imparfaite, 20 % de leur activité est en effet perdue sous l'action des rayons solaires. Inodores, liposolubles, non salissants, ils sont assez bien tolérés.

L'acide para-aminobenzoïque (PABA) et ses esters ont l'avantage d'être résistants aux bains et à la transpiration mais engendrent des eczémas de contact et des réactions de photosensibilisation. De plus, ils provoquent des taches jaunâtres sur les tissus clairs. L'usage du PABA est rare en Europe, mais fréquent aux États-Unis et au Japon.

Les salicylates sont bien tolérés et très stables, avec notamment l'ethylhexylsalicylate qui est retrouvé dans de nombreuses formulations.

Les dérivés du benzylidène camphre sont très largement utilisés. Ils couvrent tout le spectre UVB et permettent d'obtenir un coefficient de protection élevé avec de faibles concentrations. Ils sont liposolubles, photostables et bien tolérés. Les plus fréquents sont le MÉXORYL® SO et le MÉXORYL® SX.

Les dérivés du benzimidazole : on utilise essentiellement l'EUSOLEX® 232 ou le PARSOL® HS qui absorbent 100 % des UVB entre 280 et 310 nm à la concentration de 4 %

dans les produits solaires. Il est très utilisé en Europe. Ce filtre hydrosoluble complète l'action des filtres liposolubles dans la formulation des émulsions. Quant au NÉO HELIOPAN® E-1000, il a une action protectrice importante dans les UVA courts. Sa pénétration cutanée est relativement faible.

Le dimethicodiethyl benzalmonate n° 26 ou PARSOL® SLX est une macromolécule complexe, photostable, non allergisante et à faible pénétration cutanée du fait de son haut poids moléculaire. Le PARSOL® SLX absorbe à 310 nm mais seule une petite partie de sa structure est active.

Le diethylamino hydroxybenzoyl hexyle benzoate (DHHB) ou Uvinul A Plus protège exclusivement des UVA avec un maximum d'absorption à 355 nm. Cette molécule liposoluble, stable et non allergisante, présente une pénétration cutanée très faible.

Le butyl methoxydibenzoylmethane (BMDM) ou PARSOL® 1789 est le filtre anti-UVA le plus ancien. Il présente une mauvaise stabilité et est en conséquence souvent associé au méthylbenzylidène camphre ou à l'octocrylène. Malgré cet inconvénient, il reste la meilleure couverture anti-UVA.

L'octocrylène ou PARSOL® 340 absorbe dans les UVB et les UVA courts. Bien qu'autorisée depuis longtemps aux USA, cette molécule photostable et non allergisante est utilisée depuis peu en Europe.

b. Les filtres à spectre large

- Les benzophénones offrent une protection contre les UVB et les UVA courts. Elles sont liposolubles, photostables, mais ont un pouvoir allergisant, c'est pourquoi elles sont de moins en moins utilisées.

- Les dérivés du phénylbenzotriazole, représentés par MÉXORYL® XL et le TINOSORB® M, présentent de nombreux avantages : ils ont un très large spectre d'absorption s'étendant des UVB aux UVA longs, ils sont photostables, leur substantivité et leur rémanence sont bonnes, leur passage cutané est quasi-nul, ils sont non irritants et non allergiques. Le Mexoryl XL est une macromolécule incluant une partie de silicone, ce qui permet de maintenir le filtre à la surface de la peau. Le TINOSORB® M, lui, est une molécule hybride à la structure chimique d'un filtre organique mais qui se comporte comme un écran minéral (action par diffraction et réflexion) ; on peut le qualifier d'écran organique. Ce pigment dispersible dans l'eau ne pénètre pas la peau.

Les dérivés de la tiazine sont très utilisés en Europe ; ces molécules protègent efficacement contre les UVB et les UVA courts (et aussi contre les UVA longs pour le TINOSORB® S, pigment dispersible dans l'huile). Leur photostabilité est excellente et ils sont très bien tolérés.

Comparaison des écrans et des filtres (102).

| | ÉCRANS | FILTRES |
|--|--|--|
| ORIGINE | Particules minérales | Molécules chimiques |
| MODE D'ACTION | Réflexion et diffraction | Absorption |
| SPECTRE D'ACTION | UVA, UVB, Visible, IR | UVB, UVA selon le spectre d'action |
| SOLUBILITÉ | Insoluble →bonne rémanence | Liposolubles ou hydrosolubles |
| PHOTOSTABILITÉ | Oui | Variable |
| CONSERVATION | Ne se dégradent pas mais ont tendance à s'agglomérer | Se dégradent plus ou moins vite |
| RISQUE DE PÉNÉTRATION CUTANÉE | Non | Oui* |
| TOLÉRANCE | Excellente | Réactions cutanées, irritations, allergies |
| QUALITÉ COSMÉTIQUE | Plus ou moins opaques et blancs sur la peau | Transparents, faciles à étaler |
| CARACTÈRE OCCLUSIF | Oui → risque de rétention sudorale | Non |
| PEAUX DE BÉBÉ ET PEAUX INTOLÉRANTES | Recommandés | Déconseillés |

*risque minimisé grâce aux formes encapsulées dans des particules de silice, appelées « UV pearls », et grâce aux filtres de hauts poids moléculaire ; certains d'entre eux peuvent être utilisés chez les enfants.

3. Autres principes actifs trouvés dans les crèmes solaires

- Des antiradicalaires tels que vitamine E, C, sélénium, cuivre, zinc, manganèse, flavonoïdes, bêta-carotènes, extraits végétaux (polyphénols de thé vert, *Ginkgo*...), coenzyme Q10... Ils visent à combattre le stress oxydatif engendré par les UVA, à éponger les radicaux libres responsables de nombreuses lésions cellulaires cutanées.

- Des anti-inflammatoires topiques tels que allantoïne, céramides, eaux thermales, aloe vera..., ils limiteraient l'agression des UV sur la peau. Par exemple, l'aloë vera protège la viabilité des cellules de Langerhans et inhibe la sécrétion par les kératinocytes des cytokines immuno-suppressives UVB induites ; de ce fait, l'aloë vera limite le phénomène d'immuno-suppression photoinduite qui est à l'origine des cancers cutanés et d'allergie.

- Des restructurants et réparateurs tels que céramides, sphingolipides, acide hyaluronique, collagène ou oligoéléments. La couche cornée, nous l'avons vu, peut arrêter une partie des UVB ; ces produits sont donc introduits dans la composition des produits antisolaires, pour

hydrater mais aussi pour renourrir l'épiderme qui doit être dans un état optimal pour combattre le rayonnement.

- Des actifs visant à augmenter les qualités cosmétologiques, c'est-à-dire : des hydratants et des adoucissants (allantoïne, glycérine, sorbitol...), des agents nutritifs de la peau (beurre de karité, huiles d'onagre, de bourrache...), des émollients (huiles végétales et animales), parfums, agents conservateurs...

4. Les conseils sur le choix du photoprotecteur externe

Le choix de la protection solaire se fait en fonction du phototype du sujet et en fonction de son exposition au soleil. Le tableau suivant constitue un guide pour le choix du photoprotecteur externe.

Après détermination de l'indice de protection, il convient de choisir la texture de produit la mieux adaptée. Celle-ci dépend essentiellement du type de peau, de la zone à protéger et de l'activité physique de la personne. Ainsi, une émulsion sera préférée à une crème pour les peaux grasses ; laits ou sprays, faciles à étaler, seront utilisés pour le corps. Des produits waterproof seront recommandés en cas d'activités nautiques. Il ne faut donc pas acheter le même produit antisolaire pour toute la famille car bien souvent le père, la mère et les enfants n'ont pas le même phototype ; dans le cas contraire, il faut s'orienter vers le produit le plus protecteur et le moins allergène qui pourra alors être utilisé par tout le monde. Il faut garder en mémoire que les filtres anti-UVB ne vont protéger que contre les coups de soleil et n'empêchent en aucun cas les effets à long terme. On conseille d'utiliser des filtres solaires anti-UVA et anti-UVB (la plupart des produits à l'heure actuelle) pour une meilleure protection à court et long terme.

Le bon usage des crèmes photoprotectrices repose sur une bonne compréhension des risques liés au type de peau de chaque individu et aux conditions d'exposition. L'application de la protection solaire doit être homogène et est à renouveler toutes les deux heures, après baignade ou après une transpiration abondante. Notons également que le photoprotecteur externe doit être changé tous les ans car le soleil, la chaleur et le temps, l'altèrent ; ses caractères organoleptiques peuvent être modifiés et son efficacité, diminuée.

Cas particuliers :

- Choix du photoprotecteur chez l'enfant : l'enfant ayant une peau fragile, une protection très haute (50 +) ou haute (30, 40, 50) est requise, sans oublier les indispensables chapeaux, lunettes de soleil et tee-shirts. Il existe des produits solaires spécialement conçus pour les enfants. Ceux composés exclusivement d'écrans minéraux présentent l'avantage de rester à la surface de la peau, de ne pas être allergisants et peuvent être utilisés chez l'enfant de moins de trois ans.

- Choix du photoprotecteur chez la femme enceinte : la femme enceinte doit avoir recours à un produit solaire de très haute (50 +) ou de haute protection (30, 40, 50), non parfumé, de préférence élaboré avec des filtres minéraux afin d'éviter tout passage transcutané.

Protection solaire à utiliser en fonction du phototype (29).

| Classification | Type de peau | Exposition solaire | | |
|--|--|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| | | Modérée (vie au grand air) | Importante (plage, montagne, longues activités au soleil) | Extrême (glaciers, tropiques) |
| Sujet extrêmement sensible au soleil (phototype 1 et/ou avec antécédent de cancers cutanés) | Peau très claire, laiteuse, taches de rousseur, cheveux roux voire blonds, sujet prenant toujours des coups de soleil lors d'expositions solaires, antécédents de cancers cutanés. | Haute protection (IPS 30, 40 ou 50) | Très haute protection (IPS 50 +) | Très haute protection |
| Sujet sensible au soleil (phototype 2) | Peau claire, taches de rousseur souvent présentes, cheveux blonds, sujet prenant souvent des coups de soleil, léger hâle | Moyenne protection (ISP 15, 20, 25) | Haute protection | Très haute protection |
| Sujet à peau intermédiaire (phototype 3) | Peau claire bronzant assez facilement, ne prenant de coup de soleil que lors d'expositions très intenses | Faible protection (IPS 6, 8, 10) | Moyenne protection | Haute protection |
| Sujet à peau assez résistante (phototype 4 et plus) | Peau mate bronzant facilement sans jamais prendre de coup de soleil | Faible protection | Faible protection | Moyenne protection |

Il est possible de baisser l'indice de protection au fur et à mesure des vacances, en fonction de la pigmentation acquise ; cependant, on a toujours intérêt à conserver, quel que soit le phototype, des produits d'indice élevé. Il est important d'éduquer les consommateurs à utiliser correctement un antisolaire. Attention aux produits de très fort indice, ils ne protègent pas pour toute la journée après une seule application.

Rappelons aussi qu'il faut faire vérifier ses grains de beauté, s'ils sont nombreux ou suspects, par un dermatologue.

D. Les conseils sur les compléments alimentaires

Il existe des compléments nutritionnels à base de caroténoïdes qui ont pour rôle de préparer la peau au soleil. En effet, les caroténoïdes sont des précurseurs de la vitamine A qui a un rôle dans la cicatrisation cutanée et dans la défense de l'organisme. Elle est également antiradicalaire. À ce titre, elle permet de protéger la peau contre les agressions solaires. De plus, elle donne un effet « bonne mine » par la coloration rouge orangé de la peau. Les laboratoires complètent leur formule en y ajoutant des antioxydants tels que des sels minéraux

(sélénium, manganèse, cuivre), des vitamines (C et E), ou encore des extraits végétaux, *Gingko biloba*, thé vert... Les vitamines C et E ont une action antiradicalaire protégeant la membrane cellulaire mais aussi une action stimulante des fibroblastes qui augmentent la production de collagène et d'élastine. Pour un renforcement de la barrière UVB de la peau, des acides gras essentiels peuvent être incorporés, ce sont des éléments de structure des céramides du *stratum corneum*. Les acides gras essentiels de type oméga 6 contenus dans les huiles végétales d'avocat, de bourrache, d'onagre et de colza favorisent le maintien de l'hydratation cutanée. D'autres actifs peuvent être utilisés comme de la L-tyrosine pour la production de mélanine, mais leur efficacité n'a pas vraiment été démontrée.

Les résultats de la prise de ces compléments sont un bronzage un peu plus rapide et des coups de soleil moins fréquents. Cependant, il ne faut pas changer ses habitudes face au soleil et ne pas s'exposer plus sous prétexte que l'on est protégé. Ces produits ne protègent pas des effets à long terme.

V. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE UN STYLE DE VIE FAVORISANT LE VIEILLISSEMENT CUTANÉ

L'hygiène de vie au quotidien est indispensable pour préserver une santé optimale d'un point de vue général mais aussi pour ralentir le vieillissement cutané. En effet, la cohabitation avec une multitude d'agents pathogènes et toxiques augmente le risque de pathologies, en particulier au niveau de la peau qui est la première en contact avec le monde extérieur. Le non-respect des règles d'hygiène de vie constitue un facteur de risque important à considérer. Une personne menant une vie saine et équilibrée verra sa peau vieillir moins vite. Il est possible de s'épargner certains risques en commençant par éviter les abus et les toxiques.

A. Les conseils pour lutter contre le vieillissement tabagique et la pollution atmosphérique

Comme nous l'avons vu plus haut, le tabac a un rôle notable dans le vieillissement cutané prématuré puisqu'il contient de nombreuses substances toxiques à la fois hydro et liposolubles ce qui lui permet de passer facilement les barrières muqueuses et cutanées. Là où il va altérer le tissu cutané, le tabac stimule la production des ions superoxydes par les polynucléaires ; on note aussi une augmentation de l'activité de l'élastase des neutrophiles et une diminution de certains inhibiteurs comme l'alpha-1-antitrypsine. La dégradation du tissu élastique est suivie d'une stimulation de la synthèse d'un tissu élastique anormal. L'effet antiœstrogénique du tabac est également à prendre en compte. Le tabac altère la microcirculation. Et enfin, une influence sur l'immunité cutanée n'est pas exclue.

Bien évidemment, le meilleur moyen de lutter contre le vieillissement tabagique est de ne jamais commencer à fumer. Le tabagisme passif peut être également nocif pour l'épithélium. Le tabac est un facteur du vieillissement de la peau contre lequel nous pouvons lutter ; pour cela, il faut avoir la force d'arrêter! Il est important de conseiller un maximum d'arrêter la cigarette le plus tôt possible, tant pour la santé générale que pour la prévention du vieillissement cutané. Il faut alors orienter la personne vers les différentes méthodes de sevrage tabagique à disposition.

Il faut savoir qu'à l'arrêt du tabac, la peau ne retrouvera pas tous ses caractères d'autrefois. Cependant, le teint sera nettement amélioré, le grain de peau va se resserrer, et la peau redeviendra plus belle.

Pour les personnes qui échouent à arrêter de fumer, nous pouvons recommander l'utilisation de cosmétiques à base d'antioxydants ou d'anti-élastases pour limiter les effets néfastes du tabac et essayer par là même de laisser respirer la peau qui s'étouffe peu à peu.

Dans le même état d'esprit, il existe un phénomène qu'il est également important d'éviter mais contre lequel il n'est pas facile de lutter, c'est la pollution atmosphérique extérieure et intérieure. En effet l'exposition fréquente aux radiations ionisantes, aux polluants... peut contribuer largement à une diminution de la longévité. Pour cela, il est important d'aérer les pièces tous les jours et d'éviter les atmosphères trop sèches. On évitera également au maximum de sortir lors des pics de pollution. Il est préférable d'opter pour une vie à la campagne plutôt qu'à la ville.

B. Les conseils pour lutter contre la malnutrition et l'inactivité

Il faut surtout opter pour une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes bien choisis et variés. Les fruits et légumes permettent de protéger contre la majorité des maladies contemporaines et surtout d'augmenter l'espérance de vie ; ils sont riches en antioxydants, ils permettent de mieux combattre les radicaux libres. Mais attention il ne s'agit pas de déséquilibrer l'apport d'une vitamine par rapport à une autre. Il est important de consommer toutes les vitamines dans des proportions raisonnables. Il est donc conseillé de consommer cinq fruits et légumes variés par jour.

Il est aussi recommandé de consommer 2 à 3 fois par semaine du poisson gras, marinés ou en cuisson à la vapeur douce, de ne pas oublier les pâtes ou les légumineuses une fois par jour ; de même, préférer une eau bien minéralisée comme Hépar, Badoit, Contrex... Le café est à remplacer par le thé vert.

Il faut choisir des produits de qualité, les produits modifiés que l'on achète en supermarché contiennent des conservateurs, émulsifiants et autres colorants néfastes à terme sur la santé de la peau. De plus, ils sont souvent moins riches en nutriments que les produits frais. Il faut réduire au maximum les aliments gras riches en graisses saturées (fromages, charcuteries...), les sucreries, les gâteaux industriels, les repas trop copieux...

Une alimentation variée et équilibrée au quotidien permet d'apporter à la peau tous les nutriments dont elle a besoin pour se régénérer progressivement. En redonnant l'énergie suffisante à l'organisme, l'alimentation permet aux cellules de se renouveler.

On trouve la vitamine A de manière abondante dans le foie, le beurre, les œufs, les fruits, les légumes verts, jaunes ou oranges, certains fromages. La vitamine B3 ou PP protège et prépare la peau au soleil. On la retrouve essentiellement dans le foie, la viande, le poisson et les céréales. Fruits et légumes contiennent en grandes quantités de la vitamine C (en particulier les kiwis, oranges, citrons, pamplemousses, épinards, persil...). Les aliments riches en vitamine E sont le soja, l'huile d'arachide, l'huile d'olive, le germe de blé, le foie de bœuf, la salade, les épinards et la viande rouge. Les oméga-6 sont retrouvés essentiellement dans les huiles végétales comme l'huile de pépin de raisin, de tournesol et de maïs. Les oméga-3 sont eux retrouvés dans les huiles de colza, de noix et de soja, mais aussi dans les huiles de

poissons, dans les produits marins et les crustacés. Le bêta-carotène, colorant rouge des carottes, se transforme en rétinol, mais il peut rester sous forme inchangée et joue alors un rôle d'antioxydant ; il est présent essentiellement dans les fruits et légumes, carottes, abricots, pêches, choux, et dans l'huile de palme.

- Les règles alimentaires précédemment citées sont à prendre en compte, tout en évitant les abus.

- L'alcool est toxique pour l'organisme, en particulier lors de son accumulation en cas d'abus ou de consommation régulière. Sa détoxification produit des radicaux libres et donc accélère le vieillissement de l'organisme. Il convient donc de limiter au maximum la consommation d'alcool.

- Il est recommandé d'éviter les variations de poids trop importantes et répétées. La peau est élastique mais seulement jusqu'à un certain point, avec ces variations, elle se détend, perd son élasticité et vieillit donc plus vite.

- Pour avoir un rythme de vie équilibré, on ne négligera pas l'activité physique au grand air, telle la marche ; l'activation de la circulation améliore l'oxygénation de la peau et par là même sa luminosité ; cette oxygénation va stimuler la synthèse de collagène par le derme. La peau reste ainsi tonique et ferme plus longtemps. De plus, la pratique d'une activité sportive stimule les défenses immunitaires. Notons également que le sport est déstressant. Il est important de pratiquer une activité physique régulière, une à deux fois par semaine.

C. Les conseils pour lutter contre le stress

Le manque de sommeil, le stress et le surmenage ne sont pas favorables à une peau rayonnante. Notre organisme est perpétuellement agressé par les innombrables stress quotidiens qui produisent également des radicaux libres, ceux-ci perturbant le cycle biologique. De plus, le stress est responsable d'une contraction des muscles faciaux qui accentue les rides d'expression. On remarque aussi des rides plus creusées chez les insomniaques et les travailleurs de nuit. De ce fait, toutes les méthodes de relaxation ou dites antistress et une nuit de sommeil de 7 heures minimum sont indiquées en prévention. On peut citer l'acupuncture, les techniques relaxantes de méditation, le yoga, les massages, les soins relaxants... Il faut savoir se ménager des moments de repos et de bien-être. Il existe également des médicaments d'homéopathie ou de phytothérapie antistress et des huiles essentielles.

VI. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT LIÉ À L'ÉTAT DE SANTÉ

Il est important de traiter correctement les maladies comme le diabète, qui accentue le phénomène de glycation ou les dermatoses, qui altèrent la structure de la peau et l'assèchent. Il est donc important de suivre un régime alimentaire adapté à chaque pathologie.

Nous l'avons vu certains médicaments accélèrent la formation des rides par leur action néfaste. Ces médicaments sont à éviter au maximum, sans mettre en danger la santé.

VII. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LE VIEILLISSEMENT HORMONAL

La ménopause est une période de nombreux bouleversements dans la vie d'une femme : irrégularités puis arrêt des menstruations, bouffées de chaleur, phases dépressives, risques cardiovasculaires, ostéoporose, mais aussi peau sèche et vieillissement cutané accéléré. Les carences hormonales entraînent des modifications physiologiques non négligeables sur le revêtement cutané. L'épiderme s'amincit, les rides se creusent et la peau devient plus sensible. La carence des sécrétions sébacées et sudorales altère le film hydro-lipidique et diminue la fonction barrière de la couche cornée. Les fibres de collagène et d'élastine sont moins nombreuses et moins efficaces, entraînant une perte de fermeté et un relâchement cutané. Le réseau vasculaire est altéré et les échanges se ralentissent. Une sensibilité aux androgènes est parfois la cause d'une certaine virilisation qui se traduit par une accélération de la perte des cheveux, voire un début de calvitie, et le développement d'une pilosité avec des pousses de poils plus drus, notamment au niveau des lèvres et du menton.

Les conseils :

- Il faut réadapter les produits d'hygiène et de soin en fonction du type de peau, car celle-ci devient sèche, et traiter la peau en fonction de ses nouveaux besoins.

- Il faut continuer à pallier le relâchement cutané en utilisant des produits visage et corps qui relancent la synthèse des fibroblastes. Les isoflavones, génistéine et daidzéine, retrouvées principalement dans les graines de soja, sont des phytoestrogènes, c'est-à-dire des nutriments d'origine végétale dont la structure est proche de l'estradiol, et de ce fait douées d'activité agoniste ou antagoniste des estrogènes. Ces isoflavones auraient donc un intérêt dans les troubles de la ménopause. Le produit FADIAMONE® est un topique à base d'isoflavones de soja utilisé dans le vieillissement cutané.

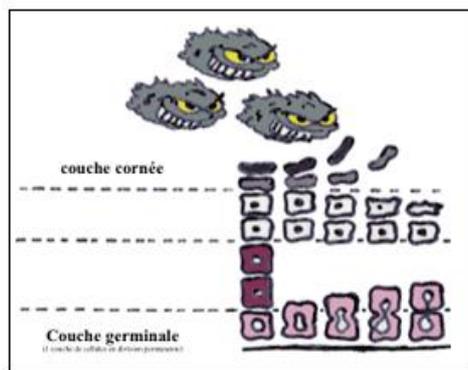
- Il est possible de compléter avec un traitement par voie orale à base d'antioxydants pour lutter contre le vieillissement intrinsèque. Pour contrebalancer les effets du manque d'hormones, il est parfois prescrit un traitement hormonal substitutif. La peau étant un organe cible des hormones sexuelles, le THS ne peut donc avoir qu'un effet bénéfique sur la peau.

- Le respect des règles hygiéno-diététiques avec une alimentation saine et équilibrée et une activité physique régulière sont la base du traitement.

VIII. LES CONSEILS POUR LUTTER CONTRE LA DÉHYDRATATION DE LA PEAU

Le but commun de tous les soins de peau est de restaurer ou d'entretenir la structure épithéliale. À chacun de trouver le soin qui correspond à son type de peau. De petits gestes quotidiens, garantissant une bonne hygiène cutanée, permettent de révéler tout l'éclat de celle-ci.

Une peau agressée a une couche cornée fortement altérée. Les capacités protectrices naturelles sont diminuées par cette usure. Du fait de l'usure l'eau est moins bien retenue au niveau de l'épiderme. La peau est donc fortement déshydratée.



Peau agressée par l'environnement (29).

A. Les conseils liés à l'hygiène

L'hygiène est indispensable pour la peau, en effet une crème utilisée sur une peau non-nettoyée perd 70 % de son efficacité ! Le nettoyage et le démaquillage sont les premiers gestes de beauté qui contribuent à l'efficacité d'un produit de soin, ils doivent donc être effectués matin et soir.

Un produit d'hygiène est une préparation cosmétique destinée à éliminer les impuretés, les cellules mortes ou les débris cellulaires, la sueur, le sébum et éventuellement le maquillage ; il ne doit pas avoir de pouvoir de pénétration et ne doit pas être trop détergent afin de respecter le film hydrolipidique ; son objectif est d'assurer le maintien du bon équilibre physiologique de la peau tout en lui conservant ses fonctions de protection. Pour cela, les produits d'hygiène vont mettre en suspension les salissures pour pouvoir les éliminer plus facilement après rinçage à l'eau.

Des soins d'hygiène inadaptés peuvent être agressifs pour la peau ; sur le visage, il est important de ne pas utiliser de produits décapants qui peuvent délipider le film hydrolipidique provoquant ainsi une déshydratation par augmentation de la perte insensible en eau, mais aussi provoquant une élévation du pH cutané, élévation responsable d'irritation et de déséquilibre de la flore ; tout cela pourrait être responsable de la pénétration d'agents extérieurs. Au contraire, il ne faut pas utiliser de produits trop doux qui pourraient provoquer par un nettoyage imparfait une obstruction des pores et le développement d'une flore pathogène. Il faut utiliser un produit qui respecte le film hydrolipidique, qui maintienne l'équilibre de la flore, du pH, et une hydratation optimale.

Les savons tels que les gels douches, savons de Marseille... sont additionnés au maximum de 5 % d'agents surgraisants, ils ne sont jamais à utiliser sur le visage, car s'ils ont un pH alcalin (9 à 13), un bon pouvoir mouillant et détergent, ils sont très irritants pour la peau.

Les syndets sont eux additionnés jusqu'à 25 % d'agents surgraisants et leur pH avoisine les 3 à 7, ils sont donc adaptés pour le visage ; en effet, ils respectent le film hydrolipidique, le pH cutané et préservent l'équilibre de la flore.

Les gels nettoyants sont pour la plupart des syndets présentés sous forme d'émulsions moussantes, ils contiennent des agents anticalcaires et hydratants ; ils sont adaptés pour un nettoyage du visage, mais leur utilisation est recommandée plutôt pour les peaux mixtes et grasses. Conseils d'utilisation de ces gels : humidifier le visage, appliquer une noisette de produit, faire mousser par légers massages en évitant le contour des yeux, rincer

abondamment à l'eau tiède et bien sécher la peau délicatement en tamponnant ; ne jamais laisser la peau sécher à l'air, car cela pourrait provoquer un éclatement des cornéocytes.

Il est possible également de rencontrer des crèmes nettoyantes et démaquillantes qui sont des émulsions huile dans eau à viscosité élevée, situées entre le syndet (effet moussant) et le lait de toilette démaquillant ; leur utilisation est à conseiller dans le cas d'une peau sèche.

Les huiles démaquillantes sont de véritables cocktails d'huiles végétales qui s'émulsionnent, elles ne laissent aucun effet gras sur la peau et sont parfois adaptées pour le démaquillage des yeux. Elles sont surtout utilisées pour les peaux sèches.

Les mousses nettoyantes et démaquillantes sont des émulsions huile dans l'eau présentées en conditionnement pressurisé (ne pas oublier de bien agiter le flacon avant utilisation) ; ces mousses sont utilisées pour tous les types de peau.

Celles qui préfèrent un nettoyage et un démaquillage sans eau ou si l'eau de l'habitation est trop calcaire et donc agressive pour la peau devront opter pour des laits démaquillants ou des lotions toniques ; les laits démaquillants sont des émulsions de type huile dans l'eau de faible viscosité et de faible détergence ; elles émulsionnent les salissures liposolubles avec la phase huileuse et les salissures hydrosolubles avec la phase aqueuse ; leur pouvoir nettoyant et démaquillant est excellent et parfaitement adapté aux maquillages couvrants, mais leur utilisation implique un rinçage soigneux avec une lotion. Les lotions toniques sont pour la plupart à base d'eau purifiée ou aromatique, elles sont indispensables après le lait pour retirer les impuretés mises en suspension. Elles sont adaptées à chaque typologie cutanée, astringentes pour les peaux mixtes et grasses, adoucissantes pour les peaux sèches et sensibles. Conseils pour l'utilisation du couple lait-lotion : déposer le lait dans le creux de la main, l'appliquer par petits mouvements circulaires sur le visage et le cou puis essuyer avec un mouchoir en papier ; ensuite imbiber un coton de lotion et l'appliquer sur l'ensemble du visage et renouveler l'opération jusqu'à obtention d'un coton parfaitement propre. Ce couple est adapté à tous les types de peau.

L'hygiène de la peau doit être biquotidienne, il ne faut pas laisser sécher la peau à l'air libre. Il faut éviter les gants de toilette et les éponges qui sont des nids à microbes.

Les démaquillants pour les yeux ne doivent pas irriter la muqueuse oculaire, ni déshydrater les paupières, ni les faire gonfler ; ils doivent avoir un pH voisin de 7,4, isotonique avec celui des larmes ; ils se présentent sous forme de lotions, de gels pour les maquillages hydrosolubles, et sous forme d'huiles, d'émulsions ou de formules bi-phasiques pour les produits aquarésistants. Il faut toujours procéder avec des gestes doux et démaquiller du haut vers le bas. Il faut renouveler l'opération jusqu'à disparition de toute trace de maquillage.

En complément il existe également des exfoliants, qui, eux, intègrent, dans des formes gel ou crème, de la poudre de noyaux, de la pierre ponce finement pulvérisée ou des microbilles de polyéthylène ; ils agissent par action mécanique en enlevant les débris présents à la surface de la peau, en accélérant la desquamation naturelle des cellules cornées et en stimulant le renouvellement cellulaire ; dès la première application, le teint est plus lumineux, plus uniforme, et la peau plus douce au toucher ; ces exfoliants permettent une meilleure réceptivité des produits de soin et un bronzage durable et uniforme. Conseils pour l'utilisation de ces exfoliants : appliquer sur une peau propre et humidifiée en massage légers en évitant le contour des yeux, rincer à l'eau tiède, sécher puis appliquer un tonique ; tous les 15 jours pour les peaux sèches, une à deux fois par semaine pour les peaux mixtes et grasses. Il est important de faire un masque hydratant après un exfoliant pour gorger la peau en eau.

Les gommages, par exemple Pschitt Magique, sont des produits dont l'objectif est identique à celui des exfoliants, mais ils sont formulés avec des enzymes kératolytiques qui agissent par action chimique en détruisant la kératine des cornéocytes de surface ; ils sont mieux tolérés par les peaux sensibles. Conseils pour leur utilisation : appliquer sur la peau comme une crème, laisser sécher, masser doucement en petits mouvements circulaires, puis bien rincer à l'eau tiède.

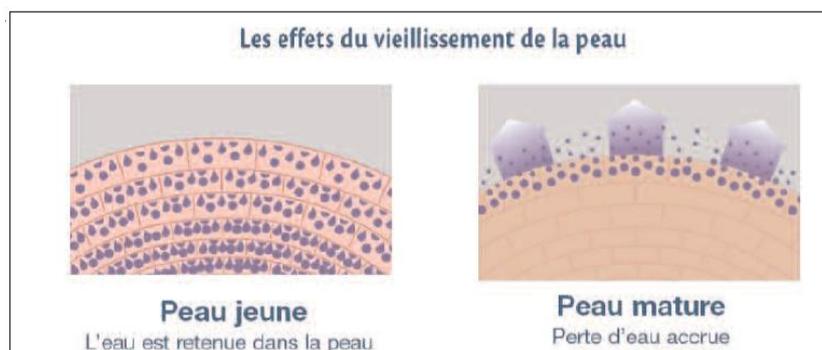
Les kits de dermabrasion (Neutrogena) sont inspirés de la technique professionnelle en institut, ces produits permettent de réaliser, à domicile, une micro-dermabrasion cutanée ; ils poncent la peau en surface et lissent le relief cutané en effaçant les imperfections, les taches pigmentaires et les ridules ; ils dynamisent la microcirculation et stimulent le renouvellement cellulaire de la couche profonde de l'épiderme. Les conseils pour leur utilisation sont identiques à ceux d'un exfoliant mais ces kits de dermabrasion sont à proscrire sur une peau sensible, irritée ou couperosée.

Les masques nettoyants et purifiants, sous forme de masque crème, sont formulés à partir de poudres absorbantes (argile, kaolin) et d'actifs astringents ; ils nettoient la peau en profondeur en absorbant les impuretés et les excès de sébum. Conseils d'utilisation : appliquer généreusement sur l'ensemble du visage en évitant le contour des yeux, laisser poser 5 à 10 minutes puis éliminer à l'eau tiède. Leur action est optimale derrière un exfoliant ou un gommage. À faire tous les 15 jours pour les peaux sèches, deux fois par semaine pour les peaux mixtes, deux à trois fois par semaine pour les peaux grasses.

Les conseils pour le reste du corps : les bains et douches ne doivent pas être trop prolongés, car l'eau courante est souvent riche en actifs asséchants ce qui favorise la perte en eau de la couche cornée. Il est important de toujours bien rincer et le séchage doit se faire en douceur (il ne faut pas frotter).

B. Les conseils concernant les préparations hydratantes

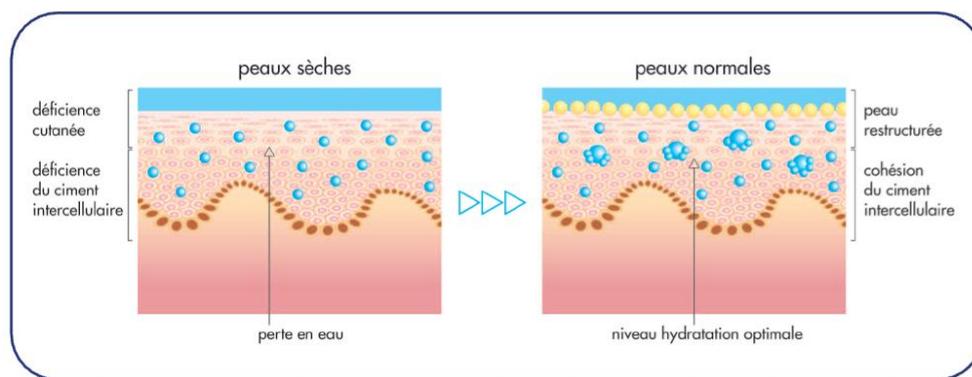
Vent, froid, exposition solaire ou fatigue, autant de facteurs qui perturbent la dynamique de l'hydratation cutanée, entraînant une perte de bien-être et de confort, moins de souplesse et de tonicité, une peau rugueuse et desquamante ; il est essentiel d'hydrater sa peau pour en conserver l'élasticité naturelle et la souplesse, pour préserver l'intégrité du fragile film hydrolipidique.



Les effets du vieillissement de la peau (109).
Plus une peau vieillie, plus elle est déshydratée.

Pour favoriser une hydratation optimale, l'utilisation d'un soin cosmétique hydratant doit être conseillée quotidiennement, en geste de base, dès le plus jeune âge. Ce type de soin vise à améliorer l'état d'hydratation, à restaurer la fonction barrière de la peau et à apporter un réel confort. Une peau hydratée est plus extensible, plus résistante aux agressions. Cela est très important dans la prévention du vieillissement cutané puisque, si l'extension de la peau dépasse le seuil critique, l'élasticité disparaît progressivement et les déformations telles que les rides s'installent et restent définitivement. Lutter contre le dessèchement progressif de la peau, c'est lui donner les moyens nécessaires pour lutter contre le vieillissement.

L'eau est un élément vital pour tout organisme vivant. Il s'agit également d'un élément essentiel pour la peau. Le niveau d'hydratation de la couche cornée varie selon la profondeur considérée, il existe un gradient d'hydratation, la base étant la mieux hydratée et la surface, au contact de l'air, ayant une teneur en eau plus faible. L'hydratation de la peau présente un intérêt majeur dans la protection de la couche cornée, en faisant barrage aux substances extérieures afin d'empêcher leur pénétration dans l'organisme.



La déshydratation de la peau (109).

La déshydratation concerne tous les types de peau et bien que la peau sèche y soit plus sujette par le manque de lipides (éléments qui hydratent les tissus et retiennent l'eau), une peau grasse peut aussi se déshydrater.

Bien entendu une bonne hydratation de la peau repose tout d'abord sur une bonne hygiène de vie avec un apport d'eau suffisant, une alimentation équilibrée, fournissant tous les éléments nécessaires aux cellules cutanées pour effectuer leurs fonctions premières qui sont l'élaboration du tissu cutané et sa maintenance en bon état. Un degré d'hygrométrie suffisant est nécessaire dans les habitations. Il s'agit ensuite d'éviter le soleil et les autres agressions climatiques. Et il est parfois nécessaire d'apporter un complément nutritionnel par voie orale.

L'hydratation cutanée résulte de plusieurs mécanismes complexes, faisant intervenir de nombreux éléments constitutifs des assises épidermiques. Aquaporines, lipides et facteurs naturels de l'hydratation (NMF) sont les acteurs principaux de la fonction d'hydratation de la peau. La préservation de ces éléments au sein de l'épiderme permet d'améliorer l'aspect et le toucher de la peau. Il est donc indispensable de lui apporter, en plus de l'eau, un mélange d'éléments hydrophiles et d'éléments lipophiles. C'est pourquoi la galénique idéale pour hydrater la peau est l'émulsion. Les cosmétiques hydratants adaptés viseront à combler les manques au niveau de la peau, restaurant ainsi l'équilibre désiré et redonnant à la peau un aspect velouté, avec un grain serré et des pores refermés. Dans ces produits on retrouvera donc de l'eau, des lipides (actifs occlusifs ou composants du ciment intercellulaire) et des substances hydratantes (actifs hygroscopiques). On distingue différents groupes de ces actifs.

- Les actifs à action sur les aquaporines :

Après avoir été absorbée dans le tube digestif, l'eau gagne la circulation sanguine, les espaces interstitiels puis les différents compartiments de l'organisme, tout cela dans le but de maintenir une osmolarité tissulaire constante. Puis elle quitte l'organisme par la peau, les poumons, le tube digestif et principalement les reins. Ce n'est que récemment que les aquaporines ont été découvertes ; ces protéines membranaires augmentent la perméabilité à l'eau des cellules. Les aquaporines sont une classe de protéines transmembranaires qui forment des canaux facilitant les mouvements de l'eau. Ces canaux hydriques permettent le passage des molécules d'eau de part et d'autre de la membrane cellulaire. Elles permettent aux cellules des organes d'absorber, conserver ou excréter l'eau, jouant ainsi un rôle majeur dans le contrôle de l'hydratation sans pour autant laisser passer d'autres molécules (indésirables, à maintenir à l'extérieur de la cellule, ou au contraire essentielles, à maintenir dans celle-ci). Leur fonctionnement est contrôlé par des hormones, telles que la vasopressine, et peut être inhibé par certains toxiques comme les sels de mercure. Plusieurs laboratoires cosmétologiques ont investi cette nouvelle voie d'action pour améliorer l'état d'hydratation de l'épiderme. Il s'agit notamment des laboratoires Bioderma, avec la gamme HYDRABIO[®], et Eucerin, avec la gamme AQUAPORIN ACTIVE[®]. Le gluco-glycérol produit par les algues bleu vert est mis à profit dans les soins AQUAPORIN ACTIVE Active[®]. Le laboratoire Bioderma propose quant à lui un complexe AQUAGENIUM[®].

- Les actifs restaurant les lipides épidermiques :

Le ciment lipidique occupe une place importante dans le processus de kératinisation et dans l'hydratation de la peau. Ces lipides complexes, tels que les céramides, les acides gras libres ou le cholestérol, jouent un rôle fonctionnel et structural, contribuant à la cohésion des cellules. Ils permettent de contrôler l'hydratation, notamment en piégeant une certaine quantité d'eau dans les mailles du filet lipidique. La qualité du ciment lipidique est un facteur important de la régulation du flux hydrique transépidermique. Céramides, acides gras libres et cholestérol mélangés à des enzymes hydrolytiques forment un treillis lipidique extracellulaire. Les lipides agissent également sur le flux hydrique cutané en entrant dans la composition du film hydrolipidique. Ce dernier provient de la sécrétion sébacée, contenant glycérides et acides gras, associée aux composants de la sueur, eau, composés ioniques et substances organiques azotées. En formant une émulsion, le film hydrolipidique s'oppose à la déshydratation ou à l'hyperhydratation de la peau et permet à celle-ci de résister aux agressions extérieures, en particulier climatiques. Les lipides interviennent donc dans la régulation du flux hydrique par les lipides membranaires, intercellulaires et sus-épidermiques. Il est inconcevable de vouloir hydrater la peau sans lui en apporter, cela quel que soit le type de peau. Les composés lipidiques utilisés en cosmétique peuvent être des huiles végétales, des beurres, des cires, des acides gras ou encore des esters gras (les huiles animales étant abandonnées). Les huiles végétales sont les composés lipidiques les plus couramment employés. Elles sont obtenues à partir de graines (arachide, tournesol...) ou de fruits (olive, palme...). Ces huiles sont composées principalement de triglycérides. Les acides gras sont indispensables à l'organisme, notamment à la peau. Citons, par exemple, l'acide linoléique extrait de l'huile de bourrache ou l'acide linoléique, extrait de l'huile de tournesol. Ils sont rarement incorporés seuls mais sont plus volontiers apportés au mélange par les huiles végétales qui les contiennent. Les beurres sont fréquemment utilisés pour relipider l'épiderme, celui de karité est le plus employé. Le cholestérol peut également rentrer dans la composition des produits hydratants. Plus récemment, l'emploi de céramides s'est beaucoup développé. De synthèse, ils miment de plus en plus parfaitement les céramides humaines.

- **Les actifs stimulant la synthèse de glycosaminoglycanes :**

L'hypoderme contient 20 % d'eau, le derme 80 %, l'épiderme 60 % et la couche cornée 10 %. Le derme représente donc une grande réserve d'eau pour la peau. Cette eau dermique est une eau essentiellement non mobilisable, liée à des macromolécules protéiques. Les glycosaminoglycanes (GAG) sont les principaux éléments constitutifs de la substance fondamentale du derme, où baignent fibres et cellules. L'acide hyaluronique est le GAG le plus important (1 g d'acide hyaluronique peut fixer 300 à 500 ml d'eau). Cependant, une partie de l'eau dermique est mobilisable, c'est elle qui permet d'hydrater l'épiderme selon un gradient de concentration puisque l'épiderme est non vascularisé. Les laboratoires Galénic et Sanoflore proposent respectivement un extrait de baies sauvages et une huile essentielle de cyprès toujours vert pour stimuler la synthèse de glycosaminoglycanes et ainsi maintenir le niveau d'hydratation de la peau. Les laboratoires Caudalie, Galénic et La Roche Posay proposent, quant à eux, un autre actif de l'hydratation cutanée, l'acide hyaluronique.

- **Les renforçant les facteurs naturels de l'hydratation :**

Dans la couche cornée, l'eau peut être stockée dans les cornéocytes, cellules constituées de kératine, protéine fibreuse dont les filaments forment une trame dense. L'eau se lie ainsi aux filaments de kératine grâce à un ensemble de composants, les facteurs naturels d'hydratation ou *Natural Moisturizing Factors* (NMF). L'extensibilité, la souplesse et la résistance aux agressions de la couche cornée sont assurées par les liaisons établies entre les fibres de kératine et l'eau. Les NMF proviennent de la dégradation, au sein des cornéocytes, de la filaggrine par des protéases. Un mélange de substances hygroscopiques, riche en acides aminés (40 % des NMF dont la sérine et la citrulline) est ainsi obtenu. Les facteurs naturels d'hydratation se composent également d'acide pyrrolidone carboxylique (12 %), d'alpha-hydroxyacides (12 % de lactates et 0,5 % de citrates), d'urée (7 %) et de sels minéraux – chlorures (6 %), sodium, potassium et calcium (11 %) – et, enfin, de sucres (3,5 %). Tous ces composants contribuent à fixer des molécules d'eau dans la couche cornée. Les laboratoires cosmétologiques s'appuient sur le rôle actif des NMF dans l'hydratation cutanée.

Les actifs humectants, telle la glycérine, sont également capables de fixer des molécules d'eau. Ils sont employés en cosmétique, à la fois pour leurs propriétés galéniques et pour leur activité hydratante. La glycérine est l'humectant le plus utilisé pour son action hydratante, d'action prolongée. Les laboratoires Caudalie, Eucerin et Galénic l'ont incorporée dans leur formulation. Le laboratoire Bioderma propose, quant à lui, le xylitol comme agent hydratant hygroscopique dans le sérum hydratant concentré HYDRABIO®.

- **Les actifs pour une protection des effets néfastes du soleil**

L'exposition aux ultraviolets de la peau, nous l'avons déjà vu, est néfaste à de multiples niveaux, y compris pour son hydratation. C'est pour cette raison que de nombreux laboratoires cosmétologiques proposent des soins hydratants de jour contenant un filtre solaire protégeant des UVA et des UVB, à l'image des soins ACTAPORIN ACTIVE® crème hydratante protectrice du laboratoire Eucerin et HYDRANCE OPTIMALE® UV légère ou riche du laboratoire Avène.

Les produits cosmétiques hydratants sont des soins mixtes, aussi bien destinés aux femmes qu'aux hommes, et destinés à tous les âges, la restauration de la dynamique d'hydratation cutanée pouvant être nécessaire aussi bien à une peau d'adolescent qu'à une peau mature.

Les soins hydratants s'imposent lorsque la peau est décrite comme sèche, rêche, rugueuse, desquamante, parfois enflammée, voire avec des démangeaisons. Des soins quotidiens de la peau permettent d'entretenir et de restaurer la structure épithéliale mais pour cela il est important d'utiliser un soin correspondant à son type de peau. Les laboratoires cosmétologiques proposent une déclinaison de soins hydratants adaptés aux besoins des différents types de peaux déshydratées.

- Les peaux sèches à très sèches, avides d'eau et de corps gras, nécessitent des textures riches et nutritives, éventuellement associées à des agents filmogènes hydrophiles ou antidéshydratants ;

- Les peaux normales à mixtes ont besoin d'une galénique légère avec des actifs émoullissants ni trop gras ni trop occlusifs ;

- Les peaux grasses sont apaisées par une base légère associée à des actifs séborégulateurs (zinc par exemple), absorbants (argiles, silices) ou matifiants.

Les conseils :

Les soins cosmétiques hydratants du visage doivent être conseillés matin et soir, en particulier lorsque les conditions climatiques sont rudes : vent, froid, pollution... Ils s'appliquent sur l'ensemble du visage et du cou (éventuellement sur le décolleté). Le jour, les cellules doivent lutter contre les agressions extérieures. Il faut donc protéger. Une formule « jour » inclue donc une photoprotection anti-UVA/UVB, et ceci même l'hiver. Cette crème de « jour » doit être très protectrice et hydratante car ce sont les premières armes antirides. Mieux protégée, la peau vieillit moins vite. La nuit, il faudra appliquer une crème qui permet le renouvellement cellulaire car c'est à ce moment-là que la peau se régénère naturellement. Il est donc important de l'aider en lui apportant des actifs régénérants. La peau paraîtra défatiguée au réveil et prête à combattre les agressions du jour. On utilisera donc un actif antiride plutôt la nuit.

L'ordre d'application des produits se fait du plus concentré vers le moins concentré, donc d'abord le sérum ou les huiles, puis les produits spécifiques tels ceux pour le contour des yeux ou des lèvres, et enfin les crèmes de soin.

Enfin, certains soins quotidiens peuvent être utilisés ponctuellement tel un masque pour apporter un « bain d'hydratation ». Ces masques, sous forme de crème ou de gel, apportent un véritable bain d'hydratation et sont indispensables pour tous les types de peau. Ils ne se rincent pas. Ils sont à appliquer sur l'ensemble du visage en évitant le contour des yeux, il faut laisser pénétrer et enlever l'excédent si nécessaire avec un mouchoir en papier. Ils peuvent s'utiliser ponctuellement le matin en remplacement de la crème de jour ; pour les peaux grasses et mixtes, il est plutôt conseillé de les mettre le soir ; ils s'utilisent deux fois par semaine pour les peaux déshydratées, une fois par semaine en entretien.

Il existe également des sérums pour renforcer l'action des soins. Un sérum est une solution plus concentrée en ingrédients actifs que les soins de la même gamme. Les principes actifs sont dans l'eau rendue visqueuse par la présence d'un épaississant. Par leur texture, ils

pénètrent rapidement et profondément. Ces sérums agissent en profondeur au niveau du derme en s'opposant à la perte insensible en eau. Ils sont à utiliser en cure ou en continu, le matin et/ou le soir, jamais seuls, toujours sous le soin habituel en cas de déshydratation importante ou avant un changement de saison.

Le soin contour des yeux est également important. En effet, cette zone étant la plus fine de tout le visage, il faut en prendre soin, la protéger et la traiter avec des produits adaptés.

Pour les produits anti-rides, il faut également rappeler aux clientes que la gestuelle d'application est primordiale, pour chaque soin utilisé. Le relâchement cutané étant un phénomène lié à la pesanteur, donc un mouvement de la peau vers le bas. Il est important, de ce fait, de toujours appliquer les soins en remontant délicatement du bas vers le haut du visage. Après avoir appliqué tout en douceur la crème sur le visage, le cou et le décolleté (ces deux derniers sont les premiers à donner des signes de l'âge, il est important de ne pas les oublier lors de l'application des soins), il faut apporter un soin tout particulier aux contours, en réalisant des mouvements circulaires délicats du bout des doigts, du bas vers le haut. Tout d'abord du menton vers le bas des oreilles, ensuite des extrémités de la bouche vers le centre des oreilles, et enfin de la base du nez vers les tempes. Cette gestuelle contribue à détendre les traits, procurant une sensation de bien-être.

- Pour les peaux sensibles et réactives, il existe :

- Des soins traitant l'hypersensibilité qui s'adressent aux peaux qui ne supportent plus rien et améliorent la tolérance cutanée à court terme, avec des agents filmogènes qui renforcent le FHL, stoppent l'entrée des allergènes et redonnent ainsi à la peau sa fonction de barrière. Mais aussi avec des actifs apaisants et anti-inflammatoires qui calment les sensations de picotement et d'échauffement.

- Des soins traitant les rougeurs et la couperose qui s'adressent aux peaux vasoréactives caractérisées par la présence de rougeurs permanentes (érythrose), de vaisseaux dilatés (couperose) et parfois de boutons (rosacée). Ils répondent aux problèmes d'inconfort physique, sensations de picotements et de brûlures, et au préjudice esthétique ; ils ont une action directe sur les facteurs responsables de l'inflammation par stimulation de la micro-circulation avec des extraits de plantes (*Ginkgo biloba*, mélilot, ruscus), du sulfate de dextran..., par l'hydratation avec des actifs filmogènes pour renforcer le film hydro-lipidique, par la protection avec des principes actifs antiradicalaires ou des filtres UV ; et ils camouflent les rougeurs avec des formules enrichies en pigments verts.

Enfin, le conseil à l'officine peut faire appel à la pulvérisation d'une eau thermale pour leurs propriétés apaisantes et anti-irritantes liées à leur richesse en sels minéraux, mais aussi pour l'eau qu'elles apportent ; ce geste permet d'hydrater et d'apaiser les peaux déshydratées, souvent irritées. Pour cela, une pulvérisation uniforme et généreuse sur l'ensemble du visage et du cou est recommandée. La peau doit absorber cette brume durant une minute avant que l'excédent d'eau et de minéraux ne soit éliminé, sans frotter, à l'aide d'un mouchoir en papier. Le soin hydratant peut alors être appliqué.

L'hydratation de la peau est un élément majeur dans la prévention du vieillissement cutané, si la peau reste sèche, elle vieillit d'autant plus rapidement.

CONCLUSION

On prépare à 20 ans la peau que l'on aura à 40 ans. Le traitement préventif du vieillissement cutané apparaît donc essentiel. Mais entrer dans le problème du vieillissement cutané, c'est pénétrer dans un domaine encore vaste et mal connu d'autant plus que chaque individu ne vieillit ni de la même façon ni au même moment.

En effet, nous l'avons vu, le vieillissement est un mécanisme complexe. Il existe un vieillissement normal de la peau inscrit dans les gènes, le vieillissement intrinsèque, qui peut être accéléré par certains facteurs exogènes (soleil, tabac, nutrition, médicaments,...) qui définissent le vieillissement extrinsèque.

Un des pires ennemis de notre apparence physique est bel et bien le soleil puisque la production des radicaux libres engendrés via les UVA est responsable de la moitié des dégâts cutanés. Ainsi, sans pour autant diaboliser les effets du soleil, le pharmacien d'officine doit rappeler aux patients quelques règles hygiéno-diététiques et les inciter à rester prudent. D'autres conseils peuvent être donnés notamment sur l'arrêt de l'usage du tabac qui empêche la peau de respirer ; et sur l'apport de nutriments indispensables à la peau.

L'ensemble de ce travail montre qu'il existe aujourd'hui de multiples moyens pour lutter contre le temps qui passe. En effet, la prévention du vieillissement cutané repose sur l'utilisation de cosmétiques adaptés, réactivant les fonctions cellulaires, neutralisant les agents agressifs, protégeant la peau de la sécheresse et des agents extérieurs tels que le soleil.

Des soins quotidiens adaptés sont préconisés, avec une toilette soignée de la peau au moyen de produits doux, non desséchants, et l'utilisation d'une crème hydratante chaque matin, d'une crème réparatrice le soir.

On note donc ici que les crèmes seules ne sont pas suffisantes et qu'une hygiène de vie satisfaisante est indispensable. Le pharmacien d'officine doit donc pouvoir donner des informations sur le produit, les conditions d'utilisation, les précautions d'emploi et des conseils hygiéno-diététiques.

Face à une demande croissante, les techniques permettant de freiner l'apparition des rides et le relâchement cutané ne cessent de progresser et de se multiplier face à une demande croissante. Mais personne, encore, n'a trouvé l'élixir de jeunesse éternelle tant convoité...

BIBLIOGRAPHIE

1. Méliopoulos A., Levacher C., « La peau, structure et physiologie » ; 2^{ème} éd. Paris : Tec&Doc Lavoisier ; 2001.
2. Dubois J., « La peau de la santé à la beauté, notions de dermatologie et de dermocosmétologie » ; Toulouse : éditions Privat ; 2007.
3. Poirier J., Ribadeau Dumas J.L., « Abrégé d'histologie », Ed Masson, 4^{ème} édition, 1995.
4. Schmitt D., « Biologie de la peau humaine », édition INSERM, 1997.
5. Martini M.-C., « Cosmétologie masculine » ; Paris : Tec&Doc Lavoisier ; 2009.
6. Documentation Roc, « la peau », 2008.
7. Site de l'Atlas d'Histologie humaine et animale, <http://webapps.fundp.ac.be/umdb/histohuma/> , consulté en Juin 2011.
8. Le Gall J.Y., Ardaillou R., « Biologie du vieillissement, The biology of Ageing », Commission de Biologie, Académie de médecine, février 2009.
9. Robert L., Robert A.M., « Les mécanismes du vieillissement : du génétique à l'épigénétique. Application de nouveaux concepts du vieillissement cutané », Journal Med. Esth. et Chir. Derm., 06/1997; 24 ; 94 :75-78.
10. Nicolas J.F., Thivolet J., « Apoptose et système immunitaire. Immunodermatologie » ; Ed. John Libber, Eurotext ; Paris, 1997.
11. Piette J., « La senescence cellulaire : un modèle de vieillissement » ; Objectif peau, 1995 ; 15 : 529-532 .
12. Ortonne J.P., Lacour J.P., « Vieillescence du système mélanocytaire », 1990.
13. Henon N., Bussin M., Dehay-Martuchou C., Charron D., Hors J., « Familial versus sporadic longevity and MHC markers. », J Biol Regul Homeost Agent, Janvier-Février 1999; 1;13: 27-31.
14. Szapiro N., « Peau et hormones : un débat d'actualité » ; Comptes rendus de thérapeutique et de pharmacologie clinique, 1993; 110 : 3-8.

15. Drapier-Faure E., Faure M., « Ménopause, peau et phytoestrogènes. Les isoflavones de soja favorisent le renouvellement épidermique par stimulation des kératinocytes, présentent une activité antiradicalaire, une action photoprotectrice et limitent la glycation protéique. » Objectif peau, actualités thérapeutiques, 2000 ; 8 : 58-59, 188-190.
16. Favier A., « Le stress oxydant » ; L'actualité chimique, novembre-décembre 2003 ; 108-115.
17. Pastre J., Pastre O., Pastre C., Thèse de vétérinaire, « Interêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation », Université de Toulouse, 2005.
18. Boulanger E., Dequiedt Ph., Wautier J.-L., « Les produits de glycation avancée (AGE) : de nouvelles toxines ? » ; Néphrologie, 2002 ; 23 ; 7 : 351-359.
19. Letzelter N., Birlouez-Aragon I., « La réaction de Maillard et le vieillissement » ; Cahiers de nutrition et de diététique, 1992; 27 ; 1 ; 18-23.
20. Sternberg M., Urios P., Borsos A.-M., Mozere G., Hirbec G., Guillot R., Peyroux J., « Importance de la glycation des protéines au cours du vieillissement » ; Journal de médecine esthétique et chirurgie dermatologique, mars 1997; 24 ; 93 : 13-18 .
21. Gillery P., « Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré » ; Annales de biologie clinique, juillet-août 2006; 64 ; 4 : 309-314.
22. Boulanger E., Puisieux F., Gaxatte C., Vauttier J.L., « Vieillesse : rôle et contrôle de la glycation », La revue de médecine interne 2007 ; 28 : 832-840.
23. Deguine-Delay V., Menasche M., Schaefferbeke M., Schaefferbeke J., « Mécanismes épigénétiques du vieillissement : relations entre réactions de Maillard et attaques radicalaires », C.R. Soc. Biol., 1997, 191 : 247-252.
24. Cauchard J.H., Hornebeck W., « Vieillesse, peau et métalloprotéinases », Vivant, 2004 ; n°5.
25. Passeron T., Ortonne JP, « Le vieillissement cutané et sa prévention », La Presse Médicale ; septembre 2003 ; 32 ; 31 : 1474-1482.
26. Bérard F., « Peau et soleil » ; Ed M. Servet, Lyon, 2002.
27. Dubertret L., « Soleil et santé » ; Ed Médicales internationales, Cachan, 2006.
28. Letawe C., Claessens N., Piérard G.E., « Réponses physiologiques à l'exposition solaire », Rev Med Liege, 2005 ; 60 ; 1 : 60-65.

29. Documentation Roc, « Le soleil et la peau », 2008.
30. Boisnic S., Branchet M.-C., « Vieillissement cutané environnemental » ; EMC (Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2005 ; 50-050-D-10.
31. Guichenez P., Bonté F., Ramelet A.A., Debruyne C., Quantin X., Godard P., « Tabac et vieillissement cutané » ; La lettre du pneumologue, juillet-août 2005; 8 ; 4 : 146-154.
32. Requier C., Piérard G.E., « Regarder la peau pour convaincre des risques du tabagisme et aider à les prévenir », La Revue Médicale de Liège, 2003 ; 58 ; 6 : 439-442.
33. Raison J., Oliveres-Ghouti C., « Vieillissement cutané et diététique » ; dermatologie pratique ; 229, pages 15-16 ; 04/1999.
34. Dupuis G., « Gare au cocktail soleil-médicaments ! », Pharma, 2009 ; 46 :40-43.
35. Vital Durand D., Le Jeune C., « Guide pratique des médicaments, Dorosz », édition Maloine, Paris, 28^{ème} édition, 2009.
36. Beylot G. « Le relâchement cutané du visage », Actualités pharmaceutiques, Mars 2011 ; 504.
37. Piérard G.E., « La sécrétion sébacée au cours du vieillissement », 1990.
38. Documentation Roc, « Le vieillissement cutané », 2008.
39. Longeard C., « Le vieillissement cutané » ; Le quotidien du pharmacien, 7 mars 2011; 2820 : 6-10.
40. Le Grusse J., Watier B., « Les vitamines : données biochimiques, nutritionnelles et cliniques », Laboratoire Roche, Neuilly sur Seine, 1993.
41. Dubost M., « La nutrition », 3^e édition, éditions Chenelière éducation, Montréal, 2006.
42. Dreno B., « Oligoéléments et peau », Objectif peau, peau et nutrition, 1998, 6 ; 41 : 247-250.
43. Martini M.-C., « Ingrédients actifs en cosmétologie » ; EMC (Elsevier Masson SAS), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2006 ; 50-120-A-10.

44. Evenou P., « Prise en charge globale du vieillissement cutané : indications respectives de la cosmétologie et des différentes techniques » ; EMC, Cosmétologie et dermatologie esthétique, 2006 ; 50-490-A-10.
45. Bermann P.-A., « Aging skin: causes, treatments, and prevention » ; The Nursing clinics of North-America, 2007; 42; 3: 485-500.
46. Vervaeren J., « Ralentir le vieillissement cutané ? » ; Journal de pharmacie de Belgique, 2003; 1 : 58.
47. Dangoisse C., « Dermo-cosmétiques et prévention du vieillissement cutané » ; Revue médicale de Bruxelles, juin 2004; 25 ; 4 : 365-370.
48. Cohen-Letessier A., « Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané » ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, février 2008 ; 135; 3 : 211-214.
49. Cohen-Letessier A., « Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané » ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie, octobre 2009 ; 136 ; 6 : 367-371.
50. Documentation Avène, « Memento conseil ».
51. Documentation Avène, « A chaque âge sa stratégie anti-âge ».
52. Documentation Galénic, « Classeur de formation ».
53. Documentation La roche posay, « Book conseil soin », juin 2009.
54. Documentation Nuxe, « Les soins Nuxe ».
55. Site de Nuxe, <http://fr.nuxe.com/> , consulté en Juin 2010.
56. Site de Caudalie, <http://www.caudalie.com/fr/> , consulté en Juin 2010.
57. Documentation Sérum 7.
58. Site d'Eucerin, <http://www.eucerin.com/fr/>, consulté en Juin 2010.
59. Site de Vichy, <http://www.vichyconsult.fr/> , consulté en Juin 2010.
60. Site de Liérac, <http://www.lierac.fr> , consulté en Juin 2010.
61. Site de Bioderma, <http://www.bioderma.com/fr/> , consulté en Septembre 2010.

62. Site de A-derma, <http://www.aderma.fr> , consulté en Septembre 2010.
63. Site d'Uriage, <http://www.labo-uriage.com/fr> , consulté en Septembre 2010.
64. Site de SVR, <http://www.labo-svr.com/> , consulté en Septembre 2010.
65. Berbis P., « Rétinoïdes topiques et vieillissement cutané » ; EMC, Cosmétologie et dermatologie esthétique, 2000 ; 50-160-C-10.
66. Documentation AVENE, « Rétinaldéhyde : dossier scientifique ».
67. Documentation AVENE, cahier de formation sur le vieillissement cutané, 2008.
68. Documentation Roc, « Le retinol », 2008.
69. Sorg O., Didierjean L., Saurat J.H., «Metabolism of topical retinaldehyde », *Dermatology*, 1999; 199; 1: 13-17.
70. Gougerot-Schwartz A., « Alpha-hydroxyacides et vieillissement cutané » ; EMC (Elsevier SAS, Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2000 ; 50-160-C-12.
71. Smith W.P., « Epidermal and dermal effects of topical lactic acid », *Journal of the American Academy of dermatology*, 1996; 35; 3: 388-391.
72. Documentation GALENIC, « Les algues bleues d'eau douce, une découverte fondamentale pour la jeunesse de la peau».
73. Documentation GALENIC, « Peau ménopause et vieillissement cutané : intérêt de l'effet nutritif et revitalisant d'une association unique et breveté d'huile et de peptides d'Argan en application topique ».
74. Fontanel D., « Revue scientifique sur l'Arganier, *Argania spinosa* », Edition Privat, Toulouse, 2007.
75. Documentation Exsymol, « Algisium C® », 2004.
76. Documentation Exsymol, « Lasilium® », 2004.
77. Documentation BIODERMA, « Lettre anti-âge : le vieillissement physiologique ».
78. Documentation Roc, « Le THPE », 2008.

79. Bonté F., Dumas M., Chaudagne C., Meybeck A., « Activité comparée de l'asiaticoside et du madecassoside sur la synthèse des collagènes I et III par des fibroblastes humains en culture » ; Annales pharmaceutiques françaises, 1995; 53 ; 1 ; 38-42.
80. Lopez E., Berland S., Borzeix S., « La nacre, substitut de l'os », Pour la science, novembre 2002 ; 301 ; 84-86.
81. Galan G., « L'acide hyaluronique », Le moniteur des pharmaciens, 19 février 2011 ; 2869 ; 1 : 66.
82. Kaya G., Tran C., Sorg O., Hotz R., Grand D., Carreau P., et al, « Hyaluronate Fragments Reverse Skin Atrophy by a CD44-Dependent Mechanism », Exp dermatol; 2003 ; 19 : 237-44.
83. Kaya G., Rodriguez I., Jorcano J.L., et al. « Selective suppression of CD44 in keratinocytes of mice bearing an antisense CD44 transgene driven by a tissue-specific promoter disrupts hyaluronate metabolism in the skin and impairs keratinocyte proliferation. » Genes Dev 1997; 11: 996-1007.
84. Cordero A., Leon-Dorantes G., Pons-Guiraud A., « Retinaldehyde/hyaluronic acid fragments: a synergistic association for the management of skin aging. » , Argentina Journal of Cosmetic Dermatology; 2011, 10(2):110-117.
85. Dumas M., Bonte F., « Uses of D-xylose, the esters thereof and oligosaccharides containing xylose for improving the functionality of epidermal cells », 2001.
86. Documentation Lierac, « Cohérence : anti-âge fermeté ».
87. Thabaut S., Becquevort M., « Methylsilanol hydroxyproline aspartate and palmitoyl-pentapeptide-based synergistic composition », 2009.
88. Documentation Nuxe, « MERVEILLANCE® ».
89. Documentation Lierac, « Relance : anti-rides lissant réparateur haute hydratation ».
90. Gutierrez G., Serrar M., Viornerly L., Norton J., « Biologically active substances, method for obtaining and compositions containing them », 2002.
91. Beylot G. « Les soins des premiers signes de l'âge », Actualités pharmaceutiques, novembre 2010 ; 500 : pages 47-50.
92. Auffret N., « Antiradicalaires topiques » ; EMC, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2009 ; 50-160-C-14.

93. Sorrant C., Thèse de pharmacie, « Le complément alimentaire dans la lutte anti-âge », Université de Lille, 2007.
94. Site de la société française des anti-oxydants : <http://www.sfa-site.com> consulté en Septembre 2010.
95. Edeas M., « Vieillissement cutané et stress oxydatif : application des antioxydants en cosmétologie et en complément alimentaire », Conférence « Vieillissement cutané » ; Société Française des Antioxydants, 2006.
96. Yuen K.S., Hallidy G.M., « Alpha-tocopherol, an inhibitor of epidermal lipid peroxydation, prevents ultraviolet radiation from suppressing the skin immune system », Photochem photobiol, 1997; 65; 3: 357-592.
97. Nusgens B.V., Humbert P., Rougier A., Colige A.C., Haftek M., Lambert C.A., et al., « Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. », J Invest Dermatol, 2001; 116:853-859.
98. Documentation ELUSANES, « Eluguide : la santé des plantes »,2010.
99. Seong-Jin K., Mi-Hye L., Inn-Ki C., Young-Ho W., « Effects of flavonoids of Ginkgo biloba on proliferation of human skin fibroblast », Skin Pharmacol 1997; 10: 200-205.
100. Tsekovska1 R.G., Boyanova2 M.S., Mironova1 R.S. and Ivanov1 I.G., « Effect of arginine on glycation and stability of recombinant human interferon-gamma. »; Institute of Molecular biology "Acad. Roumen Tsanev", Janvier 2009.
101. Césarini J.P., Girard P., Garcia E., Demanneville S., « La prise orale d'un supplément nutritionnel antioxydant réduit les conséquences de l'agression actinique », Nouvelles Dermatologiques, 1998 ; 17 : 305-308.
102. Boudou-Sébastien C., Allaire A., Lefort L., « Les produits solaires », Le moniteur des pharmacies, mai 2006 ; n°2628.
103. Documentation Avène, « Gamme Solaire Avène, l'expertise dermocosmétique au service de la photoprotection », Edition Art et Caractère.
104. Documentation Roc, « Minesol® triple defense », 2008.
105. Lorion M., « Les enfants au soleil », Le moniteur des pharmacies, 2002 ; n°2443.
106. Césarini J.P., « La photoprotection vestimentaire », Nouvelles Dermatologiques, 2001 ; 20 ; 2 ; 4-7.

107. Thiers S., Tasseau O., « Les cosméceutiques : « cosmétiques ou médicaments ? » » ; Le Midifabs, février 2005 ; 3.
108. Xhaufnaire-Uhoda E., Haubrechts C., Piérard-Franchimont C., Piérard G.E., « Qualité de vie, émoliants et agents hydratants », Revue Médicale Liege, 2006 ; 61 : 233-236.
109. Le Perchec P., « Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection », Paris ; Ed. Nathan, 2002.
110. Documentation Roc, « L'hydratation », 2008.
111. Article de Beylot G. « L'hydratation du visage » dans l'Actualités pharmaceutiques, février 2011 ; 503 : 51-54.
112. Site <http://www.babor.be/L/0/Film-hydro-lipidique> , consulté en décembre 2011.
113. Site dermat-info, http://dermato-info.fr/article/Un_organe_multifonction , consulté en décembre 2011.
114. Site association pour la santé et l'environnement, <http://associationpourlasanteetlenvironnement.skynetblogs.be> , consulté en décembre 2011.
115. Site <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede> , consulté en décembre 2011.
116. Site <http://www.laser-couperose.com/mecanisme.php> , consulté en janvier 2012.
117. Peyrefitte G., « La biologie de la peau », éditions médicales internationales.
118. Site du CNRS du laboratoire de tribologie dynamique des systèmes, <http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/imgArt/peau/vieil2.html>, consulté en janvier 2012.
119. Site psychomedia, <http://www.psychomedia.qc.ca> , consulté en janvier 2012.
120. Site Club jade, <http://www.club-jade.fr/retraites/le-vieillissement-demographique-ou-le-defi-de-la-croissance-grise.html> , consulté en janvier 2012.
121. Site creapharma, <http://www.creapharma.ch/calendula.htm> , consulté en janvier 2012.
122. Site encyclopédie universelle, <http://www.encyclopedie-universelle.com> , consulté en janvier 2012.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : NOYON
Prénom : Lucile

Titre de la thèse : La prévention du vieillissement cutané

Mots-clés : Mots-clés : Peau – Vieillissement intrinsèque – Vieillissement extrinsèque – Photovieillissement – Prévention – Cosmétique – Soleil – Tabac – Radicaux libres – Glycation – Hydratation – Ride – Conseil – Rétinoïde – Alpha-hydroxyacide – Antioxydant – Huile d'Argan.

Résumé :

La Peau est l'interface entre l'individu et la société ; c'est la première image que l'on donne de soi, le premier contact physique avec l'autre ; c'est l'organe externe avec lequel on paraît mais aussi par lequel on est vu. Mais le temps qui défile se plaît à laisser les traces de son passage : ridules, rides, taches pigmentaires, relâchement cutané,...

Le vieillissement est un mécanisme complexe. En effet, il existe un vieillissement normal de la peau inscrit dans les gènes, le vieillissement intrinsèque, qui peut être accéléré par certains facteurs exogènes (soleil, tabac, nutrition, médicaments,...) qui définissent le vieillissement extrinsèque. Le soleil est le premier ennemi de la peau.

C'est pourquoi, face à une demande croissante, la recherche dermocosmétique ne cesse d'avancer dans le domaine de la prise en charge du vieillissement cutané. Des nouveaux produits apparaissent en permanence dans nos officines. Il est donc indispensable que le pharmacien d'officine puisse répondre à l'attente des patients pour ce qui concerne les traitements mais aussi les soins de peau adaptés à chaque cas particulier ; le pharmacien doit pouvoir délivrer des conseils dermocosmétiques et d'hygiène de vie.

L'ensemble de ce travail montre les multiples moyens pour lutter contre le temps qui passe, tant sur le plan de la cosmétique que sur le plan des conseils sur l'hygiène de vie.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier à Haubourdin

Assesseur(s) : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier à Armentières.

Membre extérieur : Monsieur Olivier LINXE, Docteur en Pharmacie, titulaire d'une pharmacie d'officine à Sars Poteries.